

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2022 г.

Главный редактор – **Вербовой Д.Н.** (Москва)

Заместитель главного редактора –
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., (Москва)

Ответственный секретарь – **Зубарев А.В.**,
профессор, д.м.н. (Москва)

Верстка – **Никашин Н.Н.** (Москва)

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No 2, 2022

Chief Editor – **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor – **Boyarintsev V.V.** (Moscow)

Executive Editor – **Zubarev A.V.** (Moscow)

Layout – **Nikashin N.N.** (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Вершинина М.Г., к.м.н., доцент (Москва)
Волель Б. А., доцент, д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Девяткин А.В., д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Закарян Н.В., доцент, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Иллариошкин С.Н., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов
диссертационных работ
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7(499) 140-29-54

Редакция:
E-mail: km@cgm.a.su
Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушенкова.
Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой

Подписной индекс в каталоге Почты России: ПМ769
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с
точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

Костюк Г.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., доцент, д.м.н. (Москва)
Кутепов Д.Е., д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., д.м.н. (Москва)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минаев В.И., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., доцент, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов П.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенько-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск)
Пурсанов М.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Русецкий Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смудевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина М.Б., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чербинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шатохина Е.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

Published 4 time per year
ISSN 1818-460X

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia
Tel.: +7(499) 140-29-54
Contacts information: E-mail: km@cgm.a.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A. Yakushenkova
Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of
the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

The subscription index in Pochta Rossia's catalog is ПМ769

CONTENTS

No 2, 2022

Original article

E.A. Praskurnichiy, O.S. Orlova

5 A «PORTRAIT» OF A PATIENT WITH CORONAVIRUS INFECTION

S.M. Kryzhanovskiy, V.I. Shmyrev, M.A. Samushia

12 HETEROGENEITY OF THE ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS WHO SURVIVED CORONAVIRUS INFECTION

L.P. Sokolova, I.V. Kukes, K.S. Ternovoy, V.G. Lim, E.Yu. Solovieva, S.A. Chernyaev, K.A. Ivantsov

21 POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME: METABOLIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS

E.N. Perets, I.V. Podenok, M.S. Petrova

26 KINESIO THERAPY IN THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WHO SURVIVED NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

E.N. Perets, T.N. Balashova, O.P. Donetskaya, V.N. Ardashev

31 LASER LIGHT AND MEDICAMENTOUS THERAPY IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION OF STAGES 1–3 ACCOMPANIED WITH AUTONOMIC DYSFUNCTION

M.G. Vershinina, N.I. Steriopolo, A.M. Ivanov, M.E. Malyshev

37 COMBINATION OF BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN ICU PATIENTS

A.S. Tihonova, I.V. Pogonchenkova, A.V. Kotel'nikova, M.A. Rassulova, A.A. Kukshina

48 TREATMENT MOTIVATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN

Clinical guidelines

T.V. Butskaya, O.B. Ladodo, V.M. Kodentsova, A.P. Fisenko, D.V. Risnik, S.G. Makarova, A.A. Olina, T.R. Chumbadze, N.A. Moshkina

52 ASSESSMENT OF CURRENT RECOMMENDATIONS ON VITAMIN AND MINERAL COMPLEX INTAKE IN PREGNANCY AND LACTATION

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2022

Оригинальная статья

Е.А. Праскурничий, О.С. Орлова

5 «ПОРТРЕТ» ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

С.М. Крыжановский, В.И. Шмырев, М.А. Самушия

12 ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Л.П. Соколова, И.В. Кукес, К.С. Терновой, В.Г. Лим, Э.Ю. Соловьева, С.А. Черняев, К.А. Иванцов

21 ПОСТКОВИДНЫЙ АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е.Н. Перец, И.В. Поденок, М.С. Петрова

26 ПРИМЕНЕНИЕ КИНЕЗИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Е.Н. Перец, Т.Н. Балашова, О.П. Донецкая, В.Н. Ардашев

31 ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕРВОЙ – ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

М.Г. Вершинина, Н.И. Стериополо, А.М. Иванов, М.Е. Малышев

37 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Тихонова, И.В. Погонченкова, А.В. Котельникова, М.А. Рассулова, А.А. Кукшина

48 МОТИВАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ

Клинические рекомендации

Т.В. Буцкая, О.Б. Ладодо, В.М. Коденцова, А.П. Фисенко, Д.В. Рисник, С.Г. Макарова, А.А. Олина, Т.Р. Чумбадзе, Н.А. Мошкина

52 АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2, 2022

Обзорная статья

А.В. Литвинов, Л.Н. Горобец

- 65** ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И БУДУЩЕГО РЕБЕНКА

Л.А. Рубцова, Л.С. Круглова, М.С. Круглова

- 74** ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА: ВЫСОКИЕ ДОЗЫ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕСЕДАТИВНЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, О.В. Богдашина

- 87** ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ

А.А. Абаева, О.М. Масленикова, С.В. Стеблецов

- 91** ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Лекция

А.С. Васильев, В.И. Шмырёв, Т.Ю. Хохлова,
И.Д. Стулин, А.Е. Борчинин

- 102** КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Клинические случаи

Е.В. Баринов, А.С. Панков, Д.С. Белков,
В.Е. Баринов, Н.В. Закарян, В.В. Бояринцев

- 108** РЕКАНАЛИЗАЦИЯ И СТЕНТИРОВАНИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПОДВЗДОШНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТА С РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННЫМ КАВА-ФИЛЬТРОМ

А.В. Игнатовский

- 114** КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ГЕНИТАЛЬНОГО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

CONTENTS

No 2, 2022

Review

A.V. Litvinov, L.N. Gorobets

- 65** PERINATAL AND POSTNATAL PROBLEMS IN PREGNANT WOMEN: EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF PSYCHIC DISORDERS AND THEIR IMPACT AT THE FETUS AND FUTURE CHILD

L.A. Rubtsova, L.S. Kruglova, M.S. Kruglova

- 74** CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA: HIGH DOSE AND PROLONGED INTAKE OF NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINS OF THE SECOND GENERATION

E.A. Gorbatova, M.V. Kozlova, O.V. Bogdashina

- 87** EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LEUKOPLAKIA OF THE MOUTH MUCOUS FOR DYSPLASIA PREVENTION

A.A. Abaeva, O.M. Maslennikova, S.V. Stebletsov

- 91** OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PULMONARY DISEASES WITH ASSISTED NON-INVASIVE VENTILATION

Lecture

A.S. Vasiliev, V.I. Shmyrev, T.Yu. Khokhlova,
I.D. Stulin, A.E. Borchininov

- 102** CLINICAL FEATURES OF VASCULAR HEADACHES

Clinical case

E.V. Barinov, A.S. Pankov, D.S. Belkov,
V.E. Barinov, N.V. Zakaryan, V.V. Boyarintsev

- 108** RECANALIZATION AND STENTING OF POST-THROMBOTIC OCCLUSIONS OF THE INFERIOR VENA CAVA AND ILIAC VEINS IN A PATIENT WITH A PREVIOUSLY INSTALLED CAVA FILTER

A.V. Ignatovsky

- 114** CLINICAL CASES OF THE HEMORRHAGIC FORM OF GENITAL SCLEROATROPHIC LICHEN

S.A. Akhmatov, M.Zh. Aliev, K.T. Turatbekova,
B.S. Niazov, Maksut uulu E.

120 A RARE AND LATE COMPLICATION AFTER APPENDECTOMY

Miscellanea

G.A. Tkachenko

125 A PSYCHOLOGIST IN THE RED ZONE: WORK WITH COVID-19 PATIENTS

A.Y. Zakurdaeva, G.V. Neudakhin, O.Y. Popov,
V.V. Kuznetsov, L.I. Dezhurny, V.V. Boyarintsev

130 THE FIRST AID IN MEDICAL INSTITUTIONS: PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE

Z.Kh. Agamov, A.D. Sarkisyan, S.P. Darenkov,
T.V. Shapovalenko, I.N. Sisyukin, A.L. Koshkakarjan,
O.A. Zernova, M.M. Dzagoev, R.G. Zulkarnaev,
V.S. Giljadov, V.V. Pritchepa

136 IMPLEMENTATION OF THE PROGRAM FOR EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER IN A CITY OUTPATIENT UNIT IN MOSCOW

С.А. Ахматов, М.Ж. Алиев, К.Т. Туратбекова,
Б.С. Ниязов, Максут уулу Э.

120 РЕДКОЕ ПОЗДНЕЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ АППЕНДЕКТОМИИ

Разное

Г.А. Ткаченко

125 ПСИХОЛОГ В КРАСНОЙ ЗОНЕ: ОПЫТ РАБОТЫ С БОЛЬНЫМИ COVID-19

А.Ю. Закурдаева, Г.В. Неудахин, О.Ю. Попов,
В.В. Кузнецов, Л.И. Дежурный, В.В. Бояринцев

130 ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

З.Х. Агамов, А.Д. Саркисян, С.П. Даренков,
Т.В. Шаповаленко, И.Н. Сисюкин, А.Л. Кошкакарян,
О.А. Зернова, М.М. Дзагоев, Р.Г. Зулкарнаев,
В.С. Гилядов, В.В. Причепца

136 ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ МОСКВЫ

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Подписано в печать 27.06.2022 г.
Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 13. Усл.-печ. листов 18,5. Тир. 1000. Зак. 22-Z-0846
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

«ПОРТРЕТ» ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Е.А. Праскурничий^{1,2*}, О.С. Орлова³

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента РФ, Москва

² ФГБУ ГНЦ «Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
МЗ РФ, Москва

A «PORTRAIT» OF A PATIENT WITH CORONAVIRUS INFECTION

E.A. Praskurnichiy^{1,2*}, O.S. Orlova³

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

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

* E-mail: praskurnichey@mail.ru

Аннотация

Введение. Постковидный синдром (ПКС) может развиваться у любого пациента, перенесшего инфекцию, вызванную коронавирусом SARS-CoV-2, независимо от тяжести заболевания. Клиническая картина постковидного синдрома весьма разнообразна, но наиболее распространенными его проявлениями выступают астенические симптомы, тревожно-депрессивные расстройства, признаки поражения бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем.

Цель исследования – оценить клинико-функциональные проявления постковидного синдрома и определить подходы к дальнейшему лечению.

Материалы и методы. В исследование вошли 113 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и прошедших комплексное обследование, включающее анкетирование, лабораторную и инструментальную диагностику. Кроме того, в рамках статьи авторами анализируется ряд медицинских исследований и работ по характеристике клинико-патогенетических особенностей ПКС.

Результаты и обсуждение. Отмечено преобладание астенических проявлений в постковидный период, не зависящих от пола и возраста пациентов. Среди сопутствующих заболеваний выявлено преобладание сердечно-сосудистой патологии. Значимыми оказались изменения диффузионной способности легких и неравномерности легочной вентиляции в сравнении с показателями спирометрии. Проведено сопоставление результатов собственного исследования с рядом медицинских работ, получены схожие результаты.

Заключение. В результате проведенного анализа обоснованы основные подходы для построения стратегии лечения пациентов с ПКС.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, депрессия, диффузионная способность легких, неравномерность легочной вентиляции.

Abstract

Introduction. The post-COVID syndrome (PCS) can develop in any patient who has had an infection caused by SARS-CoV-2, regardless of the disease severity. The clinical picture of post-COVID syndrome is very diverse, but its most common manifestations are asthenic symptoms, anxiety and depressive disorders, signs of damage of the bronchopulmonary and cardiovascular systems.

Purpose. To assess clinical and functional manifestations of post-COVID syndrome and to determine ways of care.

Material and methods. 113 patients, who survived coronavirus infection, were taken in the trial and were thoroughly examined including questionnaires, laboratory and instrumental diagnostics. In addition, the authors have analyzed findings of some medical researches and publications which characterize clinical and pathogenetic signs specific for PCS.

Results and discussion. Asthenic manifestations in the post-COVID stage were found to be predominant regardless of patients' gender and age. In concomitant diseases, cardiovascular pathology was predominant. Significant were changes in the diffusion capacity of lungs and uneven ventilation if to compare to spirometry indices. Findings of the present study are comparable to those in other medical trials.

Conclusion. The obtained results can substantiate basic approaches to constructing the strategy for the treatment of patients with PCS.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, depression, lung diffusion capacity, uneven pulmonary ventilation.

Ссылка для цитирования: Праскурничий Е.А., Орлова О.С. Портрет пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 5–11

Введение

Взгляды медицинского сообщества за время эпидемии коронавирусной инфекции претерпевали определенные изменения, которые выражались в пересмотре первоначальной оценки инфекции, связанной с вовлечением главным образом дыхательной системы, и характеристике ее в дальнейшем как процесса с системным и гетерогенным поражением организма в остром и постковидном периодах. В условиях пандемии коронавирусной инфекции специалисты здравоохранения столкнулись с рядом новых проблем, одной из которых является постковидный синдром (ПКС). У многих людей, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, симптомы могут сохраняться длительное время, значительно влияя на качество жизни и работоспособность. Подобные факты характеризуют ПКС как социально значимое заболевание, что требует динамического наблюдения за больными и разработки реабилитационных программ. ПКС – серьезная проблема не только конкретного человека, но и мирового сообщества на современном этапе, затрагивающая различные сферы жизни и разные отрасли государственного управления.

Цель исследования – анализ клинико-функциональных проявлений ПКС – в формировании так называемого портрета пациента в постковидном периоде болезни на основе собственных данных и результатов экспериментальных, статистических исследований для разработки подходов к оптимизации терапевтического лечения ПКС.

Материалы и методы

В качестве материалов для исследования использовали собственные результаты, а также результаты других экспериментальных и статистических исследований, в частности Т. Greenhalgh и соавт. [1], Е. Amenta и соавт. [2], А. Carfi и соавт. [3], С. Huang и соавт. [4], М. Tenforde и соавт. [5], В. Van den Borst и соавт. [6]. Проведены аналитико-синтетическая обработка медицинских данных и текстов клинических исследований, а также их сравнение и обобщение.

Исследование проводилось на базе поликлиники № 2 ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации (ФКЦ ВМТ ФМБА России). Нами было проведено обследование 113 амбулаторных пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и обратившихся на прием к терапевту. Всем пациентам выполняли пульсоксиметрию с измерением сатурации SpO₂, пробу Штанге, анкетирование по различным жалобам, оценку шкалы одышки mMRC. У 63 пациентов кроме вышеуказанных исследований применяли дополнительные методы диагностики. Использовали шкалы депрессии Гамильтона (HRDS), Гессенского адаптированного опросника, производили взятие лабораторных показателей (D-димер; общий холестерин; липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности; ферритин; гликированный гемоглобин); выполняли форсированную спирометрию (оценка жизненной

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование (n = 113)

Параметр	Значение
Мужчины, %	46.0
Женщины, %	54.0
Возраст, Ме [LQ; UQ] лет	61.0 [55.0; 66.0]
SpO ₂ , %	96.0
Проба Штанге, Ме [LQ; UQ] секунд	35.0 [30.0; 41.0]
неудовлетворительное состояние – менее 30 секунд, %	24.0
удовлетворительное состояние – 30–40 секунд, %	41.0
хорошее состояние – 40–60 секунд, %	28.0
отличное состояние – более 60 секунд, %	7.0
Количество суток от постановки диагноза, Ме [LQ; UQ] дней	65.0 [39.5; 87.0]
Процент поражения легких, Ме [LQ; UQ] %	35.0 [25.0; 45.0]
Артериальная гипертензия, %	87.0
Ишемическая болезнь сердца, %	28.0
Сахарный диабет, %	7.0
Гликированный гемоглобин, %	5,8
D-димер, Ме [LQ; UQ] нг/мл	443.5 [336.8; 617.2]
<i>Мужчины</i>	
ниже 440 нг/мл, %	50.0
выше 440 нг/мл, %	50.0
<i>Женщины</i>	
ниже 440 нг/мл, %	50.0
выше 440 нг/мл, %	50.0
Общий холестерин	
более 4,5 ммоль/л, %	20.0
менее 4,5 ммоль/л, %	80.0
Липопротеиды высокой плотности	
<i>Мужчины</i>	
менее 1 ммоль/л, %	22.0
более 1 ммоль/л, %	78.0
<i>Женщины</i>	
менее 1 ммоль/л, %	11.0
более 1 ммоль/л, %	89.0
Липопротеиды низкой плотности	
менее 3 ммоль/л, %	33.0
более 3 ммоль/л, %	67.0
Липопротеиды очень низкой плотности	
менее 1,05 ммоль/л, %	80.0
более 1,05 ммоль/л, %	20.0
Ферритин	
<i>Мужчины</i>	
менее 240 нг/мл, %	72.0
более 240 нг/мл, %	28.0
<i>Женщины</i>	
менее 120 нг/мл, %	63.0
более 120 нг/мл, %	37.0
Среднее значение дневной частоты сердечных сокращений по данным Холтер ЭКГ, М ± SD ударов в минуту	80 ± 7.1
Среднее значение ночной частоты сердечных сокращений по данным Холтер ЭКГ, М ± SD ударов в минуту	65.5 ± 8.9
Циркадный ритм, Ме [LQ; UQ]	1.21 [1.12; 1.27]
Циркадный ритм менее 1.24, %	56
LCI от должного, Ме [LQ; UQ] %	120.0 [109.0; 134.5]
менее 90%, %	6.0
110–90%, %	20.0
120–110%, %	20.0
140–120%, %	33.0
более 140%, %	21.0
ЖЕЛ	
менее 80%, %	32.0
более 80%, %	68.0
ОФВ1	
менее 80%, %	15.0
более 80%, %	85.0
Индекс Тиффно, Ме [LQ; UQ] %	79.2 [73.9; 84.6]
менее 70%, %	10.0
более 70%, %	90.0
DLCO от должного, М ± SD %	74.4 ± 17.3
менее 40%, %	2.0
40–50%, %	5.0
50–60%, %	12.0
60–70%, %	21.0
70–80%, %	19.0
80–90%, %	16.0
более 90%, %	25.0
Баллы шкалы Гамильтона, Ме [LQ; UQ] баллов	16.0 [14.0; 17.0]
0–7 баллов, %	4.0
8–13 баллов, %	17.0
14–18 баллов, %	65.0
19–22 балла, %	9.0
более 23 баллов, %	5.0
Балл общих жалоб по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб, М ± SD баллов	21.2 ± 6.1
Балл жалоб истощения по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб, Ме [LQ; UQ] баллов	14.0 [12.0; 15.0]
Балл желудочных жалоб по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб, Ме [LQ; UQ] баллов	1.0 [1.0; 3.0]
Балл ревматических жалоб по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб, Ме [LQ; UQ] баллов	2.0 [1.0; 4.0]
Балл сердечных жалоб по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб, Ме [LQ; UQ] баллов	2.0 [2.0; 3.0]

емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду, индекса Тиффно), измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), оценку неравномерности легочной вентиляции (LCI) методом вымывания азота при множественном дыхании на аппарате Easy-One Pro (NDD Medizintechnik AG, Швейцария), суточный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру на комплексе суточного мониторирования ЭКГ МН-02-8 (Валента, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.8). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого был использован критерий Шапиро – Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ]. Для изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs).

Результаты

В группу исследования вошли 52 мужчины и 61 женщина, средний возраст которых составил 61 год, медиана количества суток от момента постановки диагноза составила 65, процент поражения легочной ткани на момент постановки диагноза, по данным компьютерной томографии (КТ), составлял в среднем $35 \pm 10\%$. Артериальная гипертензия являлась самым распространенным коморбидным заболеванием и регистрировалась у 87% пациентов. У 30% больных после перенесенной коронавирусной инфекции требовалась коррекция антигипертензивной терапии в виде увеличения числа и дозы препаратов. Напротив, 10% пациентов отказывались принимать ранее назначенные антигипертензивные препараты в связи

с развитием артериальной гипотензии после манифестации COVID-19.

Пациенты, обратившиеся в поликлинику № 2 ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, отмечали разнообразные жалобы: слабость – 100%, утомляемость – 95%, нарушение толерантности к физическим нагрузкам – 92%, сухой кашель – 50%, дыхательный дискомфорт – 60%, перебои в работе сердца – 17%, нарушения сна – 10%, потливость – 28%. Средний балл одышки по шкале mMRC составлял 2.2. Все базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Выраженность жалоб на слабость, нарушение толерантности к физической нагрузке, утомляемость, бессонницу, перебои в работе сердца, потливость, сухой кашель не была ассоциирована с возрастом, процентом поражения легочной ткани, полом пациентов.

Анализ результатов шкалы Гамильтона у наблюдаемых пациентов выявил преобладание легкой и умеренно выраженной депрессии. Не получено достоверной корреляции суммы баллов, набранной пациентами по шкале Гамильтона, с полом, возрастом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ и с продолжительностью заболевания (количеством суток от момента постановки диагноза).

При анализе жалоб по Гиссенскому адаптированному опроснику выявлено преобладание жалоб, связанных с общим самочувствием, астеническими проявлениями. При этом не отмечена достоверная корреляция жалоб с возрастом пациентов, процентом поражения легких по данным КТ на момент острой инфекции, продолжительностью заболевания. Отмечена слабая связь с жалобами на суставной синдром у женщин и возрастом ($p < 0.001$, $p = 0.002$ соответственно).

В ходе анализа также выявлена обратная слабая корреляционная связь между пробой Штанге и возрастом ($p = 0.004$), при этом более низкие показатели пробы наблюдались у женщин ($p = 0.004$). Не выявлено зависимости пробы Штанге от количества суток с момента постановки диагноза и от процента поражения легочной ткани по данным КТ во время острого периода инфекции. Выявлена прямая значительная связь между пробой Штанге и ЖЕЛ ($p < 0.001$), умеренная связь с показателем DLCO% ($p = 0.01$).

При анализе корреляций SpO₂ продемонстрирована ее значительная обратная связь с про-

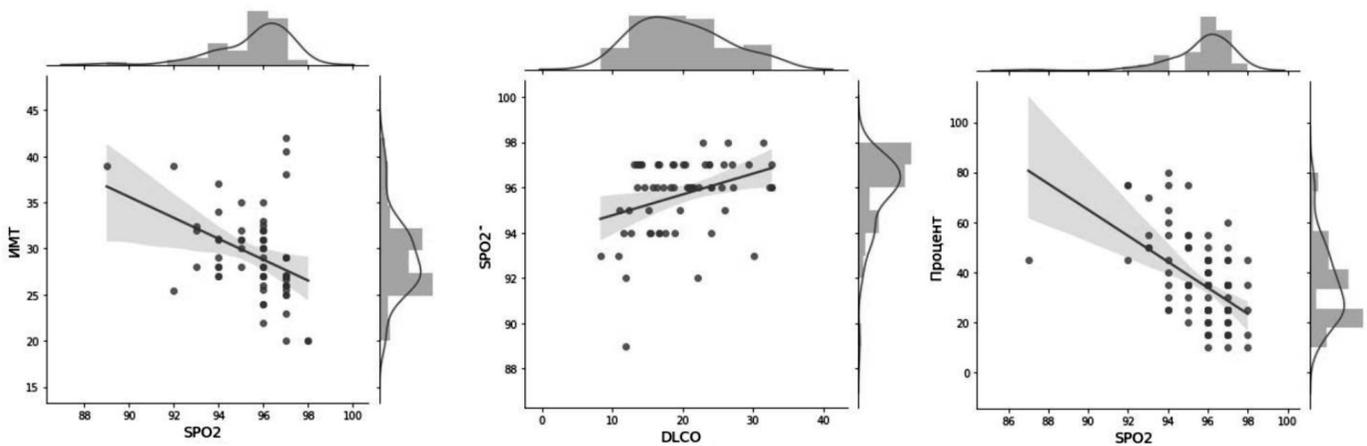


Рис. 1. Корреляционная связь между насыщенностью кислорода, индексом массы тела, процентом поражения легочной ткани на момент постановки диагноза, DLCO%

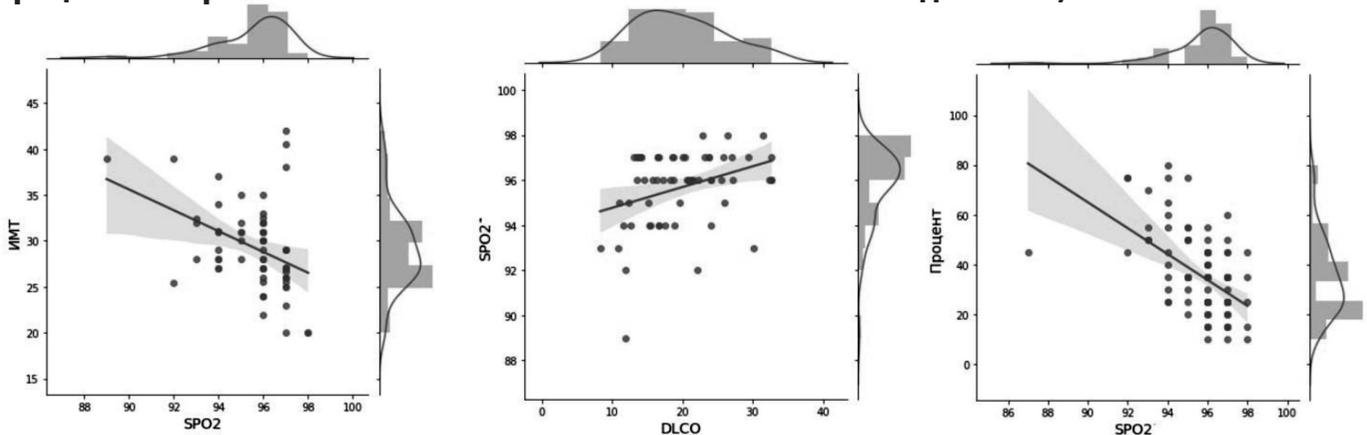


Рис. 2. Корреляционная связь DLCO% с возрастом, полом, процентом поражения легочной ткани

центом поражения легочной ткани по данным КТ в острый период заболевания ($p < 0.001$), умеренная – с индексом массы тела (ИМТ) ($p < 0.001$) и слабая корреляция – с возрастом и DLCO% ($p = 0.003$ и $p = 0.01$ соответственно) (рис. 1).

При анализе данных по шкале одышки mMRC выявлена значительная обратная связь с SpO_2 ; умеренная связь с процентом поражения легочной ткани по данным КТ в острый период заболевания, слабая прямая связь с возрастом пациентов. Не выявлено достоверности корреляционной связи с количеством суток от момента постановки диагноза и с полом пациентов.

По данным спирометрического исследования, рестриктивные изменения были выявлены у 32% пациентов, обструктивные изменения – у 10% пациентов. При корреляционном анализе отмечена достоверная обратная связь ЖЕЛ% с ИМТ ($p = 0.05$), процентом поражения легочной ткани по данным КТ ($p = 0.007$), возрастом пациентов ($p < 0.001$) и прямой связью с процентом насыщения крови кислородом ($p < 0.004$).

Анализ диффузионной способности легких, определяемой методом единичного вдоха по монооксиду углерода на аппарате EasyOnePro lab, выявил снижение DLCO ниже 80% у 59% пациентов. Получена обратная корреляционная связь DLCO% с процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции ($p = 0.002$), прямая – с ЖЕЛ% ($p = 0.004$), не было получено достоверной связи с возрастом, полом, количеством суток от момента заболевания (рис. 2).

У 74% пациентов была выявлена неравномерность легочной вентиляции (LCI) методом вымывания азота при множественном дыхании. Показатель LCI% обладал прямой корреляцией с процентом поражения легочной ткани по данным КТ, обратной – с ЖЕЛ% ($p = 0.04$, $p = 0.035$ соответственно).

Обсуждение

ПКС был впервые определен Т. Greenhalgh и соавт. [1] как заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией и продолжающееся более трех недель после появления его симптомов. Е.М. Amenta и соавт. [2], классифи-

пируя постковидные проявления, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции; органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления; новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной формы или легкого течения. Заболеваемость ПКС в целом составляет 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [7]. Клиническая картина ПКС очень разнообразна. Усталость — наиболее распространенный симптом после коронавирусной инфекции, частота которого среди госпитализированных пациентов составляет от 17.5 до 72%, а длительность в некоторых случаях превышает 7 месяцев после начала болезни. До 40% больных, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, в течение 2–4 месяцев после выписки отмечают снижение толерантности к физической нагрузке [7]. Также у больных с ПКС могут отмечаться эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия, выявляемые у 40% пациентов даже через 6 месяцев после перенесенной инфекции. Однако одним из крайне важных и инвалидизирующих симптомов ПКС является развитие когнитивного дефицита, частота которого, по данным некоторых исследований, достигает 80%. Исследование функции легких показывает рестриктивный и обструктивный характер изменений со сниженным остаточным объемом легких, уменьшенной диффузионной способностью легких по монооксиду углерода, изменение индекса легочного клиренса [8].

Полученные в нашем исследовании результаты соотносятся с рядом исследований других авторов. Один из первых отчетов по этой теме был получен 9 июля 2020 г., в исследовании приняли участие 143 пациента из Италии, которые находились под наблюдением в течение 2 месяцев после выписки [3]. У 87% пациентов в этом наблюдении был хотя бы один постоянный симптом (чаще всего — утомляемость и одышка), а снижение качества жизни наблюдалось в этом исследовании у 44.1% пациентов [3]. Два более поздних отчета представили аналогичные результаты: телефонный опрос, проводившийся с апреля по июнь 2020 г. в 13 штатах США, показал, что 35% пациентов с COVID-19 не

вернулись к своему обычному состоянию здоровья [5]. В голландском трехмесячном наблюдении за 126 пациентами, стратифицированными по начальной тяжести COVID-19, даже у 27 пациентов с легкой формой заболевания и у 51 пациента с инфекцией средней тяжести наблюдался набор симптомов такой же степени выраженности, как и у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 [4]. В ряде проводимых работ также были выявлены преобладающие отклонения DLCO и LCI над показателями спирометрии [8, 9].

Эти исследования, как и множество последующих, изучающих отдаленные проявления COVID-19, несмотря на малый размер выборки, отличаются крайней новизной и помогают решать острую медицинскую проблему на основе активно собираемых данных. Однако уже сегодня очевидно, что потребуются многолетний опыт наблюдения за пациентами после перенесенной коронавирусной инфекции, чтобы в полном объеме понять связанные с ней последствия. Подход к лечению должен быть индивидуальным в соответствии с группой клинических признаков и симптомов. Своевременное диспансерное наблюдение, включающее анкетирование, лабораторную и инструментальную диагностику, позволит в ранние сроки выявить изменения, подлежащие коррекции.

С учетом распространенности жалоб на депрессивные проявления, апатию пациенты по возможности должны получать психологическую поддержку. Модификация образа жизни, снижение веса также являются неотъемлемой частью восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции. Пациенты с сердечной патологией должны находиться под пристальным наблюдением терапевта и кардиолога с целью компенсации имеющихся патологий и предотвращения атеротромботических катастроф.

Для пациентов с сохраняющимися симптомами нарушений дыхательной системы, сниженной сатурацией кислорода, астеническими проявлениями рекомендуется применение методов, направленных на улучшение газообменных функций, микроциркуляции. Таким методом может стать гипербарическая оксигенация, учитывая успешное применение этого метода в остром периоде коронавирусной инфекции [10, 11].

Распространение коронавирусной инфекции с вовлечением широких слоев населения, рост числа переболевших инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и высокая распространенность постковидных

нарушений свидетельствуют о необходимости поиска возможных методов их лечения и реабилитации. У больных, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме, в отдаленном периоде наиболее часто отмечаются астенические, когнитивные и тревожные расстройства, снижение диффузионной способности легких. Как было отмечено выше, это определяет ПКС как социально значимое заболевание и требует динамического наблюдения больных и разработки реабилитационных программ. На данный момент имеются различные точки зрения относительно лечения ПКС, но все специалисты приходят к мнению, что нельзя игнорировать данный синдром, так как это чревато серьезными последствиями для здоровья пациентов в последующем.

Заключение

Формирование ПКС практически у всех пациентов, перенесших инфекцию, вызванную коронавирусом SARS-CoV-2, в том числе и в легкой форме, и при бессимптомном течении заболевания, необходимо учитывать при ведении данной категории пациентов. Проявления ПКС не зависят от пола и возраста пациентов. Их разнообразие встречается как у лиц молодого возраста, так и у лиц старших возрастных групп. Самыми распространенными жалобами являются астенические проявления как у мужчин, так и у женщин всех возрастов. Артериальная гипертензия является самой распространенной сопутствующей патологией у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную коронавирусом SARS-CoV-2.

У пациентов в постковидном периоде преобладают изменения диффузионной способности легких и неравномерности легочной вентиляции (указывающей на поражение дистальных отделов дыхательных путей) над показателями спирометрии, что необходимо учитывать при обследовании пациентов. При этом стойкость изменений диффузионной способности легких и неравномерности легочной вентиляции зависит от степени поражения легочной ткани в период острой инфекции.

Литература

1. Greenhalgh T. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care // *BMJ*. — 2020. — V. 370. — P. m3026.
2. Amenta E. et al. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification // *Open Forum Infect Dis*. — 2020. — V. 7. — № 12. — P. ofaa509.
3. Carfi A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA*. — 2020. — V. 324. — № 6. — P. 603–605.
4. Huang C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. — 2021. — V. 397. — № 10270. — P. 220–232.
5. Tenforde M. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. — 2020. — V. 69. — № 30. — P. 993–998.
6. Van den Borst B. et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19 // *Clin Infect Dis*. — 2020. — V. 73. — № 5. — P. e1089–e1098.
7. Боголепова А.Н. и др. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2021. — № 4. — С. 88–93. [Bogolepova A.N. et al. Possible approaches to the treatment of asthenic and cognitive disorders in postcovid syndrome // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. — 2021. — № 4. — P. 88–93. In Russian].
8. Крюков Е.В. и др. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19 // *Пульмонология*. — 2021. — № 1. — С. 30–36. [Kryukov E.V. et al. Diagnosis of uneven pulmonary ventilation by the method of nitrogen leaching during multiple respiration in patients who have undergone COVID-19 // *Pulmonology*. — 2021. — № 1. — P. 30–36. In Russian].
9. Mo X. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // *Eur Respir J*. — 2020. — V. 55. — № 6. — P. 2001217.
10. Левина О.А. и др. Безопасность применения гипербарической оксигенации при лечении COVID-19 // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. — 2020. — № 9 (3). — С. 314–320. [Levina O.A. et al. Bezopasnost' primeneniya giperbaricheskoj oksigenacii pri lechenii COVID-19. Safety of hyperbaric oxygenation in the treatment of COVID-19 // *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. — 2020. — № 9 (3). — P. 314–320. In Russian].
11. Guo D. et al. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports // *Guo Undersea Hyperb Med*. — 2020. — № 47 (2). — P. 181–187.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

С.М. Крыжановский*, В.И. Шмырев, М.А. Самушия

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

HETEROGENEITY OF THE ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS WHO SURVIVED CORONAVIRUS INFECTION

S.M. Kryzhanovskiy*, V.I. Shmyrev, M.A. Samushia

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Астения является одним из частых и стойких симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции. Патофизиологические механизмы ее формирования и причины длительного персистирования до сих пор не ясны. Понимание гетерогенности астенического синдрома у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции должно способствовать точности диагностики и достижению эффективных методов лечения у данной категории пациентов.

Цель исследования – изучить структуру астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. Проведен post-hoc-анализ базы данных неинтервенционного исследования астенического синдрома, диагностированного специалистами у пациентов в условиях амбулаторного приема. Проанализированы данные 4154 пациентов, в сравнительный анализ вошли данные 3677 пациентов. В сборе данных с 01.02.2022 по 09.08.2022 на территории РФ принял участие 371 исследователь. Астенический синдром оценивали по следующим шкалам: визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A), шкале астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), тесту «таблицы Шульце» (методика А.Ю. Козыревой), госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS.

Результаты. В популяции исследования 61.72% составили пациенты женского пола. Средний возраст – 49.62 ± 13.70 (51.00, 18.00–75.00) лет. Пациенты имели высшее (53.32%) или среднее (44.61%) образование. 70.15% пациентов работали, 20.46% вышли на пенсию. 968 (23.3%) пациентов перенесли коронавирусную инфекцию, данные этих пациентов составили основную группу. Среднее время (средняя \pm СО, медиана) от момента выздоровления после коронавирусной инфекции до оценки по шкалам составило 15.7 ± 8.2 , 16.0 дней. Группу сравнения «без ковида» составили данные 2 709 (65.21%) пациентов с астенией, отвечающей критериям МКБ-10: F06.6, G93.3, F48.0, Z73.0, R53. При оценке шкал были получены результаты (представлены данные среднее \pm СО в группе «ковид» против группы «без ковида»): VAS-A – 29.59 ± 11.17 против 27.4 ± 11.16 , $p < 0.001$; баллы по MFI-20: общий балл – 67.87 ± 12.95 против 65.11 ± 13.61 , общая астения – 15.01 ± 2.95 против 14.29 ± 2.98 , пониженная активность – 13.96 ± 3.04 против 13.39 ± 3.14 , снижение мотивации – 11.86 ± 3.11 против 11.59 ± 3.19 , физическая астения – 14.08 ± 3.08 против 13.32 ± 3.11 , психическая астения – 12.96 ± 3.17 против 12.52 ± 3.35 . Все различия по субшкалам были достоверно значимыми ($p < 0.001$). По тесту «таблицы Шульце» оценивали эффективность работы – 53.43 ± 33.21 против 57.56 ± 46.80 , $p = 0.252$; степень

вработываемости – 1.01 ± 0.12 против 1.01 ± 0.16 , $p = 0.91$; психическую устойчивость – 1.00 ± 0.12 против 1.00 ± 0.11 , $p = 0.161$. С помощью госпитальной шкалы HADS оценивали показатели депрессии – 5.39 ± 1.85 против 5.37 ± 1.95 , $p = 0.536$; тревоги – 4.89 ± 2.13 против 5.05 ± 2.17 , $p = 0.042$.

Обсуждение и заключение. Проведенный анализ показал, что астенический синдром более выражен у пациентов после перенесенной инфекции по сравнению с пациентами, у которых астения связана с соматическим заболеванием или переутомлением. Структура астенического синдрома, согласно подшкалам MFI-20 (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения), не различается по группам, достоверная разница между группами в большей степени была обусловлена выраженностью симптоматики у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, нежели доминированием какого-либо компонента астенического синдрома. Астения, связанная с соматическим заболеванием или переутомлением, сопровождалась более высоким уровнем тревоги. Оценки устойчивости внимания, эффективности работы, степени вработываемости, психической устойчивости не различались между группами. Полученные результаты позволяют рекомендовать на первом этапе лечения пациентов стандартную терапию с последующей корректировкой в зависимости от их состояния по результатам динамического наблюдения.

Ключевые слова: астения, усталость, постковидный синдром, коронавирусная инфекция, тревога.

Abstract

Asthenia is one of the frequent and persistent symptoms after coronavirus infection. Pathophysiological mechanisms of its formation and prolonged persisting course are still not clear. Understanding the heterogeneity of asthenic syndrome in patients after coronavirus infection should contribute to the accuracy of diagnosis and to the effective curative modalities in this category of patients.

Purpose. To study the structure of asthenic syndrome in patients who survived coronavirus infection.

Material and methods. A post-hoc analysis of the database of a non-interventional study of asthenic syndrome was carried out in an outpatient group of population. In all of them the diagnosis was confirmed by specialists. 4 154 cases were analyzed; 3 677 cases were taken for a comparative analysis. 371 researchers on the territory of the Russian Federation were collecting data from February 1, 2022, till August 9, 2022. The following scales were used for assessing the asthenic syndrome: visual analog scale of asthenia (VAS-A), asthenia scale (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), Schulte table test (method by A.Yu. Kozyreva), hospital scale of depression and anxiety (HADS).

Results. Among selected participants, 61.72% were females. Average age 49.62 ± 13.70 (51.00, 18.00–75.00) years. 53.32% of patients graduated from universities, 44.61% finished colleges. 70.15% of patients worked, 20.46% were retired. 968 (23.3%) patients survived COVID infection; they were taken in the main group. The average time (mean \pm CO, median) from the recovery after coronavirus infection to the scaled assessment was 15.7 ± 8.2 , 16.0 days. The comparison group «without COVID» consisted of 2 709 (65.21%) patients who had asthenia meeting the criteria of ICD-10: F06.6, G93.3, F48.0, Z73.0, R53. After the scaled evaluation, the following results were obtained (average \pm CO – in COVID group versus non-COVID group): VAS-A 29.59 ± 11.17 vs. 27.4 ± 11.16 , $p < 0.001$. MFI – 20, scores: total score 67.87 ± 12.95 vs. 65.11 ± 13.61 ; total asthenia: 15.01 ± 2.95 vs. 14.29 ± 2.98 ; decreased activity: 13.96 ± 3.04 vs. 13.39 ± 3.14 ; decreased motivation: 11.86 ± 3.11 vs. 11.59 ± 3.19 ; physical asthenia: 14.08 ± 3.08 vs. 13.32 ± 3.11 ; mental asthenia 12.96 ± 3.17 vs. 12.52 ± 3.35 . All differences in the subscales were reliably significant ($p < 0.001$). «Schulte tables» test: work efficiency: 53.43 ± 33.21 vs. 57.56 ± 46.80 , $p = 0.252$; warming-up period (workability): 1.01 ± 0.12 vs. 1.01 ± 0.16 , $p = 0.91$, mental stability 1.00 ± 0.12 vs. 1.00 ± 0.11 , $p = 0.161$. Hospital HADS scale: depression – 5.39 ± 1.85 vs. 5.37 ± 1.95 , $p = 0.536$, anxiety 4.89 ± 2.13 vs. 5.05 ± 2.17 , $p = 0.042$.

Discussion and conclusion. The analysis performed has shown that the asthenic syndrome is more pronounced in patients who survived COVID, if to compare to patients in whom asthenia was associated with somatic diseases or fatigue. The subjective assessment of asthenic syndrome with MFI-20 scale (general asthenia, decreased activity, decreased motivation, physical asthenia, mental asthenia) did not differ in the groups; significant difference between the groups was due to the severity of symptoms in patients after

coronavirus infection, rather than due to the dominance of any component of asthenic syndrome. Asthenia associated with physical illness or overwork was accompanied by a higher level of anxiety. Stability of attention, work efficiency, degree of warming-up period (workability), mental stability did not differ in groups. The results obtained allow us to recommend the standard treatment at the first stage with its subsequent adjustment depending on patient's state and results of dynamic follow-up.

Key words: asthenia, fatigue, postcovid syndrome, coronavirus infection, anxiety.

Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Шмырев В.И., Самушия М.А. Гетерогенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 12–20

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции изменила мир, к концу апреля 2022 г. было зарегистрировано более 500 млн случаев коронавирусной болезни (COVID-19), которая привела к смерти более 6 млн пациентов [1]. После перенесенной инфекции у пациентов сохраняется симптоматика, которая может наблюдаться 12 и более недель, что обусловило развитие клинической концепции постковидного синдрома (post-COVID-19 syndrome). В зависимости от длительности сохраняющихся симптомов (от 4 до 12 недель) выделяют продолжающийся симптоматический ковид (ongoing symptomatic COVID-19) и постковидный синдром, когда симптомы сохраняются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [2]. Симптомы продолжающегося ковида в виде кашля, астении, anosмии, головной боли, миалгии, нарушений работы ЖКТ, агевзии сохранялись у 46.8% пациентов на 30-й день, у 6.5% пациентов симптомы сохранялись и на 60-й день и включали астению (у 32.6% пациентов), anosмию (32.6%), агевзию (30.4%). У большинства пациентов наблюдались нарушения сна [3, 4]. Несмотря на разнообразие клинической картины постковидного синдрома, астения/усталость является одним из стойких и ведущих симптомов у пациентов. Распространенность усталости в течение первых 6 месяцев восстановления составила 42% при самооценке и 34.9% при диагностировании с использованием валидированной шкалы [5]. Большинство зарубежных исследований, посвященных изучению постковидного синдрома, используют термин «fatigue»

(с англ. – усталость). В настоящее время нет устоявшихся диагностических критериев дефиниций «слабость» (asthenia) и «усталость» (fatigue). Возможно, это объясняется тем, что астения является субъективным ощущением для пациентов и ее оценка сложна [6, 7]. Условным клиническим маркером для дифференцировки может служить то, что усталость сопровождается истощением в результате физических или умственных усилий, в то время как астения характеризуется усталостью или истощением при отсутствии физических или умственных усилий [8]. И хотя некоторые авторы называют астению термином «усталость», тем не менее важно подчеркнуть, что усталость – это только один из симптомов астении. Астения (греч. – astheneia, от а – отрицательная частица, sthenos – сила) означает отсутствие силы, потерю мышечной силы и мышечную слабость [7, 9].

Астению как синдром могут недооценивать или игнорируют, принимая усталость за нормальное физиологическое состояние организма при заболевании [11]. Однако астения и связанная с ней усталость оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, что может повлечь экономические и социальные последствия. Разработка долгосрочного планирования лечения усталости у пациентов после острых стадий инфекции SARS-CoV-2 имеет важное значение в оптимизации ухода за пациентами и результатов в области общественного здравоохранения.

Клиническое разнообразие астении обусловило цель анализа – определить структуру астенического синдрома, в частности выраженность психической астении, у паци-

ентов после перенесенной инфекции в условиях амбулаторной практики при помощи шкал для дальнейшего понимания его гетерогенности. Полученные данные должны способствовать точности диагностики и выбору эффективных методов лечения у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проведен *post-hoc*-анализ (от лат. *post hoc* – после этого) базы данных, сформированной в рамках проспективного неинтервенционного исследования (рабочее название «Тонус»): оценка эффективности и переносимости терапии препаратом Милдронат® у пациентов с жалобами на повышенную утомляемость и слабость при различных вариантах астении. Исследование было поддержано и данные для дополнительного анализа были переданы компанией ООО «Гриндекс Рус», Россия. Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол заседания независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 04.12.2020, выписка 20). Все пациенты дали устное и письменное согласие на сбор и анализ данных. В исследовании принял участие 371 исследователь, ведущий амбулаторный прием на территории РФ. Были включены 4179 пациентов, в основной анализ были включены данные 4076 пациентов, результаты основного исследования были представлены в других публикациях [10].

Материалом для анализа послужили данные пациентов на момент включения в исследование. Сбор данных осуществляли с 01.02.2022 (включение первого пациента) по 09.08.2022 (включение последнего пациента). Основную популяцию исследования составили пациенты от 18 до 75 лет с жалобами на повышенную физическую и/или психическую утомляемость со снижением уровня активности (дефицитом бодрости, энергии, внимания, концентрации, мотивации, эффективной работоспособности), нуждающиеся в дополнительном отдыхе. Верификация диагноза осуществлялась специалистами согласно критериям МКБ-10: F06.6 «Органическое эмоционально лабильное (астеническое)

расстройство, обусловленное соматической болезнью»; G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни»; F48.0 «Неврастения»; Z73.0 «Состояние истощения жизненных сил»; R53 «Недомогание и утомляемость» и выявлялась по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) – более 5 баллов; исключались пациенты с наличием симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по шкале HADS). Для включения в исследование диагноз коронавирусной инфекции должен был быть подтвержден в течение 6 месяцев до включения результатом ПЦР-теста, выпиской из стационара или записью в амбулаторной карте.

Проанализированы следующие данные: демографические (возраст и пол), антропометрические (вес, рост), сопутствующие заболевания (закодированы с использованием словаря MedDRA, версия 9.4, использован уровень «предпочтительных терминов»), анамнез коронавирусной инфекции (дата окончания заболевания). Структуру астенического синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A), шкале астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [12]; когнитивные функции – по тесту «таблицы Шульце» (W. Schulte table) (по А.Ю. Козыревой) [13]; уровень депрессии и тревоги – по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [14].

Результаты были суммированы для полной когорты пациентов и выбранных подгрупп. Для описания непрерывных переменных использовали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиану, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные были представлены в виде процентов и 95%-ных доверительных интервалов. Замещение и восстановление пропущенных данных не предусматривалось. Для тестирования значимости различий был использован *t*-критерий Стьюдента для нормально распределенных данных, в ином варианте – критерий Манна – Уитни. Для тестирования значимости различий категориальных данных использовали тест хи-квадрат или точный тест Фишера, для множественных сравнений – методы дисперсионного анализа. В исследовании был принят уровень статистической значимости

Исходные характеристики пациентов в зависимости от группы

Параметры	Наличие коронавирусной инфекции (n = 968)	Отсутствие коронавирусной инфекции (n = 2709)	p
Возраст, лет	48.43 ± 13.32, 49.00	50.85 ± 13.65, 52.00	0.000002 [#]
Вес, кг	76.96 ± 14.10, 76.00	76.89 ± 13.69, 77.00	0.85125 [#]
Рост, см	169.98 ± 7.83, 169.00	169.56 ± 8.08, 168.00	0.11388 [#]
<i>Пол</i>			
женский	599 (61.88%)	1670 (61.64%)	0.897 [*]
мужской	369 (38.12%)	1039 (38.35%)	0.726 [*]
<i>Образование</i>			
высшее	534 (55.17%)	1401 (51.72%)	0.0651 [*]
среднее	419 (43.28%)	1245 (45.96%)	0.1516 [*]
без образования	15 (1.55%)	63 (2.32%)	0.1504 [*]
<i>Рабочий стаж</i>			
пенсионер	168 (17.35%)	629 (23.22%)	0.0001 [*]
работает	703 (72.62%)	1826 (67.40%)	0.0026 [*]
не работает	71 (7.33%)	202 (7.46%)	0.9012 [*]
учащийся	26 (2.68%)	52 (1.92%)	0.1555 [*]
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
ИБС	218 (22.52%)	757 (27.94%)	0.0698 [*]
Сердечная недостаточность	103 (10.64%)	422 (43.59%)	0.4977 [*]
Цереброваскулярные заболевания	286 (29.54%)	1028 (37.94%)	0.0013 [*]
<i>Другие, наиболее часто (> 1%) встречающиеся сопутствующие заболевания (предпочтительные термины – MedDRA ч)</i>			
Эссенциальная гипертензия	106.00 (10.95%)	256.00 (9.44%)	
Расстройство регуляции вегетативной нервной системы	24.00 (2.48%)	39.00 (1.44%)	
Сахарный диабет	19.00 (1.96%)	23.00 (0.85%)	

Примечание. Количественные данные: средняя арифметическая ± стандартное отклонение, медиана, для категориальных значений – количество наблюдений (доля в популяции). # критерий Манна – Уитни; * критерий хи-квадрат.

$p \leq 0.05$. Статистический анализ данных проводили при использовании программного обеспечения Statistica, version 4.

Результаты

В базе данных содержались записи 4179 пациентов, данные 25 пациентов были исключены в связи с отсутствием подписанного информированного согласия, ряда критериев включения и данных опросников на момент включения. Таким образом, были проанализированы данные 4154 пациентов, из которых 61.72% (2564/4154) были женского пола. Средний возраст популяции составил 49.62 ± 13.70 (51.00, 18.00–75.00) лет. Большинство пациентов имели высшее (53.32% (2215/4154)) или среднее (44.61% (1853/4154)) образование. 70.15% (2914/4154) па-

циентов работали, вышли на пенсию 20.46% (850/4154) пациентов, остальные были студентами или не работали.

Для оценки поставленной задачи все пациенты были разделены по фактору перенесенной коронавирусной инфекции перед включением в исследование. Группу перенесших ковид составили 968 пациентов, остальные вошли в группу пациентов без ковида. Из последней группы были исключены пациенты, которые ранее перенесли вирусную инфекцию (ОРВИ), и те, у которых не было информации о генезе (по мнению врача) астенического синдрома, в анализ этой группы вошли данные 2709 пациентов.

В табл. 1 представлены демографические и другие характеристики пациентов

Таблица 2

Результаты анализа по шкалам в зависимости от сформированных групп

Параметр	Наличие коронавирусной инфекции		Отсутствие коронавирусной инфекции		p
	n	Среднее арифметическое ± СО [медиана, мин.—макс. значения]	n	Среднее арифметическое ± СО [медиана, мин.—макс. значения]	
<i>MFI-20, баллы</i>					
Общий балл	968	67.87 ± 12.95 [68.00, 28.00–100.00]	2709	65.11 ± 13.61 [65.00, 20.00–100.00]	0.0000 [#]
Общая астения	968	15.01 ± 2.95 [15.00, 6.00–20.00]	2709	14.29 ± 2.98 [14.00, 4.00–20.00]	0.0000 [#]
Пониженная активность	968	13.96 ± 3.04 [14.00, 4.00–20.00]	2709	13.39 ± 3.14 [14.00, 4.00–20.00]	0.0000 [#]
Снижение мотивации	968	11.86 ± 3.11 [12.00, 4.00–20.00]	2709	11.59 ± 3.19 [12.00, 4.00–20.00]	0.0062 [#]
Физическая астения	968	14.08 ± 3.08 [14.00, 5.00–20.00]	2709	13.32 ± 3.11 [13.00, 4.00–20.00]	0.0000 [#]
Психическая астения	968	12.96 ± 3.17 [13.00, 4.00–20.00]	2709	12.52 ± 3.35 [13.00, 4.00–20.00]	0.0002 [#]
<i>SCHULT (данные по шкале таблицы Шульте), сек</i>					
Эффективность работы	960	53.43 ± 33.21 [49.20, 1.40–444.60]	2689	57.56 ± 46.80 [49.60, 1.00–670.00]	0.2523 [#]
Степень вработываемости	960	1.01 ± 0.12 [1.00, 0.40–1.50]	2689	1.01 ± 0.16 [1.00, 0.30–3.60]	0.3919 [#]
Психическая устойчивость	960	1.00 ± 0.12 [1.00, 0.50–3.50]	2689	1.00 ± 0.11 [1.00, 0.30–2.50]	0.1618 [#]
<i>Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы</i>					
VAS-A	968	29.59 ± 11.17 [31.00, 5.00–50.00]	2713	27.43 ± 11.42 [27.00, 1.00–50.00]	0.000 [#]
<i>Госпитальная шкала HADS, баллы</i>					
Депрессия	965	5.39 ± 1.85 [6.00, 0.00–14.00]	2709	5.37 ± 1.95 [6.00, 0.00–21.00]	0.5361 [#]
Тревога	965	4.89 ± 2.13 [5.00, 0.00–15.00]	2709	5.05 ± 2.17 [6.00, 0.00–21.00]	0.0424 [#]

Примечание. Количественные данные: средняя арифметическая ± стандартное отклонение. # критерий Манна – Уитни; СО – стандартное отклонение.

в зависимости от группы. Проверка на нормальность распределения не выявила переменных, распределенных нормально, статистическое сравнение групп осуществлялось непараметрическими критериями. Среднее время (средняя ± СО, медиана, мин.—макс. значения) от момента выздоровления после коронавирусной инфекции до оценки по шкалам составило 15.7 ± 8.2 (16.0, 0–61) дня.

В табл. 2 представлены данные анализа заполненных шкал. На рис. 1 представлено графическое изображение выраженности по субшкалам MFI-20. Несмотря на достоверные различия, структуры астенического синдрома схожи, различия в основном обусловлены степенью выраженности у па-

циентов после коронавирусной инфекции, нежели соотношением выраженности субшкал MFI-20.

Обсуждение

Основной целью анализа было изучить структуру астенического синдрома, который является превалирующим остаточным явлением после перенесенной коронавирусной инфекции. При нетяжелом течении COVID-19 симптомы могут сохраняться у 7–65% пациентов в зависимости от длительности наблюдения [15]. При этом полное выздоровление наступает только у 30% пациентов через 6 месяцев. Доля пациентов с более чем двумя постоянными симптомами со временем уменьшается, достигнув

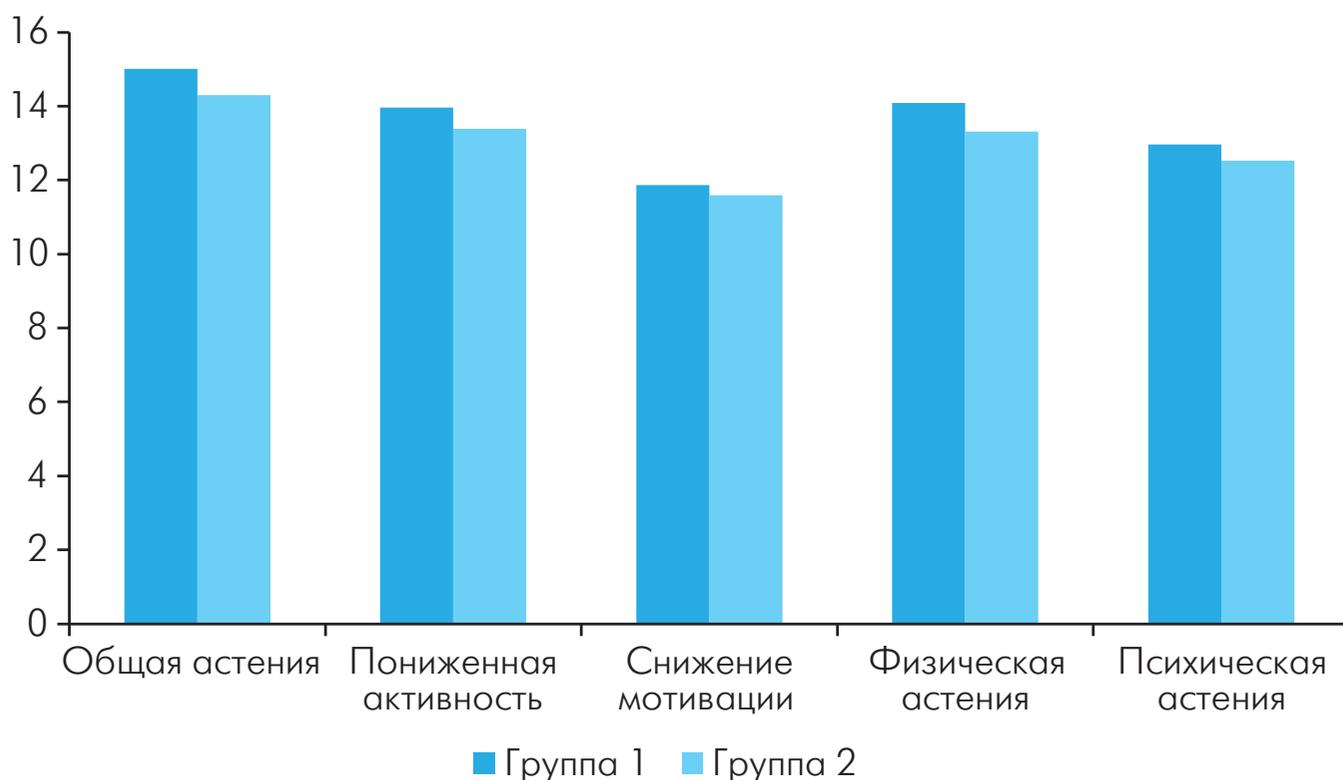


Рис. 1. Столбчатая гистограмма средних арифметических, полученных при анализах субшкал MFI-20 в сравниваемых группах (группа 1 – у пациентов после коронавирусной инфекции, группа 2 – без коронавирусной инфекции)

27% через 6 месяцев. Основными постоянными симптомами были астения/миалгия и одышка [16].

На данный момент наибольшее развитие и изучение астении (усталости) связано с изучением онкологических пациентов, у которых она может стать универсальным признаком появления или прогрессирования злокачественного новообразования [6, 7]. При онкологическом процессе астения имеет сложную патофизиологию, опосредована сочетанием факторов, высвобождаемых опухолью, реакций хозяина (цитокинов) и прямых последствий присутствия опухоли [6, 7, 11, 17, 18]. В структуре астенического синдрома доминируют два компонента: физическая и психическая астения. Физически состояние характеризуется сильной усталостью после обычных или небольших усилий, сопровождающейся неприятным и непредвиденным ощущением общей слабости и усталости, а также потерей мышечной силы. Психически астения связана со снижением

способности к интеллектуальной работе, нарушением концентрации внимания, потерей памяти и эмоциональной лабильностью [6, 7]. Таким образом, правомочно воспринимать принятый термин «усталость» (fatigue) как отражение психического компонента астении [9]. Достаточно упрощенным пониманием механизмов астении является вовлеченность мозга (связанная с усталостью) и мышц (связанная со слабостью) [17].

В отношении астенического синдрома усталости после перенесенной коронавирусной инфекции не было представлено четкого патофизиологического объяснения. Объяснить столь длительное персистирование симптома было предложено на объединенной модели синдрома хронической усталости / миалгического энцефаломиелита (МЭ/СХУ), при которых наблюдаются схожие черты с астенией после ковида. Было сделано предположение, что SARS-CoV-2 наряду с другими триггерами, которые запускаются инфекцией, приводит

к дисфункции паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а также через механизмы нейровоспаления влияет на гипоталамус и его проксимальные отделы лимбической системы. Предположительно, у генетически восприимчивых людей может изменяться порог восприимчивости к различным стрессорным ситуациям, что, в свою очередь, приводит к эпизодам недомогания после физической нагрузки, а также к более серьезным обострениям, которые закрепляют и обуславливают длительно сохраняющиеся симптомы. Это объясняет ряд симптомов при постковидном синдроме, подобных МЭ/СХУ [19]. По сути, данная концепция призывает рассматривать органическую природу усталости, которая наблюдается у пациентов после перенесенной инфекции.

Целью нашего сравнительного исследования было проанализировать структуру астенического синдрома, в частности уточнить значимость психического компонента в структуре постковидной астении и сопоставить с когнитивными психометрическими тестами. В этой связи в качестве группы сравнения выступили пациенты, у которых астенический синдром, по мнению врача, был связан с астенией, которая подпадает под критерии МКБ-10 F06.6 «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство, обусловленное соматической болезнью», Z73.0 «Состояние истощения жизненных сил», R53 «Недомогание и утомляемость», F48.0 «Неврастения», в то время как у пациентов с коронавирусной инфекцией астения была классифицирована как G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни».

Для оценки структуры была выбрана шкала MFI-20, которая включает в себя 5 подшкал (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения) и отражает субъективную оценку астении пациентом. Проведенное исследование показало схожую структуру по субшкалам MFI-20, различия между группами были обусловлены более выраженной интенсивностью каждого компонента по сравнению

с контролем, что подтверждается данными анализа по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A). При этом у пациентов с астенией в результате соматических заболеваний и переутомления отмечен более высокий уровень тревоги, что может свидетельствовать о более сложной этиопатогенетической структуре астенического синдрома у данной категории пациентов. Устойчивость внимания, эффективность работы, степень вработываемости, психическая устойчивость, которые могут отражать когнитивные процессы, были оценены по таблицам Шульте (по методике А.Ю. Козыревой) и также не выявили значимых различий.

Лимитирующим фактором результатов исследования является то, что данная работа была проведена в условиях реальной клинической практики специалистами, ведущими рутинный амбулаторный прием, что не позволяет более детально заняться сбором анамнестических данных. Результаты оценки астенического синдрома отражают астенический синдром при первичной оценке состояния пациента («здесь и сейчас») по типу поперечного среза и не учитывают динамику, что не позволило подробно изучить соматогенный генез астении. Однако полученные данные позволяют оценить и дать понимание в отношении тактики ведения пациента с астеническим синдромом после коронавирусной инфекции на первичном приеме. Это позволяет рекомендовать на первом этапе стандартную курацию с последующей корректировкой в зависимости от состояния пациента.

Заключение

Наблюдается рост физических и психологических нарушений, которые были описаны у пациентов, перенесших COVID, и которые потенциально могут оказать влияние на систему здравоохранения. Астения является одним из частых и стойких симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции. Пациенты в постострой стадии COVID-19 были в 3.7 раза больше подвержены риску возникновения усталости по сравнению со здоровыми контроль-

ными группами [5]. Проведенное исследование показало, что астенический синдром более выражен после окончания острого периода у пациентов по сравнению с пациентами, у которых астения связана с соматическим заболеванием или переутомлением. При этом субъективная оценка компонентов астенического синдрома (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения), а также когнитивные параметры — устойчивость внимания, эффективность работы, степень вработываемости, психическая устойчивость — не отличаются у пациентов, независимо от генеза астении.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data.
2. Shah W.H. et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *BMJ*. — 2021. — V. 372. — P. n136.
3. Faycal A. et al. Prevalence and factors associated with symptom persistence: a prospective study of 429 mild COVID-19 outpatients // *Infect Dis Now*. — 2022. — V. 52. — № 2. — P. 75–81.
4. Самушия М.А. и др. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021. — Т. 121. — № 4–2. — С. 49–54. [Samushiya M.A. et al. Psychoemotional disorders and sleep disorders in patients with COVID-19 // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. — V. 121. — № 4–2. — P. 49–54. In Russian].
5. Rao S.B. et al. Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis // *Ann Behav Med*. — 2022. — V. 56. — № 3. — P. 219–234.
6. Bruera E. et al. Cachexia and asthenia in cancer patients // *Lancet Oncol*. — 2000. — V. 1. — № 3. — P. 138–147.
7. Watanabe S. et al. Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy // *Hematol Oncol Clin North Am*. — 1996. — V. 10. — № 1. — P. 189–206.
8. Hinshaw D.B. et al. Depression, anxiety, and asthenia in advanced illness // *J Am Coll Surg*. — 2002. — V. 195. — № 2. — P. 271–277.
9. Narayanan V. et al. Fatigue in cancer: a review of literature // *Indian J Palliat Care*. — 2009. — V. 15. — № 1. — P. 19.
10. Шишкова В.Н. и др. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС // *Нервные болезни*. — 2022. — № 1. — С. 50–61. [Shishkova V.N. et al. Prospects for the treatment of asthenia by primary care physicians: a review of the results of the TONUS study // *Nervous diseases*. — 2022. — № 1. — P. 50–61. In Russian].
11. Aparicio L.M.A. et al. Sunitinib-induced asthenia: from molecular basis to clinical relief // *Cancer Biol Ther*. — 2011. — V. 12. — № 9. — P. 765–771.
12. Smets E.M.A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J Psychosom Res*. — 1995. — V. 39. — № 3. — P. 315–325.
13. Альманах психологических тестов. М. — 1995. — С. 112–116. [Almanac of psychological tests. — Moscow. — 1995. — P. 112–116. In Russian].
14. Zigmond A.S. et al. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand*. — 1983. — V. 67. — № 6. — P. 361–370.
15. Nalbandian A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. — 2021. — V. 27. — № 4. — P. 601–615.
16. Seang S.N. et al. Long COVID-19 symptoms: clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up // *Infect Dis Now*. — 2022. — V. 52. — № 3. — P. 165–169.
17. Neuenschwander H. et al. Pathophysiology of cancer asthenia // *Topics Palliat Care*. — 1998. — V. 2. — P. 171–182.
18. Theologides A. Anorexins, asthenins, and cachectins in cancer // *Am J Med*. — 1986. — V. 81. — № 4. — P. 696–698.
19. Olson K.L. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: the actions of the central nervous system and potential biomarkers // *Anti-aging Therapeut*. — 2012. — V. 13. — P. 91–100.

ПОСТКОВИДНЫЙ АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Л.П. Соколова^{1, 3*}, И.В. Кукес^{2, 5}, К.С. Терновой⁴, В.Г. Лим⁴,
Э.Ю. Соловьева¹, С.А. Черняев³, К.А. Иванцов⁴

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

³ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁵ АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Москва

POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME: METABOLIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS

L.P. Sokolova^{1, 3*}, I.V. Kukes^{2, 5}, K.S. Ternovoy⁴, V.G. Lim⁴,
E.Yu. Solovieva¹, S.A. Chernyaev³, K.A. Ivantsov⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ Sechenov University, Moscow, Russia

⁵ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia

* E-mail: sokolova@yandex.ru

Аннотация

Изучен патогенез основных клинических проявлений постковидного синдрома: астенического синдрома и функциональных когнитивных расстройств.

Цель исследования – выявление особенностей биохимических метаболических (метаболомических) изменений на фоне постковидного астенического синдрома.

Материалы и методы. С помощью метода масс-спектрометрии оценивали показатель фумаровой кислоты в моче, орнитина, цитруллина, аргинина в плазме крови.

Результаты. Выявлены закономерности изменений уровня ключевых участников цикла метаболизма мочевины (орнитинового цикла): аминокислот (цитруллин, орнитин, аспарат, аргинин), а также фумарата из цикла трикарбоновых кислот.

Заключение. Полученные данные имеют возможность практического приложения, они позволяют рассматривать возможность применения патогенетической терапии – коррекции дефицита отдельных участников орнитинового цикла наряду с симптоматической терапией астении и функциональных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: астения, постковидный синдром, метаболомика, когнитивное снижение.

Abstract

The article discusses pathogenesis of basic clinical manifestations in the post-COVID syndrome: asthenic syndrome and functional cognitive disturbances.

Purpose. To identify features of biochemical metabolic (metabolomic) changes in patients with post-covid asthenic syndrome.

Materials and methods. Indices of fumaric acid in the urine and ornithine, citrulline, arginine in the blood plasma were tested with the mass spectrometry technique.

Results. The results obtained revealed certain patterns of changes in levels of key participants in the urea metabolism cycle (ornithine cycle): amino acids (citrulline, ornithine, aspartate, arginine), as well as fumarate in the tricarboxylic acid cycle.

Conclusion. Results obtained in the performed trial may find their application in practical medicine; they also can promote implementation of the pathogenetic therapy so as to correct deficit of individual participants in the ornithine cycle in combination with symptomatic therapy of asthenia and functional cognitive disturbances.

Key words: asthenia, post-COVID syndrome, metabolomics, cognitive decline.

Ссылка для цитирования: Соколова Л.П., Кукес И.В., Терновой К.С., Лим В.Г., Соловьева Э.Ю., Черняев С.А., Иванцов К.А. Постковидный астенический синдром: метаболические и биохимические аспекты. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 21–25

В рамках постковидного синдрома, развивающегося у пациентов, перенесших COVID-19, повсеместно встречаются жалобы на повышенную утомляемость, снижение мотивации, усталость, общую слабость, трудности в концентрации внимания, другие когнитивные нарушения [1]. Следует сказать, что одним из наиболее частых симптомов в структуре постковидного синдрома является астения [2, 3]. Изучение особенностей биохимических, метаболических изменений на фоне постковидной астении необходимо для лучшего понимания механизмов ее формирования с целью выстраивания эффективной патогенетической терапии.

Нарушения цикла мочевины (орнитиновый цикл) зачастую рассматриваются как группа редких врожденных заболеваний, вызванных дефицитом ферментов или транспортных белков, необходимых для выведения аммиака из организма [4]. Установлено, что данные нарушения универсальны, они возникают и при заболеваниях, не ассоциированных с генетическими особенностями пациента, а провоцируемыми инфекционными агентами, в том числе новой коронавирусной инфекцией.

Диагностика нарушений цикла мочевины основывается на клинических симптомах и специфическом скрининге крови ключевых участников цикла мочевины: аминокислот (цитруллин, орнитин, аспартат, аргинин), а также fumarate из цикла трикарбоновых кислот [5].

В результате ряда биохимических последовательных процессов азот, являющийся побочным продуктом белкового обмена, удаляется из крови и превращается в мочевины.

Следствием этих нарушений является гипераммониемия, приводящая к дисфункции центральной нервной системы с изменениями психического статуса (развитию выраженных невротических расстройств и когнитивному дефициту), отеку головного мозга, судорогам, коме и, возможно, смерти [6].

Острая и хроническая гипераммониемия обуславливает изменения нейротрансмиттерных систем. При острой гипераммониемии активация рецептора NMDA приводит к эксайтотоксической гибели клеток, изменениям энергетического метаболизма и нарушению экспрессии белков астроцитов, что влияет на регуляцию объема и способствует отеку. Нейропатологическая оценка демонстрирует изменения в морфологии астроцитов. Визуализирующие исследования, в частности 1H-MRS, могут выявить маркеры нарушения метаболизма, такие как повышение уровня глутамина и снижение уровня миоинозитола. Напротив, хроническая гипераммониемия приводит к адаптивным реакциям рецептора NMDA и нарушениям пути «глутамат – оксид азота – цГМФ», в результате чего снижается способность к познанию и обучению [7]. Астения, функциональные когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства оказывают дезадаптирующее влияние на качество жизни больных, приводят к тяжелой социальной дезадаптации и инвалидизации, что определяет прогноз выздоровления и восстановления трудоспособности [8, 9].

Материалы и методы

В исследование было включено 24 пациента, 11 женщин (45.8%) и 13 мужчин (54.2%). Средний возраст женщин составил 60 лет

Таблица 1

Анализ основных метаболомных показателей, оцененных по шкалам (n = 24)

Показатель	M ± SD / Me	Min	Max	Диапазон значений, мин. – макс.
Возраст	59 ± 11	31	80	–
Орнитин (Orn), мкмоль/л	95*	64	156	30.4–184.3
Цитруллин (Cit), мкмоль/л	34*	9	57	17.5–41.1
Фумаровая кислота, ммоль/моль креатинина	5*	0	126	0.153–1.312

Примечание. M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение для среднего; * значение медиан.

(54–67), мужчин – 59 лет (56–64). Пациенты включались в исследование с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное», в период от 1 до 3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Период наблюдения составил 14–18 дней, проводился анализ клинических и метаболомных показателей в первый день включения в исследование и на 14–18-й день. Пациенты в течение этого времени получали различную лекарственную терапию, согласованную с лечащим врачом, по текущим показаниям и анамнезу заболевания.

Критерии включения: наличие документально подтвержденной перенесенной COVID-19-инфекции; возраст 18–69 лет; симптомы, связанные с астенией, нарушением когнитивной сферы, повышенной физической утомляемостью, тяжелым психологическим состоянием. **Критерии исключения:** наличие хронических неврологических и иных заболеваний в стадии обострения; использование лекарственных препаратов, влияющих на орнитинный цикл. Клиническую оценку состояния проводили с применением шкалы MFI-20 и шкалы Бартел.

С помощью метода масс-спектрометрии оценивали показатель фумаровой кислоты в моче, орнитина, цитруллина, аргинина в плазме крови. Полученные результаты представлены далее в виде наименований «Показатель 1» и «Показатель 2», где цифра где говорит о начальной (1) или конечной (2) точке исследования.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имею-

щие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии по формулам, указанным в разделе «Результаты». При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона.

Результаты

Результаты метаболомического и клинического скрининга в выборке пациентов по шкалам представлены в табл. 1. Анализ шкалы оценки астении (MFI-20) показал следующие результаты (медиана и разброс): общая астения – 14, 7–20; пониженная активность – 14, 10–19; снижение мотивации – 18, 11–39; физическая астения – 15, 9–17; психическая астения – 13, 6–14. Анализ шкалы Бартел – 18, 5–56.

В результате анализа динамики изменений уровня орнитина у пациентов в зависимости от половой принадлежности (фактор – пол) отмечено снижение уровня орнитина в период реабилитации после ковида в течение 14 дней наблюдения (табл. 2).

Анализ динамики группы «Орнитин» в зависимости от пола

Пол	Этапы наблюдения				p
	Орнитин 1		Орнитин 2		
	Me	Q-Q	Me	Q-Q	
Ж (n = 11)	102	84–107	76	58–101	0.206
М (n = 13)	89	69–112	95	66–115	0.735
p	0.434		0.235		–

Диапазон нормы (мин. – макс.) 30.4–184.3 мкмоль/л

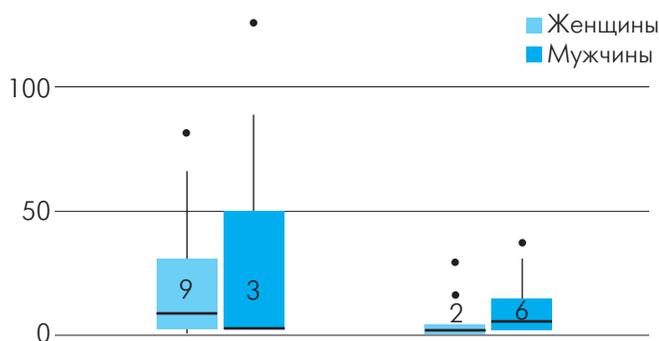


Рис. 1. Динамика показателя «фумаровая кислота» в зависимости от пола

Отмечается тенденция в снижении уровней и цитруллина, и орнитина в период постковидной реабилитации. Об этом свидетельствуют результаты анализа этих показателей в общей выборке без привязки к полу. Так, медиана для орнитина в точках 1 и 2 составила 95 (80–110) и 88 ± 36 (73–103) мкмоль/мл, а для цитруллина – 29 ± 13 (24–35) и 25 (18–30) мкмоль/мл.

Дальнейший анализ изменений в цикле мочевины связан с определением уровня фумаровой кислоты (фумарат), так как фумарат является предшественником орнитина в цикле. Анализ изменений динамики фумарата по точкам 1 и 2 в зависимости от половой

принадлежности пациентов достоверных различий не выявил. В ходе анализа было отмечено повышение уровня фумаровой кислоты, особенно в группе женщин (статистически значимые изменения, $p = 0.019$) (рис. 1).

Результаты сравнительного анализа динамики медианы показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» между двумя точками наблюдения и в зависимости от половой принадлежности представлены на рис. 2 и 3.

Анализ динамики изменения последовательных процессов в цикле мочевины выявил, что исходно повышенный уровень фумарата в группе женщин в период реабилитации активно снижался и приближался к верхним значениям нормы (1.312 мкмоль/мл). Вместе с этим снижались уровни аргинина, орнитина и цитруллина. При этом уровень цитруллина приближался к нижней границе нормы.

У мужчин отмечается обратная динамика – происходит накопление фумарата, что свидетельствует о сохраняющемся воспалительном статусе. Вместе с тем растет уровень аргинина, который является ключевым участником метаболизма NO. Дальнейшие исследования корреляции цикла мочевины

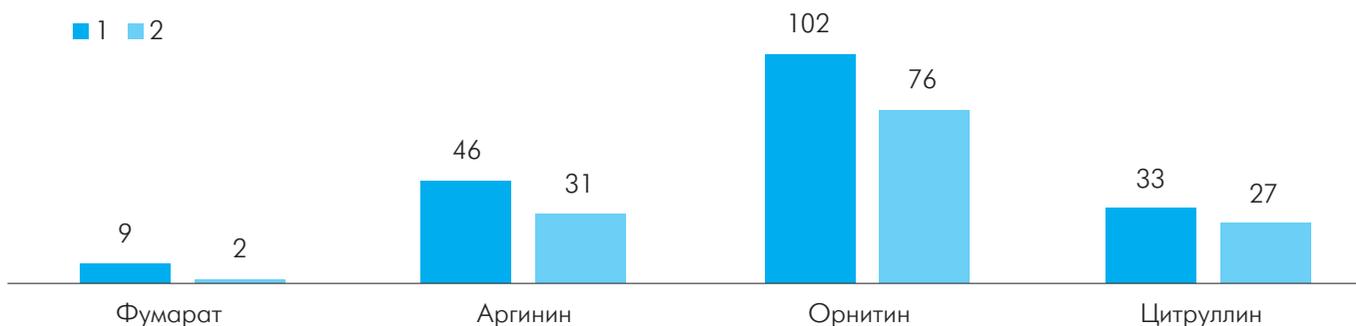


Рис. 2. Динамика показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» в группе женщин (1 – первое измерение, 2 – второе измерение)

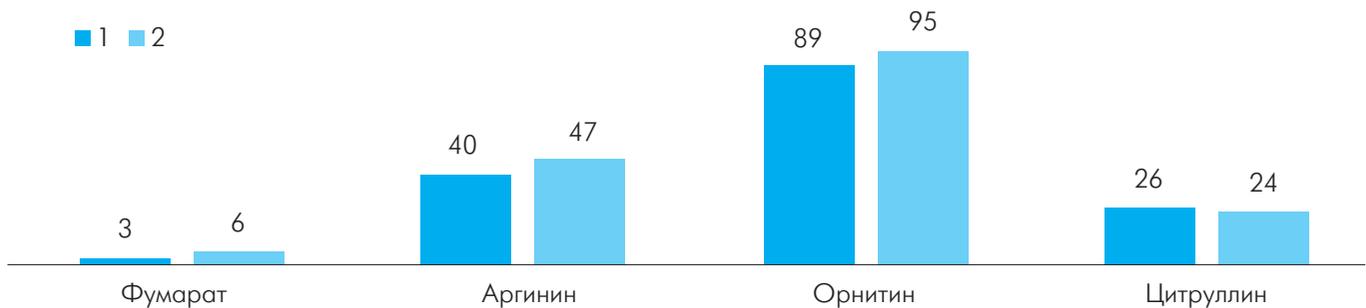


Рис. 3. Динамика показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» в группе мужчин (1 – первое измерение, 2 – второе измерение)

и метаболизма аргинина могут выявить дополнительные факторы риска для нервной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. На фоне выраженного воспалительного статуса повышается уровень орнитина, а уровень цитруллина снижается и приближается к нижней границе нормы.

Заключение

Общая и физическая астения, снижение мотивации и пониженная активность у пациентов после перенесенного COVID-19 имеют под собой патогенетическое основание в виде нарушения метаболических (метаболических) процессов. Зарегистрированы особенности и закономерности изменений уровня ключевых участников цикла метаболизма мочевины (орнитинового цикла): аминокислот (цитруллин, орнитин, аспартат, аргинин), а также фумарата из цикла трикарбоновых кислот. Полученные данные позволяют рассматривать возможность и целесообразность применения патогенетической терапии – коррекции дефицита отдельных участников орнитинового цикла, например цитруллина и орнитина, наряду с симптоматической терапией астении и функциональных когнитивных нарушений.

Литература

1. Garg P. et al. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? // *J Med Virol.* – 2020. – V. 93. – № 2. – P. 673–674.
2. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 1–12.
3. Townsend L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PloS One.* – 2020. – V. 15. – № 11. – P. e0240784.
4. Gropman A.L. et al. Neurological implications of urea cycle disorders // *J Inheret Metab Dis.* – 2007. – V. 30. – № 6. – P. 865–879.
5. Izumi Y. et al. Ammonia-mediated LTP inhibition: effects of NMDA receptor antagonists and L-carnitine // *Neurobiol Dis.* – 2005. – V. 20. – № 2. – P. 615–624.
6. Machado M.C.C. et al. Hyperammonemia due to urea cycle disorders: a potentially fatal condition in the intensive care setting // *J Intensive Care.* – 2014. – V. 2. – № 1. – P. 1–5.
7. Nettesheim S. et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders-cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – V. 12. – № 1. – P. 111.
8. Соколова Л.П. и др. Астенический синдром в общетерапевтической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 4. – С. 31–38. [Sokolova L.P. et al. Asthenic syndrome in general therapeutic practice // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2022. – V. 122. – № 4. – P. 31–38. In Russian].
9. Самушия М.А. и др. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121. – № 4–2. – С. 49–54. [Samushia M.A. et al. Psychoemotional disorders and sleep disorders in patients with COVID-19 // *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* – 2021. – V. 121. – № 4–2. – P. 49–54. In Russian].

ПРИМЕНЕНИЕ КИНЕЗИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Е.Н. Перец¹, И.В. Поденок¹, М.С. Петрова^{2*}

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

KINESIOTHERAPY IN THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WHO SURVIVED NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

E.N. Perets¹, I.V. Podenok¹, M.S. Petrova^{2*}

¹ Clinical Hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: perec2013@icloud.com

Аннотация

Вирусное поражение респираторных отделов легких, наиболее часто протекающее в тяжелой форме, с признаками дыхательной недостаточности, является важной клинической проблемой в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. В настоящее время с целью полного восстановления морфологической структуры и функции органов дыхания, активизации деятельности сердечно-сосудистой и других систем организма, адаптации к физическим нагрузкам обязательным является применение средств физической реабилитации в период реконвалесценции. В исследовании приняли участие 34 женщины (средний возраст – 55 ± 15 лет), которым после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 проводили реабилитационные мероприятия. Пациентки были рандомизированы на две группы. Основная группа состояла из 17 пациенток, которым в программу комплексной реабилитации была дополнительно включена индивидуальная программа – гидрокинезиотерапия с применением тренажеров и подводной беговой дорожки.

Повторное обследование реконвалесцентов проводили по итогам применения программ физической реабилитации в течение 4–6 недель. После реабилитационных мероприятий в основной и контрольной группах наблюдалось улучшение спирографических показателей. Так, в основной группе частота дыхательных движений в минуту снизилась с 18.42 ± 0.25 до 15.15 ± 0.20 , в контрольной – с 18.25 ± 0.33 до 15.35 ± 0.35 , что свидетельствует об уменьшении проявлений астеновегетативного синдрома и повышении уровня тренированности дыхательной системы. В результате применения комплексной программы физической реабилитации наблюдалось статистически значимое увеличение жизненной емкости легких в основной группе на 13.1%, в контрольной – на 6.8%, что является следствием повышения эластичности легочной ткани и уменьшения ригидности грудной клетки. Отмечено увеличение сатурации в основной группе с 97.55 до 98.16%, в контрольной – с 97.65 до 98.12%. При сравнении повторных показателей между основной и контрольной группами выявлено статистически зна-

чимое улучшение исследуемых показателей в основной группе, что свидетельствует о более эффективном влиянии гидрокинезиотерапии в комплексной реабилитации на функциональное состояние дыхательной системы и уменьшение выраженности астенических проявлений у реконвалесцентов.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, новая коронавирусная инфекция COVID-19, гидрокинезиотерапия.

Abstract

Viral damages of the respiratory parts of lungs, which often have severe forms and signs of respiratory failure, is the most important clinical problem in the rehabilitation of patients after coronavirus infection COVID-19. At present, in order to fully restore the morphological structure and functional ability of respiratory organs, to activate cardiovascular and other body systems as well as to adapt patients to physical exertion, it is mandatory to apply techniques of physical rehabilitation to such patient at their recovery stage. 34 women (mean age 55 ± 15 years) who had a rehabilitation course after coronavirus infection COVID-19 were taken in the trial. Patients were randomized into two groups. In the main group ($n = 17$), an individual program with hydro-kinesiotherapy, exercise equipment and underwater treadmill was added to the complex rehabilitation program. Reconvalents were examined once again after they completed physical rehabilitation programs lasting for 4–6 weeks. Spirographic findings were improved in both groups, main and control. In the main group, frequency of respiratory movements decreased from 18.42 ± 0.25 to 15.15 ± 0.20 breath/min; in the control group – from 18.25 ± 0.33 to 15.35 ± 0.35 breath/min, thus indicating improvement of the astheno-vegetative syndrome and training level of the respiratory system. After accomplishing the prescribed comprehensive program of physical rehabilitation, participants showed a statistically significant increase in the lung vital capacity in the main group by 13.1%, in the control group – by 6.8% due to increased lung elasticity and decreased chest rigidity. Saturation also increased: in the main group from 97.55% to 98.16%, and in the control group from 97.65% to 98.12%. The obtained results have demonstrated a statistically significant improvement of studied parameters in the main group vs. the control group. Thus, hydro-kinesiotherapy in the complex rehabilitation program promotes better effect at the functional state of the respiratory system and at the asthenic syndrome in reconvalents.

Key words: medical rehabilitation, new coronavirus infection COVID-19, hydro-kinesiotherapy.

Ссылка для цитирования: Перец Е.Н., Поденок И.В., Петрова М.С. Применение кинезиотерапии в комплексной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 26–30

Наиболее серьезной клинической проблемой новой коронавирусной инфекции COVID-19 является вирусное поражение респираторных отделов легких, часто тяжелого течения с явлениями дыхательной недостаточности.

В связи со сложной эпидемиологической обстановкой, связанной с COVID-19, не только в России, но и во всем мире, актуален вопрос лечения и последующего восстановления пациентов, перенесших данную инфекцию. На сегодняшний день более 270 млн случаев выявленных забо-

леваний и более 5 млн летальных исходов требуют незамедлительной разработки эффективных схем лечения и реабилитации, позволяющих комплексно воздействовать на организм с целью полного или компенсаторного восстановления и сведения осложнений к минимуму.

В настоящее время с целью полного восстановления морфологической структуры и функции органов дыхания, активизации деятельности сердечно-сосудистой и других систем организма, адаптации к физическим

нагрузкам является обязательным применением средств физической реабилитации в период реконвалесценции.

Мероприятия физической реабилитации позволяют улучшить респираторные возможности легких, повысить качество жизни, сократить сроки госпитализации и уменьшить число случаев первичной инвалидности [1].

Применение физических факторов без учета оценки их эффективности может привести к рецидивам заболевания или отсутствию клинически значимого эффекта. Многие из используемых и активно обсуждаемых в профессиональной среде методик требуют научных доказательств, которые могут быть получены только в ходе доброкачественных исследований. В связи с этим актуальна разработка научно обоснованной программы медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [2, 3].

Цель исследования – изучение эффективности применения гидрокинезиотерапии в комплексной реабилитации, а также оценка динамики функциональных показателей у реконвалесцентов.

Терапевтические преимущества гидрокинезиотерапии связаны со следующими фундаментальными принципами гидродинамики: плотность, сопротивление, плавучесть, гидростатическое давление и термодинамика. Чем больше глубина погружения пациента, тем сильнее влияние гидростатического давления на грудную клетку, как следствие, процесс дыхания становится более энергозатратным. При этом жизненная емкость легких пациента снижается на 6–9% из-за сжатия грудной клетки внешним гидростатическим давлением, которое противодействует работе инспираторных мышц. Расход энергии в покое увеличивается на 60%, если погрузить пациента в воду на уровне шейного отдела позвоночника, что в конечном итоге приводит к увеличению силы и выносливости инспираторных мышц и тем самым служит эффективным дыхательным реабилитационным упражнением [4, 5].

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 34 женщины (средний возраст – 55 ± 15 лет), которым после перенесенной коронавирусной инфекции проводились реабилитационные мероприятия. Пациенты были распределены на две группы. Основная группа состояла из 17 пациентов, в комплексную реабилитацию была дополнительно включена индивидуальная программа – гидрокинезиотерапия с применением тренажеров и подводной беговой дорожки. В контрольную группу были включены 17 пациентов, прошедшие восстановительное лечение в соответствии со стандартной реабилитационной программой.

Комплексная стандартизированная программа реабилитации включала дыхательную гимнастику с инструктором ЛФК, механотерапию и физиотерапию (высокочастотная магнитотерапия, низкочастотная лазеротерапия, импульсные токи).

Пациенты основной группы, помимо комплексной стандартизированной программы реабилитации, получали индивидуальную программу – гидрокинезиотерапию по методикам, специально разработанным в нашем центре восстановительной медицины, с применением тренажеров и подводной беговой дорожки. Во время 30-минутного занятия гидрокинезиотерапией пациент, находящийся в чаше бассейна, под контролем инструктора-методиста выполняет серию дыхательных упражнений, количество подходов которых подбирается индивидуально. Далее, после контроля состояния пациента, переходили к выполнению упражнений на подводной беговой дорожке. Индивидуальная программа реабилитации включала 12 занятий под наблюдением специалистов. Рекомендованная длительность программ реабилитации составляет от 4 до 6 недель (в амбулаторных условиях три раза в неделю).

До начала занятий для контроля состояния и отслеживания динамики данного исследования всем пациентам проводились: измерение частоты дыхательных движений в покое (ЧДД); измерение жизненной емко-

Таблица 1

Данные обследования пациентов основной и контрольной групп при первичном исследовании

Показатель	Норма*	Основная группа (n = 17)	Контрольная группа (n = 17)
ЧДД в мин	14–18	18.42 ± 0.25	18.25 ± 0.33
ЖЕЛ, л	2.5–4.0	2.59 ± 0.05	2.66 ± 0.05
Уровень SpO ₂ , %	95–99%	97.55 [90.0; 99.0]	97.65 [91.0; 99.0]
Шкала Борга	4–6	5.85 [4.0; 7.0]	5.82 [4.0; 7.0]

* Норма у женщин с учетом возрастных изменений.

Таблица 2

Результаты повторного обследования пациентов после применения программ физической реабилитации

Показатель	Норма	Основная группа (n = 17)		Контрольная группа (n = 17)	
		Первичное исследование	Повторное исследование	Первичное исследование	Повторное исследование
ЧДД в мин	14–18	18.42 ± 0.25	15.15 ± 0.20	18.25 ± 0.33	15.35 ± 0.35
Жизненная емкость легких, л	2.5–4.0	2.59 ± 0.05	2.93 ± 0.06	2.66 ± 0.05	2.84 ± 0.04
Уровень SpO ₂ , %	95–99%	97.55 [90.0; 99.0]	98.16 [92.0; 99.0]	97.65 [91.0; 99.0]	98.12 [92.0; 99.0]
Шкала Борга	4–6	5.85 [4.0; 7.0]	4.86 [3.0; 7.0]	5.82 [4.0; 7.0]	5.15 [3.0; 7.0]

сти легких (ЖЕЛ); оценка периферической капиллярной оксигенации в покое (SpO₂); оценка переносимости физической нагрузки по шкале Борга.

Пациенту предлагалось выбрать число от 0 до 10, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения теста 6-минутной ходьбы: 1 – очень-очень легкая; 10 – максимальная нагрузка.

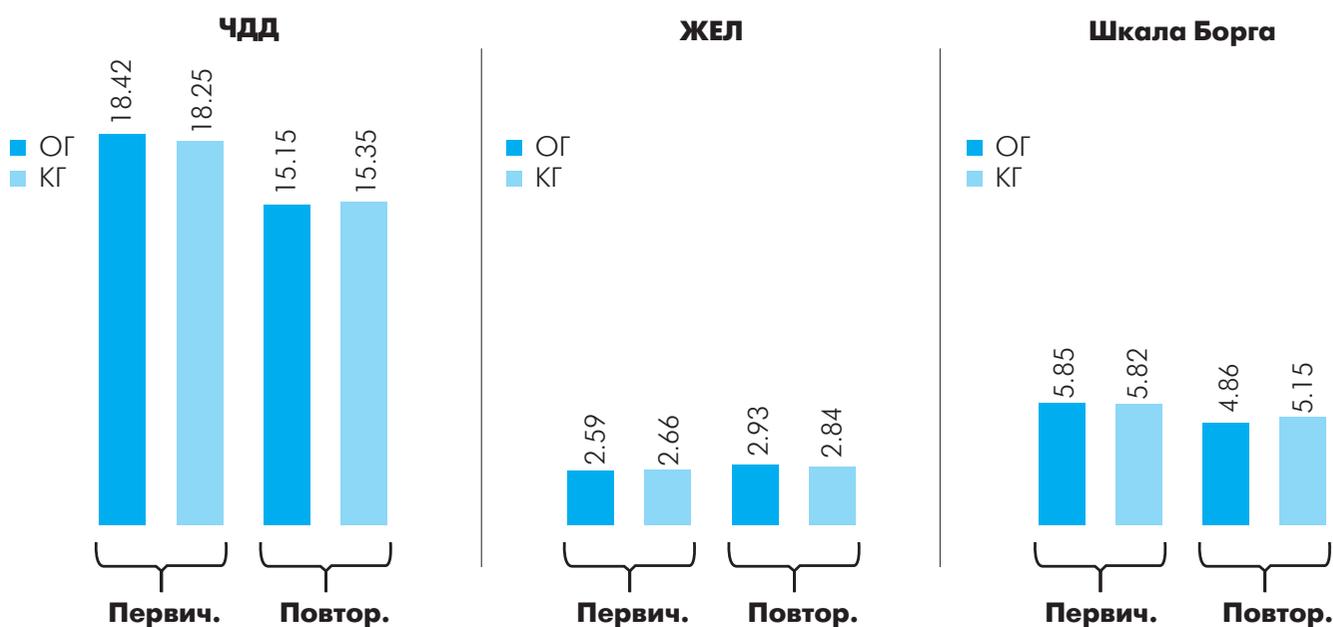
Результаты

Данные обследования пациентов основной и контрольной групп при первичном исследовании представлены в табл. 1. До начала реабилитационных мероприятий значимых различий между пациентами основной и контрольной групп не наблюдалось.

Повторное обследование пациентов проводили после применения комплексных программ физической реабилитации в течение 4–6 недель (табл. 2). По итогам проведенных реабилитационных меропр-

ятий наблюдалось улучшение спирографических показателей в основной и контрольной группах. Так, в основной группе ЧДД уменьшилась с 18.42 ± 0.25 до 15.15 ± 0.20 в минуту, в контрольной – с 18.25 ± 0.33 до 15.35 ± 0.35 в минуту, что свидетельствует об уменьшении проявлений астеновегетативного синдрома и повышении уровня тренированности дыхательной системы.

В результате применения комплексной программы физической реабилитации наблюдалось статистически значимое увеличение ЖЕЛ в основной группе на 13.1%, в контрольной – на 6.8%, что, вероятнее всего, является следствием повышения эластичности легочной ткани и уменьшения ригидности грудной клетки. Также отмечено увеличение сатурации в основной группе с 97.55 до 98.16%, в контрольной – с 97.65 до 98.12%, что свидетельствует о повышении функциональных возможностей внешнего дыхания, улучшении нервной регуляции функции внешнего



Сравнение показателей пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп при первичном (первич.) и повторном (повтор.) исследованиях

дыхания и эластичности легочной ткани, а также об увеличении энергетических возможностей дыхательной системы (рисунок).

Заключение

При сравнении повторных показателей между основной и контрольной группами выявлено статистически значимое улучшение исследуемых показателей в основной группе, что свидетельствует о более эффективном влиянии гидрокинезиотерапии в комплексной реабилитации на функциональное состояние дыхательной системы и уменьшение выраженности астенических проявлений у реконвалесцентов.

Литература

1. Carda S. et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic. The clinician's view // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2020. – V. 63. – № 6. – P. 554–556.
2. Разумов А.Н. и др. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2020. – Т. 97. – № 3. – С. 5–13. [Razumov A.N. et al. Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new COVID-19 coronavirus infection // *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture.* – 2020. – V. 97. – № 3. – P. 5–13. In Russian].
3. Епифанов В.А., Петрова М.С., Епифанов А.В. Санаторно-курортное лечение и медицинская реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 440. [Epifanov V.A., Petrova M.S., Epifanov A.V. Sanatorium-resort treatment and medical rehabilitation of patients, who have undergone a new coronavirus infection COVID-19: a guide for physicians. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2021. – P. 440. In Russian].
4. Taylor N.A.S. et al. Static respiratory muscle work during immersion with positive and negative respiratory loading // *J Appl Physiol.* – 1999. – V. 87. – № 4. – P. 1397–403.
5. Becker B.E. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications // *PMR.* – 2009. – V. 1. – № 9. – P. 859–872.

ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕРВОЙ – ТРЕТЬЕЙ СТАДИЙ В СОЧЕТАНИИ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Е.Н. Перец, Т.Н. Балашова*, О.П. Донецкая, В.Н. Ардашев

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

LASER LIGHT AND MEDICAMENTOUS THERAPY IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION OF STAGES 1–3 ACCOMPANIED WITH AUTONOMIC DYSFUNCTION

E.N. Perets, T.N. Balashova*, O.P. Donetskaya, V.N. Ardashev

Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: tatnik74@ya.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности применения низкоинтенсивного лазерного излучения у пациентов с гипертонической болезнью первой – третьей стадий (ГБ 1–3) в сочетании с вегетативной дисфункцией (симпатикотония).

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное исследование эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра. Критерии включения в исследование: наличие диагноза ГБ 1–3 в сочетании с вегетативной дисфункцией, частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 90 ударов в минуту, синусовый ритм сердца, возраст от 18 до 70 лет. В исследование вошли 90 человек, средний возраст – 65 ± 5 лет, из них 72% женщин, которые были разделены на три группы: первая группа (30 человек) получала только стандартную фармакотерапию ГБ, во второй и третьей группах к фармакотерапии добавляли физиотерапевтическое лечение ГБ. Пациенты второй группы (28 человек) получали низкоинтенсивное лазерное излучение инфракрасного спектра на проекцию сонных артерий, внутреннюю поверхность левого плеча и область шейного отдела позвоночника. Процедуры лазеротерапии проводили на приборе LAS-Expert в режиме модулированного излучения, частота – 146 Гц, длина волны – 785 нм, мощность – 60 мВт, время воздействия – 15 минут. Курс состоял из 10 ежедневных процедур. Пациенты третьей группы (32 человека) получали низкочастотную магнитотерапию на приборе «Алмаг-02» или импульсную электротерапию на область шейно-воротниковой зоны (прибор Physiovac-Expert).

Эффективность лечения оценивали по ежедневным офисным измерениям артериального давления (АД) и ЧСС, а также по результатам пробы Мартине – Кушелевского, которую проводили в первый и десятый дни лечения.

Результаты и обсуждение. В результате проводимой терапии показатели АД пришли в норму (ниже 140/90 мм рт. ст.) у пациентов всех групп на вторые сутки от начала лечения. В первый и второй дни лечения ЧСС превышала 90 ударов в минуту у всех пациентов. На третий день терапии отмечалось снижение ЧСС во всех трех группах с максимальным снижением во второй группе со 100 до 76 уд/мин и минимальным в первой группе – с 98 до 88 уд/мин. Наибольшую эффективность данная методика демонстрирует у пациентов с вегетососудистой дистонией, симптоматическими гипертензиями, в состоянии эмоционального стресса с преимущественным дистоническим типом ответа сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку при проведении пробы Мартине – Кушелевского.

Заключение. Установлено повышение эффективности лечения при применении низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра на проекцию сонных артерий (предполагается воздействие на хемо- и барорецепторы сонных артерий), внутреннюю поверхность левого плеча и область шейного отдела позвоночника в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с ГБ 1–3 в сочетании с вегетативной дисфункцией (симпатикотонией) в виде нормализации цифр АД, показателей ЧСС.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, симпатикотония, тахикардия, лазерное излучение, инфракрасный лазер.

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of low-intensity laser irradiation in patients with hypertension disease (HD) of degrees 1–3 accompanied with autonomic dysfunction (sympathicotonia).

Material and methods. An open comparative study on the effectiveness of low-intensity laser irradiation of the infrared spectrum was carried out. The criteria for inclusion into the study were: diagnosed HD of degree 1–3 combined with autonomic dysfunction, heart rate of more than 90 beats per minute, cardiac sinus rhythm, age from 18 to 70 years. 90 people (average age 65 ± 5 years, men – 28%, women – 72%) were divided into 3 groups. Group 1 ($n = 30$) had only standard HD pharmacotherapy. In Groups 2 and 3, pharmacotherapy was added with physiotherapy. In Group 2 ($n = 28$), carotid arteries, inner surface of the left shoulder and cervical region were irradiated with low-level laser light of infrared range of the spectrum. For laser therapy, LAS-Expert laser device in the modulated mode was used: frequency 146 Hz, wavelength 785 nm, power 60 MW, exposure time 15 minutes. The course consisted of 10 daily sessions. Patients from Group 3 ($n = 32$) had low-frequency magnet therapy (device Almag-02) or pulsed electrotherapy at the neck-collar area (Physiovac-Expert device). The effectiveness was assessed by daily checks of blood pressure, heart rate and Martinet – Kushelevsky test which was done on days 1 and 10.

Results and discussion. Under the prescribed therapy, on day 2 blood pressure returned to normal limits (below 140/90 mmHg) in patients of all groups. On days 1 and 2, heart rate exceeded 90 beats per minute in all patients. On day 3, heart rate decreased in all 3 groups with the maximal decrease in Group 2 (from 100 to 76 beats/min) and with the minimal decrease in Group 1 – from 98 to 88 beats/min. The discussed curative algorithm demonstrated its best effectiveness in patients with vegetative-vascular dystonia, symptomatic hypertension and emotional stress with the predominant dystonic type of cardiovascular response when they were exposed to physical exertion during Martinet – Kushelevsky test.

Conclusion. Better outcomes were seen in patients with hypertension of degrees 1–3 and autonomic dysfunction (sympathicotonia) in whom the projection of carotid arteries (probably, it affects chemo- and baroreceptors), inner surface of the left shoulder and cervical spine were irradiated with low-level infrared laser light plus pharmacotherapy. These patients had better parameters of blood pressure and heart rate.

Key words: hypertension, sympathicotonia, tachycardia, laser light, infrared laser.

Ссылка для цитирования: Перец Е.Н., Балашова Т.Н., Донецкая О.П., Ардашев В.Н. Лазерное излучение и медикаментозная терапия в лечении гипертонической болезни первой – третьей стадий в сочетании с вегетативной дисфункцией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 31–36

Введение

На данный момент в мире болезни сердечно-сосудистой системы являются доминирующими, в частности гипертоническая болезнь (ГБ) является самым распространенным диагнозом в структуре заболеваемости населения.

В России распространенность артериальной гипертонии (АГ) возросла за последнее десятилетие до 44% [1], и это общемиро-

вая тенденция. Согласно прогнозу, к 2025 г. число пациентов с АГ в мире увеличится и достигнет почти 1.5 млрд [2]. Экономический ущерб от данной нозологии очень высок, так как она является одной из частых причин временной или стойкой утраты работоспособности среди социально активных и молодых лиц трудоспособного возраста [3].

К сожалению, смертность от заболеваний сердца также неуклонно растет, поэтому актуален поиск новых физиотерапевтических методик лечения, альтернативных медикаментозным. Последние сопряжены с возможными побочными действиями лекарств, частота которых возрастает при длительном периоде применения химических веществ [4].

Высокий уровень артериального давления (АД) увеличивает риск возникновения осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, уменьшает продолжительность жизни пациентов.

При повышенных цифрах АД самыми активными в вазомоторном отношении являются артериолы, при повышении их тонуса показатели давления возрастают. Также отмечаются функциональные нарушения в венозном отделе микроциркуляторного русла.

Немаловажную роль при ГБ играет активность симпатической и парасимпатической нервной системы: повышение активности первой приводит к увеличению количества и чувствительности адренорецепторов и снижению парасимпатического воздействия [5].

Для усиления эффективности лечения в медицине широко применяется лазеротерапия, ведется поиск наиболее оптимальных и эффективных режимов работы лазера.

В данном направлении представляется перспективным применение полупроводниковых инфракрасных (ИК) лазеров, учитывая высокую проникающую способность ИК-излучения.

Интерес представляют широкий спектр его воздействия и положительный эффект при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Он достигается за счет улучшения периферического и центрального кровотока, а также воздействия на микроциркуляцию. Биологическое действие обусловлено антиоксидантным действием, нормализующим мембранные и метаболические процессы, так как в большинстве случаев при ГБ установлено нарушение функционального состояния в венозном отделе [5, 6].

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра

на приборе LAS-Expert в режиме модулированного излучения (частота – 146 Гц, длина волны – 785 нм, мощность – 60 мВт) на проекцию сонных артерий (предполагается воздействие на барорецепторы сонных артерий), внутреннюю поверхность левого плеча и область шейного отдела позвоночника, а также стандартной низкочастотной магнитотерапии и электротерапии у пациентов с ГБ 1–3-й стадий (ГБ 1–3) в сочетании с симпатикотонией [7, 8]. Курс состоял из 10 ежедневных процедур, время воздействия – 15 минут. Также в задачи исследования входило определение результативности методик с помощью измерения ЧСС, пульса, АД, проведения проб Мартине – Кушелевского.

Критерии включения в исследование: наличие диагноза ГБ 1–3 в сочетании с вегетативной дисфункцией, симпатикотонией и ЧСС более 90 ударов в минуту; синусовый ритм сердца; возраст от 18 до 80 лет.

Для подтверждения вегетативной дисфункции всем больным до включения в исследование проводили анализ вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторинге ЭКГ, анализ суточного мониторинга АД, а также определение скорректированного интервала QTc.

В исследование не вошли лица, которые имели любые противопоказания к выполнению функциональных проб с физической нагрузкой или имели ограничения и не могли выполнить пробу Мартине – Кушелевского (20 глубоких приседаний за 30 секунд.)

Всего в исследовании приняли участие 90 человек, из них мужчин – 28%, женщин – 72%, средний возраст – 65 ± 5 лет.

Назначение лазерной терапии на область разветвления сонных артерий было обусловлено депрессорными рефлексамии через воздействие на хемо- и барорецепторы дуги аорты и синокаротидной зоны с последующим влиянием на сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга и дальнейшим повышением тонуса ядер блуждающих нервов при снижении показателей АД и ЧСС у пациентов [9].

Внутренняя поверхность левого плеча является зоной прохождения меридианов сердца и перикарда. В литературе описано благоприятное воздействие лазерной терапии на

данную область у пациентов с ишемической болезнью сердца в виде уменьшения частоты приступов стенокардии и увеличения толерантности к физическим нагрузкам. Перестройка гемодинамики в данных случаях была достигнута за счет нормализации ударного и сердечного индекса, что было учтено нами при использовании вышеописанной методики [10].

Влияние лазерной терапии вследствие улучшения центральной и периферической гемодинамики при назначении на область шейного отдела происходит в результате нормализации нейрогуморальной регуляции уровня АД, устранения очага застойного возбуждения в коре головного мозга. Этот механизм реализуется через уравнивание нейрососудистых реакций лимбико-гипоталамических структур вследствие воздействия на шейные симпатические ганглии и вегетативные центры головного мозга [8].

Во время исследования все пациенты были разделены на 3 группы: в первую вошли 30 человек с назначением только медикаментозного гипотензивного лечения, вторую составили 28 пациентов с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра по описанной выше методике в сочетании с медикаментозной поддержкой. 32 испытуемых из третьей группы получали лекарственную терапию в комплексе с низкочастотной магнитотерапией или импульсной электротерапией на область шейно-воротниковой зоны.

Для оценки эффективности лечения всем пациентам ежедневно трижды измеряли АД и ЧСС в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды. Для анализа использовали наиболее достоверные показатели. АД измеряли на лучевой артерии свободно лежащей на столе руки тонометром Tensoval duo control M (Hartmann). В первый и десятый дни от начала лечения больным выполняли пробу Мартине – Кушелевского [11]. Для оценки пробы вычисляли разницу систолического и диастолического давления между показателями покоя и первыми максимальными значениями, измеренными сразу после выполнения пробы.

Через 10 секунд предлагалось сделать 20 глубоких приседаний за 30 секунд (с частотой

Таблица 1

Показатели ЧСС и АД в первые три дня лечения

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Средняя ЧСС в 1-й и 2-й дни, уд/мин	98	100	98
Средняя ЧСС на 3-й день, уд/мин	88	76	78
Среднее АД на 2-й день, мм рт. ст.	138/84	130/75	136/74

два приседания за три секунды). В последующие 10 секунд измеряли ЧСС, затем в течение 40 секунд оценивали показатели АД, в последние 10 секунд первой минуты вновь измеряли пульс. Оценку данных величин повторяли, пока данные не возвращались к исходному уровню.

На основе этих показателей определяли один из пяти типов реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку: нормотонический, гипотонический, дистонический, гипертонический, ступенчатый.

Результаты и обсуждение

Цифры АД нормализовались (< 140/90 мм рт. ст.) на второй день от начала лечения у пациентов всех групп.

В первый и второй дни лечения ЧСС превышала 90 ударов в минуту у всех пациентов. На третий день терапии отмечалось снижение ЧСС во всех трех группах с максимальным снижением во второй группе (табл. 1).

Всех пациентов оценивали по типу реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (проба Мартине – Кушелевского) на первый и десятый дни лечения (табл. 2).

При проведении пробы в первый день стационарного лечения гипертонический тип реакции (значительное повышение ЧСС, более 100%) наблюдался у 28 человек в первой (93.3%) и третьей (87.5%) группах, у 25 (89.3%) – во второй группе. Время восстановления после нагрузки составило более 5 минут (табл. 2). Такой тип ответа характерен для пациентов с гипертонической болезнью, при начальных и симптоматических гипертониях, атеросклерозе сосудов, вегетосуду-

Таблица 2

Типы реакции на пробу Мартине – Кушелевского

Тип реакции	Первая группа	%	Вторая группа	%	Третья группа	%
<i>1-е сутки лечения</i>						
Гипертонический	28	93.3	25	89.3	28	87.5
Дистонический	2	6.7	3	10.7	4	12.5
<i>10-е сутки лечения</i>						
Гипертонический	21	70	12	42.8	15	46.8
Дистонический	3	10	–	–	–	–
Нормотонический	6	20	16	57.14	13	40.6

стных дистониях и в состоянии эмоционального стресса [11]. Показатель качества реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку был ниже 0.5 (в норме колеблется от 0.5 до 1 условной единицы) и вычислялся как разница между пульсовым давлением первой минуты после восстановления и пульсовым давлением в покое, деленная на разницу между ЧСС первой минуты после восстановления и ЧСС в покое.

Дистонический тип (симптом «бесконечного тона») выявлен у двух человек в первой, трех – во второй и четырех – в третьей группе. Этот вариант ответа характерен для больных с нарушениями регуляции сосудистого русла, а также при вегетоневрозах и нейроциркуляторной дистонии. Характерно значительное повышение ЧСС, более 100%. Время восстановления после физической нагрузки превышает 3 минуты.

Показатель качества реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку при дистоническом типе реакции не определяется.

Нормотонического (повышение ЧСС на 50–70%), гипотонического (значительное повышение ЧСС, более 120%) и ступенчатого типов ответа (значительное повышение, более 100%) на дозированную физическую нагрузку зафиксировано не было. Время восстановления при нормотоническом типе не превышает 3 минут, при гипотоническом – длится более 5–10 минут, при ступенчатом – более 3 минут.

После проведения курса лечения гипертонический тип реакции определяли у 21 (70%) и 15 (46.8%) человек в первой и третьей группах, у 12 (42.8%) пациентов – во второй.

Дистонический тип ответа сохранялся только у 3 (10%) пациентов первой группы.

Целевой нормотонический ответ сердечно-сосудистой системы был достигнут у 6 (20%) человек в первой группе, у 16 (57.14%) – во второй и у 13 (40.6%) – в третьей.

Заключение

Особенностью данной работы является динамическая оценка типов гипертонической реакции за 10-дневный период гипотензивного лечения с применением физиотерапевтических методов. В результате комплексного клинического исследования было установлено повышение эффективности лечения при включении физиотерапевтических методов в схему медикаментозной терапии при лечении пациентов с ГБ 1–3 в сочетании с вегетативной дисфункцией (симпатикотония). Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра на проекцию сонных артерий (предполагается воздействие на хемо- и барорецепторы сонных артерий), внутреннюю поверхность левого плеча и область шейного отдела позвоночника способствует нормализации цифр АД, показателей ЧСС. Наибольшую эффективность данная методика демонстрирует у пациентов с вегетососудистой дистонией, артериальной гипертензией, в состоянии эмоционального стресса с преимущественным дистоническим типом ответа сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

Литература

1. Бойцов С.А. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых

- заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 143–152. [Boytsov S.A. et al. *Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later* // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – V. 20. – № 5. – P. 143–152. In Russian].
2. Кобалава Ж.Д. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. [Kobalava Zh.D. et al. *Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020* // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – № 3. In Russian].
 3. Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 415–423. [Balanova Yu.A. et al. *Economic burden of hypertension in the Russian Federation* // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2020. – V. 16. – № 3. – P. 415–423. In Russian].
 4. Староверова Т.А. и др. Пунктурная рефлексотерапия как альтернативный метод лечения артериальной гипертензии // Медицинский альманах. – 2013. – № 4 (28). – С. 127–128. [Staroverova T.A. et al. *Punctual reflexology as an alternative method treatment of arterial hypertension* // *Medical Almanac*. – 2013. – № 4 (28). – P. 127–128. In Russian].
 5. Бабушкина Г.В. и др. Лазерная терапия в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. – М.: Триада. – 2013. – С. 87–89. [Babushkina G.V. et al. *Laser therapy in the complex treatment of patients with arterial hypertension*. – Moscow: Triada. – 2013. – P. 87–89. In Russian].
 6. Ильина О.В., Кудяева Л.М. Эффективность комплексной терапии с использованием лазеропунктуры при сердечно-сосудистых заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – С. 36–40. [Ilyina O.V., Kudyaeva L.M. *The efficiency of complex therapy by means of laseropuncture for cardiovascular diseases* // *Journal of New Medical Technologies*. – 2012. – V. 19. – № 4. – P. 36–40. In Russian].
 7. Лазерная терапия и профилактика широкого круга заболеваний. Методическое пособие по применению аппарата лазерной терапии РИКТА под редакцией Ю.Г. Федорова. – М.: Милта – ПКП ГИТ. – 2018. – С. 96. [Laser therapy and prevention of a wide range of diseases. *Methodical manual on the use of the RIKTA laser therapy apparatus* edited by Yu.G. Fedorov. – Moscow. – 2018. – P. 96. In Russian].
 8. Журавлев В.Ф. и др. Новая технология физиорефлексотерапии артериальной гипертензии при вертеброгенной дорсалгии // Земский врач. – 2012. – № 6. – С. 44–48. [Zhuravlev V.F. et al. *New method of physiological reflex therapy of hypertension caused by vertebral back pain* // *Zemsky doctor*. – 2012. – № 6. – P. 44–48. In Russian].
 9. Яковлева Л.М. Оценка рефлекторных реакций сердца при стимуляции баросенсорной зоны позвоночных артерий. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19. – № 10. – С. 170–172. [Yakovleva L.M. *Evaluation of reflex reactions of the heart during stimulation of the barosensory zone of the vertebral arteries* // *The Journal of scientific articles Health and Education in Millennium*. – 2017. – V. 19. – № 10. – P. 170–172. In Russian].
 10. Герасименко М.Ю. и др. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. – М. – 2015. – С. 38–40. [Gerasimenko M.Yu. et al. *Laser therapy in medical rehabilitation and preventive programs: clinical recommendations*. – Moscow. – 2015. – P. 38–40. In Russian].
 11. Буйкова О.М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ. – 2017. – С. 14. [Buikova O.M., Bulnaeva G.I. *Functional tests in medical and mass physical culture: textbook*. – Irkutsk: IGMU. – 2017. – P. 14. In Russian].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Г. Вершинина^{1,2*}, Н.И. Стериополо¹, А.М. Иванов³, М.Е. Малышев⁴

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента РФ, Москва

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

COMBINATION OF BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN ICU PATIENTS

M.G. Vershinina^{1,2*}, N.I. Steriopolo¹, A.M. Ivanov³, M.E. Malyshev⁴

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

*E-mail: labckb@gmail.com

Аннотация

Оценка инфекционного процесса у больных в критическом состоянии часто является непростой задачей для врачей-клиницистов. В настоящее время клинические признаки для диагностики и мониторинга пациентов с сепсисом не могут быть интерпретированы однозначно. В этих условиях биомаркеры, характеризующие течение септического процесса, особенно при использовании их в комбинации, могут оказаться более эффективными.

Цель исследования – определить диагностическую ценность различных комбинаций биомаркеров (прокальцитонина (PCT), среднерегионального проадреномедулина (MR-proADM), пресепсина (PSEP), С-реактивного белка (CRP) и количества лейкоцитов (L)) для диагностики сепсиса и дифференциальной диагностики тяжести септического состояния у больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы. Исследовали содержание PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L в сыворотке/плазме крови у 127 пациентов с признаками инфекционного процесса при поступлении, через 48 часов и на 5-е сутки (120 часов) пребывания в ОРИТ. Ретроспективно по данным истории болезни согласно критериям «Сепсис-2» были сформированы четыре группы пациентов: без установленного сепсиса (группа 1, n = 63), с установленным сепсисом (группа 2, n = 64), с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2) (группа 3, n = 27), с тяжелым сепсисом (SOFA > 2) (группа 4, n = 37). Диагностические характеристики комбинации биомаркеров в группах определяли на основании простой балльной оценки с использованием пороговых значений концентрации (cut-off), полученных нами при изучении отдельных маркеров и на основании литературных данных.

Результаты. При поступлении сывороточные концентрации PCT, MR-proADM, PSEP ($p < 0.01$) и L ($p < 0.05$) были достоверно выше у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами без сепсиса. Значения CRP статистически не отличались в исследуемых группах. Были сформированы четыре модели биомаркеров с присвоением баллов в зависимости от cut-off: 1) PCT,

MR-proADM, PSEP, L (PAPsL) – максимум 6 баллов; 2) PCT, CRP, L (PCL) – максимум 5 баллов; 3) MR-proADM, CRP, L (ACL) – максимум 3 балла; 4) PSEP, CRP, L (PsCL) – максимум 3 балла. По данным ROC-анализа, при поступлении наиболее эффективной оказалась модель PAPsL как для диагностики сепсиса (при критерии более 4 баллов диагностическая чувствительность – 46.9%, специфичность – 93.0%, площадь под кривой AUC=0.780, $p < 0.001$), так и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса (при критерии более 4 баллов диагностическая чувствительность – 64.9%, специфичность – 77.8%, площадь под кривой AUC=0.780, $p < 0.001$). Через 48 часов преимущество также имеет модель PAPsL с критерием более 3 баллов: для диагностики сепсиса диагностическая чувствительность – 71.2%, специфичность – 70.6%, площадь под кривой AUC=0.732, $p < 0.001$; для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса диагностическая чувствительность – 85.3%, специфичность – 55.6%, площадь под кривой AUC=0.770, $p < 0.001$. На 5-е сутки (120 часов) пребывания в ОРИТ для модели PAPsL при критерии более 3 баллов для диагностики сепсиса диагностическая чувствительность – 71.2%, специфичность – 70.6%, площадь под кривой AUC=0.732, $p < 0.001$; для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса диагностическая чувствительность – 96.3%, специфичность – 63.2%, площадь под кривой AUC=0.830, $p < 0.001$, что является лучшим показателем из всех рассматриваемых моделей.

Заключение. Показано преимущество использования комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ в критическом состоянии. Предложена мультимаркерная шкала оценки состояния пациентов с расчетом пороговых значений.

Ключевые слова: сепсис, биомаркеры, прокальцитонин, среднерегиональный проадреномедуллин, пресепсин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов.

Abstract

To evaluate the infectious process in critically ill patients is often not an easy task for clinicians. Currently, clinical signs for the diagnostics and monitoring of patients with sepsis cannot be interpreted unambiguously. Under these conditions, biomarkers characterizing the course of septic process, especially when used in combination, may be more effective.

Purpose. To determine diagnostic values of various combinations of biomarkers (PCT, MR-proADM, PSEP, CRP and leukocyte count) for the diagnostics of sepsis and differential diagnostics of septic severity in ICU patients in the critical state.

Material and methods. Levels of procalcitonin (PCT), medium-regional proadrenomedulline (MR-proADM), presepsin (PSEP), C-reactive protein (CRP) and some leukocytes (L) in the serum/plasma were examined in 127 patients with signs of sepsis on admission to ICU, in 48 hours and on day 5 (120 hours). Retrospectively, four groups of patients were formed using the data from case-histories and «Sepsis-2» criteria: Group 1 ($n = 63$) – no confirmed diagnosis of sepsis; Group 2 ($n = 64$) – confirmed diagnosis of sepsis and severe sepsis; Group 3 ($n = 27$) – confirmed diagnosis of sepsis; Group 4 ($n = 37$) – severe sepsis. Diagnostic characteristics of combined biomarkers were assessed with a simple score count using the cut-off threshold values which were obtained when we studied separate markers and literature data.

Results. On admission, serum concentrations of PCT, MR-proADM, PSEP ($p < 0.01$) and leukocytes ($p < 0.05$) were significantly higher in patients with sepsis compared to patients without sepsis. CRP values did not differ statistically in the studied groups. Four biomarker models were formed and scored depending on cut-off: 1. PCT, MR-proADM, PSEP, L (PAPsL) – max 6 points; 2. PCT, CRP, L (PCL) – max 5 points; 3. MR-proADM, CRP, L (ACL) – max 3 points; 4. PSEP, CRP, L (PsCL) – max 3 points. The ROC analysis showed that PAPsL model was the most effective on admission for both sepsis diagnosis (at > 4 points, diagnostic sensitivity 46.9%, specificity 93.0%, area under AUC curve=0.780, $p < 0.001$) and differential diagnosis of sepsis and severe sepsis (at > 4 points, diagnostic sensitivity 64.9%, specificity – 77.8%, area under AUC curve=0.780, $p < 0.001$). In 48 hours, PAPsL model at > 3 was also better for: sepsis diagnostics with diagnostic sensitivity 71.2%, specificity 70.6%, area under AUC curve=0.732, $p < 0.001$; differential diagnostics of sepsis and severe sepsis with diagnostic sensitivity 85.3%, specificity 55.6%, area under AUC curve=0.770, $p < 0.001$. On day 5 (120 hours) of stay in ICU, e PAPsL model with criteria > 3 for diagnosis of sepsis had diagnostic sensitivity 71.2%, specificity – 70.6%, area under

AUC curve=0.732, $p < 0.001$; for differential diagnosis of sepsis and severe sepsis, diagnostic sensitivity 96.3%, specificity 63.2%, area under AUC curve=0.830, $p < 0.001$, which is the best indicator of all the assessed models.

Conclusion. Combination of biomarkers for early diagnostics of sepsis in ICU patients in the critical state has shown its advantages. The authors propose a multi-marker scale for assessing patient's condition with calculation of threshold values.

Key words: sepsis, biomarkers, procalcitonin, medium-range proadrenomedullin, presepsin, C-reactive protein, white blood cell count.

Ссылка для цитирования: Вершинина М.Г., Стериополо Н.И., Иванов А.М., Мальшев М.Е. Использование комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 37–47

Мировой опыт показывает, что приблизительно у трети тяжелобольных пациентов, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в итоге диагностируют сепсис, который часто является одной из основных причин летального исхода [1]. Несмотря на то что при правильном диагнозе исходы сепсиса напрямую зависят от своевременного назначения соответствующих антимикробных препаратов, оценка течения инфекционного процесса у больных в критическом состоянии зачастую является непростой задачей для врачей-клиницистов. К сожалению, в настоящее время клинические признаки для диагностики и мониторинга состояния пациентов с сепсисом не могут быть интерпретированы однозначно. В этих условиях биомаркеры, характеризующие течение септического процесса, особенно при использовании их комбинаций, могут оказаться более эффективными. В результате значительного количества клинических испытаний, а также исследований, направленных на изучение септических состояний, были определены возможные биомаркеры. До настоящего времени нет единой концепции по интерпретации полученных показателей. Вполне возможно, проблема заключается в том, что концентрации большинства маркерных молекул заметно повышаются при развитии как септических процессов, так и того или иного острого воспалительного заболевания, например, после травмы или объемного оперативного вмешательства даже у тех больных, которые не имеют септических осложнений в более поздние сроки [2]. Наиболее часто в практике для принятия клинических решений используют определение концентрации про-кальцитонина (PCT), среднерегионального про-

адреномедулина (MR-proADM), пресепсина (PSEP), С-реактивного белка (CRP) и количества лейкоцитов (L). Можно предположить, что из-за мультифакторной структуры септического ответа комбинация нескольких тестов будет более эффективной для диагностики и лечения, чем один идеальный биомаркер. Так, в работе S. Angeletti и соавт. [3] при комбинированном измерении биомаркеров (PCT; MR-proADM; интерлейкинов (IL): IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10; фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферона гамма (IFN- γ), эпидермального фактора роста (EGF), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)) у 104 больных с сепсисом была обнаружена максимальная посттестовая вероятность сепсиса при сочетании PCT с MR-proADM, превышающая посттестовые вероятности при использовании единичных маркеров. В другой работе этих же авторов [4] было показано, что комбинированное использование трех маркеров – PCT, MR-proADM и TNF- α – с применением балльной оценки их концентраций показало очень высокую степень точности в диагностике и прогнозировании сепсиса.

Цель исследования – определить диагностическую ценность различных комбинаций биомаркеров для диагностики и дифференциальной диагностики сепсиса у больных ОРИТ, находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы

Содержание PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L в сыворотке/плазме крови у 127 пациентов, поступивших в ОРИТ с признаками инфекционного процесса, исследовали при поступле-

Исходные данные пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=64)	Группа 3 (n=27)	Группа 4 (n=37)
<i>Демография</i>				
Возраст, лет	67.9±17.8	68.2±15.0	68±15.0	67.4±16.8
<i>Пол, n (%)</i>				
Мужской	37 (58.7%)	36 (56.3%)	21 (77.7%)	20 (54.1%)
Женский	26 (41.3%)	28 (43.7%)	6 (22.3%)	17 (45.9%)
<i>Основной очаг инфекции, n (%)</i>				
Дыхательная система	25 (39.7%)	26 (40.6%)	16 (59.3%)	20 (54.1%)
Мочевыделительная система	3 (4.8%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Органы брюшной полости	7 (11.1%)	6 (9.4%)	2 (7.4%)	2 (5.4%)
Центральная нервная система	9 (14.3%)	7 (10.9%)	4 (14.8%)	4 (10.8%)
Другое/неизвестно	6 (9.5%)	7 (10.9%)	2 (7.4%)	2 (5.4%)
Кровоток	13 (20.6%)	14 (21.9%)	3 (11.1%)	7 (18.9%)
<i>Жизненные показатели</i>				
Температура, °С	37.7±1.2	37.8±1.1	38.0±1.3	37.5±1.0

Примечание. Группа 1 – без установленного сепсиса; группа 2 – суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом; группа 3 – с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2); группа 4 – тяжелый сепсис (SOFA > 2).

нии, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в отделении (контрольные точки). Ретроспективно по данным истории болезни с учетом критериев «Сепсис-2» [5, 6] были сформированы группы пациентов: без подтвержденного сепсиса, с установленным сепсисом (SOFA ≤ 2), с тяжелым сепсисом (SOFA > 2), которые анализировались попарно: без установленного сепсиса (группа 1) / суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом (группа 2) и с установленным сепсисом (группа 3) / тяжелым сепсисом (группа 4). Данные пациентов в исследуемых группах сравнения представлены в табл. 1. Попарно сравниваемые группы были статистически однородными.

Определение высокочувствительного CRP выполнялось на нефелометре BN Prospec (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Концентрацию PCT и MR-proADM измеряли на анализаторе В·R·А·Н·М·S Kryptor Compactplus (ThermoFisher Scientific, США). Измерение PSEP выполняли на иммунохемилюминесцентном анализаторе PATFAST (LSI Medience Corporation, Япония).

Диагностические характеристики комбинации биомаркеров в группах определяли на основании простой балльной оценки с использованием пороговых значений концентрации (cut-off), полу-

Таблица 2

Параметры балльной оценки биомаркеров крови у пациентов ОРИТ в критическом состоянии с подозрением на сепсис

Показатель	Критерий	Оценка, баллы
PCT, нг/мл	< 0.5	0
	0.5–1.0	1
	1.0–14.0	2
	> 14.0	3
MR-proADM, нмоль/л	< 1.4	0
	> 1.4	1
PSEP, пг/мл	< 519.0	0
	> 519.0	1
CRP, нг/мл	< 50.0	0
	> 50.0	1
L, × 10 ⁹ /л	< 12.9	0
	> 12.9	1

Примечание. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

ченных нами при изучении отдельных маркеров и на основании литературных данных (табл. 2).

Изучали четыре комбинации маркеров:

- 1) PCT, MR-proADM, PSEP, L (модель PAPsL);
- 2) PCT, CRP, L (модель PCL);
- 3) MR-proADM, CRP, L (модель ACL);
- 4) PSEP, CRP, L (модель PsCL).

Таблица 3

Анализ изменения биомаркеров у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса (без установленного сепсиса и с сепсисом) в трех контрольных точках

Биомаркер	Группа 1 (n = 63)	Группа 2 (n = 64)	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	10.61 [7.31–13.03]	13.28 [7.68–20.70]	0.0402
PCT, нг/мл	2.23 [0.60–6.67]	5.84 [2.41–34.68]	0.0006
MR-proADM, нмоль/л	1.49 [0.91–2.82]	2.22 [1.54–7.97]	0.0005
PSEP, пг/мл	310.50 [141.00–622.50]	703.00 [254.25–1522.25]	0.0067
CRP, нг/мл	75.00 [21.10–146.00]	104.00 [44.65–203.25]	0.0714
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	9.91 [7.37–13.14]	11.30 [7.70–16.18]	0.2032
PCT, нг/мл	2.40 [0.44–5.79]	5.30 [1.58–37.18]	0.0020
MR-proADM, нмоль/л	1.86 [0.89–3.10]	2.35 [1.68–8.52]	0.0090
PSEP, пг/мл	1045.00 [229.25–2051.50]	759.5 [216.00–1356.00]	0.6310
CRP, нг/мл	59.00 [30.25–131.75]	98.00 [35.65–161.50]	0.735
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	9.02 [6.77–13.01]	11.50 [8.12–15.33]	0.7576
PCT, нг/мл	3.48 [1.09–9.66]	6.69 [1.01–37.59]	0.1640
MR-proADM, нмоль/л	1.77 [0.72–3.35]	2.78 [1.66–7.42]	0.0091
PSEP, пг/мл	2088.00 [401.00–2714.00]	728.00 [258.00–1161.00]	0.0895
CRP, нг/мл	78.00 [35.17–104.50]	101.50 [28.10–140.00]	0.574

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедулин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

Статистический анализ проводили с использованием статистических программ MedCalc, версия 18.9.1 (MedCalcSoftware, Бельгия) и MS Excel (Microsoft Corporation, США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий между выраженностью признака в сравниваемых переменных определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) для независимых выборок. Описательные результаты непрерывных переменных были выражены как среднее (\pm SD) или медиана (межквартильный диапазон) в зависимости от нормальности их распределения. Операционные параметры тестов оценивали по диагностической чувствительности (Se), диагностической специфичности (Sp), отношению правдоподобия отрицательного (LR-) и положительного результатов (LR+) – по характеристическим кривым (ROC) с использованием метода Де-Лонга. Для оценки значений площади под ROC-кривой (AUC) использовали следующую шкалу: 0.9–1.0 – от-

личная значимость, 0.8–0.9 – очень хорошая, 0.7–0.8 – хорошая, 0.6–0.7 – средняя, 0.5–0.6 – неудовлетворительная. Достоверные различия регистрировали при значении $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования изучали диагностические характеристики отдельных биомаркеров для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса: без установленного сепсиса (группа 1) и суммарно с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом (группа 2), для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса (группа 3 и группа 4) при поступлении, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в отделении. Их медианные значения, межквартильные диапазоны (25-й и 75-й процентиля) и p по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney тест) в исследуемых группах сравнения представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

При сопоставлении медианных значений концентраций исследуемых биомаркеров в страти-

Анализ изменения биомаркеров у пациентов ОРИТ с установленным сепсисом и тяжелым сепсисом в трех контрольных точках

Биомаркер	Группа 3 (n = 27)	Группа 4 (n = 37)	p по критерию Манна – Уитни
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	10.61 [7.31–13.03]	13.28 [7.68–20.70]	0.0402
PCT, нг/мл	1.30 [0.31–5.92]	20.16 [4.32–48.50]	< 0.0001
MR-proADM, нмоль/л	1.56 [1.52–2.11]	4.97 [2.17–12.32]	< 0.0001
PSEP, пг/мл	851.00 [1458.0–1756.0]	361.50 [189.5–1197.0]	0.0720
CRP, нг/мл	98.6 [48.60–169.50]	63.00 [28.28–183.58]	0.2856
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	9.91 [7.37–13.14]	11.30 [7.70–16.18]	0.2032
PCT, нг/мл	1.24 [0.64–3.51]	15.27 [4.99–46.11]	< 0.0001
MR-proADM, нмоль/л	1.72 [1.55–2.11]	3.45 [2.17–10.72]	0.0012
PSEP, пг/мл	491.0 [181.50–860.0]	1356.0 [613.8–2508.8]	0.0626
CRP, нг/мл	91.00 [44.20–139.00]	72.00 [31.00–141.00]	0.5902
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>			
L, × 10 ⁹ /л	9.02 [6.77–13.01]	11.50 [8.12–15.33]	0.7576
PCT, нг/мл	1.01 [0.38 – 6.12]	11.01 [4.22–48.19]	0.0002
MR-proADM, нмоль/л	1.66 [1.54–2.73]	3.78 [2.17–12.37]	0.0003
PSEP, пг/мл	728.00 [258.00–1061.50]	943.00 [526.0–1852.0]	0.1247
CRP, нг/мл	101.00 [30.50–138.75]	102.00 [32.33–139.79]	0.8935

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедулин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

фицированных группах пациентов достоверные различия были выявлены только для PCT, MR-proADM, PSEP и L (в зависимости от дня нахождения в ОРИТ).

На основании кривых рабочих характеристик ROC были определены предельные значения (cut-off) PCT, MR-proADM, PSEP, CRP и L для диагностики сепсиса в группах 1 и 2 (табл. 5) и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 (табл. 6).

Анализ полученных диагностических характеристик продемонстрировал, что ни один из используемых биомаркеров не имеет преимущества в диагностической чувствительности и специфичности для клинического использования при диагностике и дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса. Достоверные различия медианной концентрации маркеров для диагностики сепсиса в группах 1 и 2 были обнаружены при поступлении для PCT, MR-proADM, PSEP и L, через 48 часов пребывания в ОРИТ – для PCT и MR-proADM, на 5-е сутки нахождения в реанимации – только для MR-

proADM. Хорошая значимость AUC (в диапазоне 0.7–0.8) получена только для концентрации прокальцитонина при поступлении с использованием cut-off > 14.16 нг/мл; средние значения AUC (в диапазоне 0.6–0.7) – для концентраций MR-proADM, PSEP и L при поступлении (cut-off > 1.408 нг/мл, > 519 пг/мл и > 12.9 × 10⁹ соответственно); для концентраций PCT и MR-proADM через 48 часов (cut-off > 9.238 нг/мл и > 1.29 нг/мл соответственно); только для концентрации MR-proADM на 5-е сутки при использовании cut-off > 1.524 нг/мл.

При дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 достоверные различия медианной концентрации маркеров были обнаружены при поступлении для PCT, MR-proADM и L, через 48 часов и на 5-е сутки пребывания в ОРИТ – для PCT и MR-proADM. Хорошая значимость AUC (в диапазоне 0.7–0.8) получена для концентраций PCT и MR-proADM при поступлении при использовании cut-off > 3.42 нг/мл и > 1.86 нг/мл; для концентраций PCT, MR-proADM и PSEP

Таблица 5

Клиническая эффективность биомаркеров в диагностике сепсиса в группах 1 и 2

Биомаркер	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 14.16	42.11	100	21.47	0.59	0.780	< 0.0001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.408	85.94	50.88	1.75	0.28	0.687	0.0001
PSEP, пг/мл	> 519	57.5	74.55	2.26	0.57	0.662	0.0042
CRP, нг/мл	> 102	50.00	70.18	1.68	0.71	0.593	0.072
L, × 10 ⁹ /л	> 12.9	51.56	75	2.06	0.65	0.607	0.0402
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 9.238	44.23	88.24	3.76	0.63	0.677	0.0008
MR-proADM, нмоль/л	> 1.29	88.46	41.18	1.5	0.28	0.649	0.0058
PSEP, пг/мл	≤ 1356	77.78	46.15	1.44	0.48	0.551	0.651
CRP, нг/мл	> 81	61.54	60.78	1.57	0.63	0.600	0.077
L, × 10 ⁹ /л	> 11.2	54.9	68.18	1.73	0.66	0.576	0.206
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 4.331	54.35	67.74	1.68	0.67	0.594	0.150
MR-proADM, нмоль/л	> 1.524	89.13	45.16	1.63	0.24	0.676	0.0064
PSEP, пг/мл	≤ 1423	85.71	70	2.86	0.20	0.707	0.098
CRP, нг/мл	> 99	52.17	70.97	1.80	0.67	0.560	0.372
L, × 10 ⁹ /л	> 9.4	65.22	58.62	1.58	0.59	0.582	0.237

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой, PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

Таблица 6

Клиническая эффективность биомаркеров в дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4

Биомаркер	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 3.42	89.19	66.67	2,68	0,16	0.814	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.86	49.0	74.07	3.34	0.18	0.800	< 0.0001
PSEP, пг/мл	> 610	75.0	65.00	2.14	0.38	0.666	0.060
CRP, нг/мл	> 20	21.62	92.59	2.92	0.85	0.502	0.984
L, × 10 ⁹ /л	> 8.61	35.14	92.59	4.74	0.70	0.531	0.673
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 4.48	79.41	83.33	4.76	0.25	0.859	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 2.2	70.59	88.89	6.35	0.33	0.776	< 0.001
PSEP, пг/мл	> 749	61.54	57.14	1.44	0.67	0.758	0.019
CRP, нг/мл	> 82	64.71	50.00	1.29	0.71	0.539	0.643
L, × 10 ⁹ /л	≤ 11.06	55.88	72.22	2.01	0.61	0.598	0.211
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PCT, нг/мл	> 2.0	88.89	63.16	2.41	0.18	0.821	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л	> 1.9	85.19	63.16	2.31	0.23	0.821	< 0.001
PSEP, пг/мл	> 525	92.59	70.59	3.15	0.10	0.765	0.001
CRP, нг/мл	> 39,7	74.07	36.84	1.17	0.70	0.512	0.896
L, × 10 ⁹ /л	> 10.0	59.26	47.06	1.12	0.87	0.523	0.798

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой, PCT-прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

через 48 часов (cut-off > 4.48 нг/мл, > 2.2 нг/мл и > 749 пг/мл соответственно); для концентраций PCT, MR-proADM и PSEP на 5-е сутки (cut-off > 2.0 нг/мл, > 1.9 нг/мл и > 525 пг/мл соответственно).

В исследовании изучали маркеры, которые наиболее широко используются в клинической практике, но даже они не позволяют однозначно дифференцировать сепсис от других причин синдрома системного воспалительного ответа, прогнозировать исход и осложнения в развитии дисфункции органов. Поскольку каждый биомаркер имеет ограниченную чувствительность и специфичность, представлялось интересным определить оптимальные комбинации прогностических маркеров и использовать комбинированные панели.

Для оценки клинической эффективности комбинации биомаркеров на основании предварительно полученных данных об их диагностической чувствительности и специфичности были выбраны следующие лабораторные тесты: прокальцитонин, проадреномедуллин, пресепсин и количество лейкоцитов как позволяющие диагностировать септическое состояние хотя бы в одной из контрольных точек. После анализа литературных данных [7–9] к этому перечню был добавлен CRP как доступный биомаркер, широко используемый в клинической практике и имеющий большую доказательную базу по интерпретации его результатов при обследовании пациентов с подозрением на синдром системного воспалительного ответа. Было определено, что исследуемые биомаркеры независимо связаны с диагнозом. На основании пороговых значений, определенных по характеристическим ROC-кривым и с помощью анализа данных литературы (PCT и CRP), найдены диапазоны концентраций с присвоением по 1–2–3 балла за биомаркер со значением выше оптимальной точки отсечения в зависимости от исследуемого показателя (табл. 2).

Далее изучали четыре комбинации биомаркеров (табл. 7) для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с признаками септических состояний в группах 1 и 2 и для дифференциальной диагностики тяжести септического состояния в группах 3 и 4 в каждой из трех контрольных точек. При определении комбинации

Исследуемые модели комбинации лабораторных маркеров

Модель	Используемые биомаркеры	Максимальное количество баллов
PAPsL	PCT, MR-proADM, PSEP, L	6
PCL	PCT, CRP, L	6
ACL	MR-proADM, CRP, L	3
PsCL	PSEP, CRP, L	3

Примечание. PCT – прокальцитонин, MR-proADM – среднерегиональный проадреномедуллин, PSEP – пресепсин, CRP – С-реактивный белок, L – количество лейкоцитов.

маркеров также учитывалась доступность этих исследований в практическом здравоохранении (табл. 7).

Индекс балльной оценки равен сумме всех показателей биомаркеров, включенных в исследуемые модели:

- балльная оценка PAPsL = [исходный балл PCT + исходный балл MR-proADM + исходный балл PSEP + исходный балл L];
- балльная оценка PCL = [исходный балл PCT + исходный балл CRP + исходный балл L];
- балльная оценка ACL = [исходный балл MR-proADM + исходный балл CRP + исходный балл L];
- балльная оценка PsCL = [исходный балл PSEP + исходный балл CRP + исходный балл L].

При сопоставлении медианных значений суммарного количества баллов в изучаемых моделях для групп 1 и 2 достоверные различия по критерию Манна – Уитни были выявлены для всех комбинаций маркеров в трех контрольных точках, кроме моделей PCL и ACL на 5-е сутки после поступления в ОРИТ.

При оценке достоверности различий методом Манна – Уитни в группах 3 и 4 критерий $p > 0.05$ был показан для модели ACL во всех трех контрольных точках и для модели PsCL при поступлении и через 48 часов (то есть для этих моделей различия недостоверны).

На основании кривых рабочих характеристик ROC были определены предельные значения (cut-off) суммарной балльной оценки изучаемых моделей для диагностики сепсиса

Таблица 8

Клиническая эффективность различных моделей в диагностике сепсиса в группах 1 и 2

Модель	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 4	46.88	92.98	6.68	0.57	0.780	< 0.0001
PCL	> 3	45.31	85.96	3.23	0.64	0.719	< 0.001
ACL	> 1	79.69	56.14	1.82	0.36	0.750	< 0.001
PsCL	> 1	75	59.65	1.86	0.42	0.738	< 0.001
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	71.15	70.59	2.42	0.41	0.732	< 0.0001
PCL	> 2	82.69	49.02	1.62	0.35	0.713	< 0.0001
ACL	> 1	78.85	54.9	1.75	0.39	0.698	< 0.0001
PsCL	> 1	65.38	62.75	1.76	0.55	0.676	0.0005
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	67.39	67.74	2.09	0.48	0.682	0.046
PCL	> 3	32.61	77.42	1.44	0.87	0.555	0.351
ACL	> 1	73.91	45.16	1.35	0.58	0.620	0.053
PsCL	> 1	58.7	67.74	1.82	0.61	0.661	0.0097

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой.

Таблица 9

Клиническая эффективность различных моделей в дифференциальной диагностике сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4

Модель	Cut-off	Se, %	Sp, %	LR+	LR-	AUC	p
<i>При поступлении 0–24 часа в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 4	64.86	77.78	2.92	0.45	0.780	< 0.0001
PCL	> 3	56.76	70.37	1.92	0.61	0.683	0.0055
ACL	≤ 1	27.03	88.89	2.43	0.82	0.553	0.625
PsCL	> 2	37.84	70.37	1.28	0.88	0.557	0.411
<i>Через 48 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	85.29	55.56	1.92	0.26	0.770	< 0.0001
PCL	> 2	91.18	33.33	1.37	0.26	0.678	0.0204
ACL	≤ 1	23.53	83.33	1.41	0.92	0.511	0.879
PsCL	> 1	73.53	50	1.47	0.53	0.641	0.055
<i>Через 120 часов в ОРИТ</i>							
PAPsL	> 3	96.3	63.16	2.61	0.059	0.830	< 0.0001
PCL	> 1	100	42.11	1.73	0	0.773	0.0001
ACL	> 2	29.63	84.21	1.88	0.84	0.561	0.442
PsCL	> 1	70.37	57.89	1.67	0.51	0.690	0.0124

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.05$. Cut-off – предельные значения, Se – диагностическая чувствительность, Sp – диагностическая специфичность, LR- и LR+ – отношение правдоподобия отрицательного и положительного результатов по характеристическим кривым (ROC), AUC – площадь под ROC-кривой.

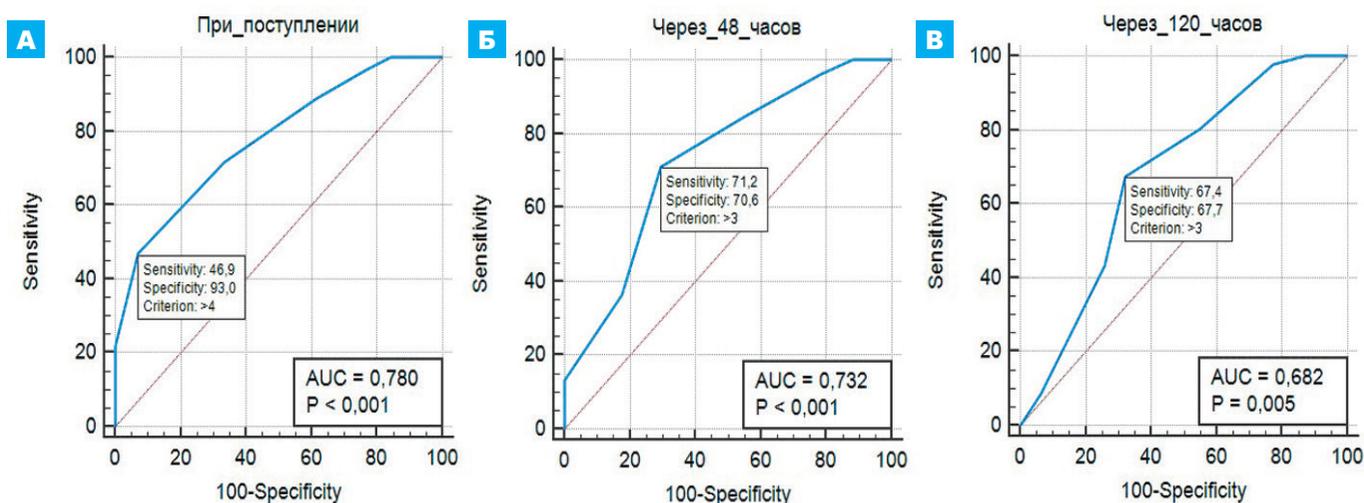


Рис. 1. Пример характеристических ROC-кривых модели PAPsL для диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ с клиникой инфекционного процесса при поступлении (А), через 48 часов (Б) и на 5-е сутки (В) после поступления в реанимацию

в группах 1 и 2 (табл. 8) и для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса в группах 3 и 4 (табл. 9).

Для диагностики сепсиса у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с клиникой инфекционного процесса, все изучаемые модели показали высокую диагностическую эффективность при оценке состояния больных при поступлении и через 48 часов пребывания в реанимации (площадь под кривой AUC более 0.7), тогда как для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса при стратификации пациентов могут быть полезны модели PAPsL и PCL. Таким образом, включение CRP в алгоритмы диагностики сепсиса у реанимационных больных целесообразно только совместно с определением прокальцитонина. Следует отметить, что комплексное определение PCT, MR-proADM, PSEP и L с использованием балльной оценки согласно пороговым значениям (шкала PAPsL) обладает более высокими значениями чувствительности и специфичности для диагностики и дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса, чем определение отдельных маркеров. При значении более 4 баллов по этой шкале вероятность наличия септического состояния у пациентов при поступлении в ОРИТ в 7 раз выше, чем у прочих пациентов. При этом следует отметить, что

использование этой модели наиболее дорогостоящее среди всех предложенных вариантов.

На рис. 1 и 2 представлены характеристические ROC-кривые модели PAPsL у пациентов, поступивших в ОРИТ с клиникой инфекционного процесса, в трех контрольных точках при динамическом наблюдении.

Наше исследование имело ограничения, было ретроспективным наблюдательным типа «случай – контроль» и ограничено по числу участников. Следует отметить, что для использования пороговых значений балльной оценки концентрации биомаркеров в клинической практике необходимы дополнительные клинические исследования и в итоге создание единого консенсуса по алгоритмам принятия клинических решений с учетом применения наиболее эффективной комбинации биологических маркеров.

Заключение

Показано преимущество использования комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов ОРИТ в критическом состоянии с клиникой инфекционного процесса. Изучены диагностические характеристики разработанных мультимаркерных шкал оценки состояния пациентов с расчетом пороговых значений. Показано преимущество использования шкалы балльной оценки PAPsL (PCT + MR-

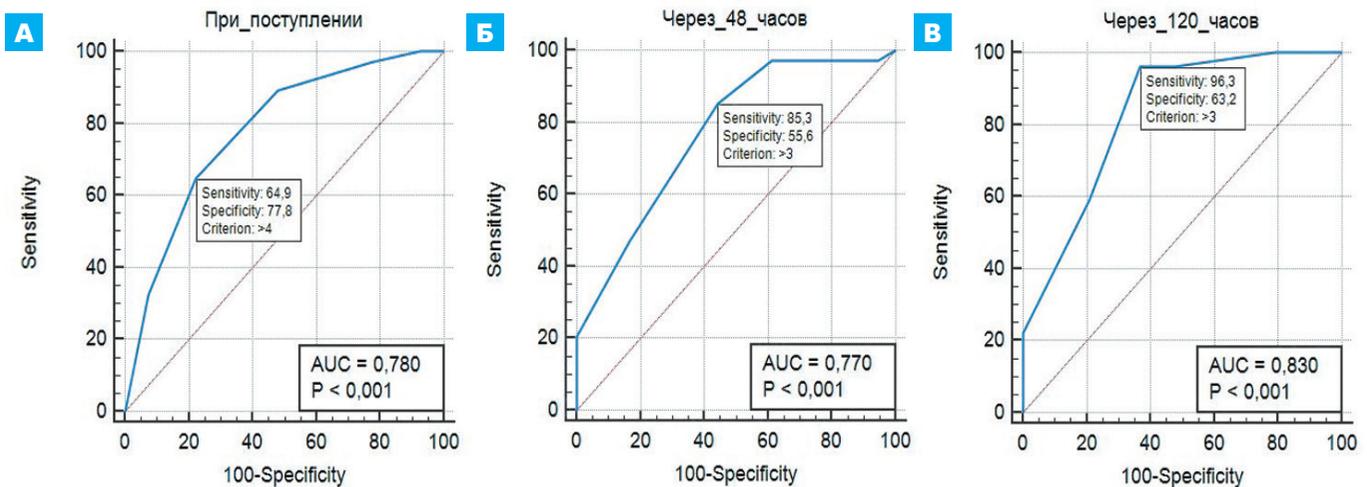


Рис. 2. Пример характеристических ROC-кривых модели PAPsL для дифференциальной диагностики сепсиса и тяжелого сепсиса у пациентов ОРИТ при поступлении (А), через 48 часов (Б) и на 5-е сутки (В) после поступления в реанимацию

proADM + PSEP + L) по сравнению с отдельными маркерами. Исследуемые биомаркеры, особенно при их комбинированном использовании, могут быть эффективны для принятия клинических решений при ведении септических пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Vincent J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA*. – 2009. – V. 302. – P. 2323–2329.
2. Булава Г.В. и др. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с urgentными состояниями в зависимости от развития сепсиса // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 13–19. [Bulava G.V. et al. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depending on the development of sepsis // *Sklifosovsky Russian Journal of Emergency Medical Care*. – 2018. – V. 7. – № 1. – P. 13–19. In Russian].
3. Angeletti S. et al. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis // *Clin Chem Lab Med*. – 2013. – V. 51. – № 5. – P. 1059–1067.
4. Angeletti S. et al. Procalcitonin, MR-proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: advantages from test combination // *Dis Markers*. – 2015. – V. 2015. – P. 951532.
5. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med*. – 2013. – V. 39. – № 2. – P. 165–228.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. – СПб.: Общество специалистов по сепсису. – 2016. – С. 94. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical institutions of St. Petersburg. – St. Petersburg: Society of Sepsis Specialists. – 2016. – P. 94. In Russian].
7. Povoja P. et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis // *Intensive Care Med*. – 1998. – V. 24. – № 10. – P. 1052–1056.
8. Archer N. et al. An evaluation of the clinical utility of C-reactive protein and antibiotic use in patients undergoing major head and neck reconstructive surgery with outcome assessment // *Oral Maxillofac Surg*. – 2021. – P. 1–7.
9. Pyvoja P. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study // *Crit Care*. – 2011. – V. 15. – № 4. – P. 1–10.

МОТИВАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ

А.С. Тихонова*, И.В. Погонченкова, А.В. Котельникова,
М.А. Рассулова, А.А. Кукшина

ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

TREATMENT MOTIVATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN

A.S. Tihonova*, I.V. Pogonchenkova, A.V. Kotel'nikova, M.A. Rassulova, A.A. Kukshina

Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department, Moscow, Russia

* E-mail: seyli1992@list.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить вклад внутренней картины болезни в формирование комплаенса у пациентов с хронической болью в спине.

Материалы и методы. Обследованы 84 пациента, находившихся на стационарном этапе медицинской реабилитации по поводу нарушения двигательных функций, возникших на фоне дорсопатии. Предметом настоящего исследования явились сенсорный и мотивационный уровни внутренней картины болезни и комплаенс.

Результаты и обсуждение. В исследованной выборке были выделены группы пациентов с ноцицептивным и смешанным характером боли. Было показано, что все пациенты обследованной выборки являются высокомотивированными в отношении проведения лечебных мероприятий, однако анализ взаимосвязи комплаенса с показателями, отражающими мотивационный уровень внутренней картины болезни, выявил наличие достоверной положительной связи только в группе пациентов с ноцицептивной болью.

Заключение. Вклад мотивационного компонента внутренней картины болезни в формирование итогового комплаенса отличается у пациентов с ноцицептивным и смешанным типом боли в спине ввиду различных механизмов интрапсихической обработки информации.

Ключевые слова: внутренняя картина болезни, хроническая боль в спине, мотивация к лечению, комплаенс, реабилитация.

Abstract

Purpose. To assess the contribution of disease internal picture to the formation of compliance to treatment in patients with chronic low back pain.

Materials and methods. 84 inpatient subjects who had hospital medical rehabilitation for motor function disorders caused by degenerative-dystrophic diseases of their musculoskeletal system were taken into the study. Objects of the present trial were sensory and motivational levels of disease internal picture and compliance.

Results and discussion. Patients were divided in groups with nociceptive and mixed pain. All patients were highly motivated to the treatment: however, the analysis of relationship of compliance and indicators, reflecting the motivational level of disease internal picture, revealed a significant positive relationship only in the group of patients with nociceptive pain.

Conclusion. Contribution of the motivational component of disease internal picture to the formation of resulting compliance differs in patients with nociceptive and mixed types of back pain due to different mechanisms of intrapsychic information processing.

Key words: internal picture of disease, chronic low back pain, treatment motivation, compliance, rehabilitation.

Ссылка для цитирования: Тихонова А.С., Погонченкова И.В., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Кукушина А.А. Мотивация к лечению у пациентов с хронической болью в спине. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 48–51

Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, хроническая боль в спине занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности населения, около 25% обращений за медицинской помощью лиц трудоспособного возраста связаны с болью в нижней части спины [1, 2].

Общеизвестно, что хроническая боль ухудшает качество жизни, снижает трудоспособность людей, способствует инвалидизации [3, 4]. Вышеизложенное позволяет ожидать высокую степень заинтересованности таких пациентов в обращении к специалистам медицинского профиля и готовность выполнять их назначения, однако результаты клинических наблюдений [5, 6] зачастую опровергают высказанное предположение: между декларируемым намерением выздороветь и реальным комплаенсом может существовать дистанция огромного размера. Потребность разрешить обозначенное противоречие детерминирует необходимость изучения роли психологических переменных в формировании комплаенса больного. Вышеуказанная задача может быть объективизирована посредством исследования, описанного в отечественной клинической психологии интегративного объяснительного конструкта «внутренняя картина болезни» (ВКБ) у пациентов с хронической болью в спине [7].

Цель работы — исследование вклада внутренней картины болезни в формирование комплаенса у пациентов с хронической болью в спине.

Материалы и методы

Обследованы 84 пациента, находившихся на стационарном этапе медицинской реабилитации в условиях филиала №3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ по поводу нарушения двигательных функций, возникших на фоне дорсопатии, среди них 52 (61.9%) женщины и 32 (38.1%) мужчины в возрасте 54.5 ± 14.4 (M \pm SD) года, продолжительность боли составила 12.9 ± 13.4 (M \pm SD) года. В исследование вошли пациенты, описывающие интенсивность испытываемой боли в рамках низких и средних значений по визуальной аналоговой шкале.

Предметом настоящего исследования явились сенсорный и мотивационный уровни ВКБ, операционализированные с помощью сенсорной шкалы опросника боли Мак-Гилла [8] и опросника «Восстановление локуса контроля» [9], предназначенного для измерения уровня мотивации пациента к достижению улучшения собственного состояния. Комплаенс измерялся с помощью экспертной оценки по шкале школьных оценок, в качестве экспертов выступали лечащий врач и инструктор по лечебной физкультуре. Им предлагалось оценить степень соответствия поведения пациента указаниям и рекомендациям медицинского персонала, пользуясь шкалой школьных оценок, где 1 — совсем не соответствует, а 5 — полностью соответствует. В качестве интегрального показателя экспертной оценки комплаенса учитывалось среднее арифметическое полученных данных.

Этические аспекты исследования подразумевали наличие информированного согласия, добровольность участия, наличие показаний для консультации медицинского психолога, доступность продуктивному речевому контакту, отсутствие выраженных когнитивных нарушений, затрудняющих понимание инструкции.

Математико-статистическую обработку полученных данных производили в программном пакете Statistica 12 (StatSoft Inc, США). Для анализа использовали данные описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение), кластерный анализ по методу К-средних, анализ значимости различий на уровне выраженности количественной переменной для несвязанных групп по критерию Манна — Уитни, корреляционный анализ по Спирмену. Выявленные связи и закономерности считались достоверными при достижении уровня статистической значимости $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение

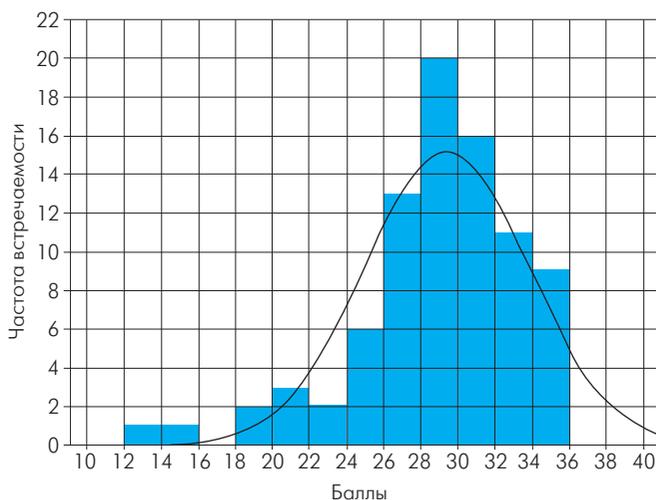
Результаты исследования мотивационного уровня ВКБ, по данным опросника «Восстановление локуса контроля», свидетельствуют о том, что все пациенты обследованной выборки являются высокомоти-

вируванными, выражают намерение продолжать лечение и реабилитацию: количественные значения итогового балла, находящиеся в диапазоне от 1 до 12 включительно, интерпретируемые как низкий уровень мотивации, среди обследованных респондентов не встречаются (рисунок).

Уровень ВКБ исследовали на основании современного подхода к тактике ведения пациентов с болевым синдромом, то есть с учетом верифицируемого типа боли: ноцицептивного или смешанного, имеющего психологическую составляющую [3, 10]. Эмпирические данные, отражающие результаты применения сенсорной шкалы опросника боли Мак-Гилла, были подвергнуты процедуре кластеризации по методу К-средних для выделения групп пациентов с ноцицептивным и смешанным характером боли. Оказалось, что 29 (34.5%) человек описывают свою боль достоверно большим количеством слов-дескрипторов ($p=0.03$) и более экспрессивно, чем 55 (65.5%) человек, описавших свое состояние коротко и ясно.

Соотнесение результатов с данными литературы позволяет сделать заключение о том, что среди обследованной выборки пациентов с хронической болью психологическая составляющая является этиопатогенетической характеристикой каждого третьего случая (34.5%), у остальных боль носит ноцицептивный характер [3, 11]. При этом анализ значимости различий в интенсивности субъективного восприятия боли, по данным эвалюативной шкалы опросника боли Мак-Гилла, между описанными группами по критерию Манна – Уитни выявил, что пациенты со смешанной болью склонны описывать свою боль как более сильную ($p=0.01$): 2.6 ± 0.63 балла по 5-балльной шкале в сопоставлении с 2.2 ± 0.81 балла у пациентов с ноцицептивной болью, что может свидетельствовать о преобладании катастрофизации в интрапсихической переработке субъективных переживаний.

Результаты экспертной оценки комплаенса обследованных пациентов свидетельствуют о том, что в целом 67 (79.8%) человек выполняют реко-



Эмпирическое распределение данных, характеризующих мотивационный уровень внутренней картины болезни

мендации медицинского персонала на «хорошо» и «отлично», 14 (16.7%) человек – на «удовлетворительно», а 3 (3.5%) человека – на «неудовлетворительно». Данные о результатах экспертной оценки комплаенса в группах пациентов с ноцицептивной и смешанной болью представлены в табл. 1.

Анализ мотивационного уровня ВКБ с учетом ноцицептивных/смешанных характеристик боли с использованием критерия Манна – Уитни выявил, что итоговый показатель опросника «Восстановление локуса контроля» у пациентов с ноцицептивной болью превышает соответствующее значение у пациентов со смешанной болью на уровне статистической тенденции ($p=0.09$): 29.8 ± 4.8 балла в сопоставлении с 28.7 ± 3.5 балла. Корреляционный анализ по Спирмену взаимосвязи комплаенса с показателями, отражающими мотивационный уровень ВКБ, выявил наличие достоверной положительной связи только в группе пациентов с ноцицептивной болью ($R=0.43$, $p=0.0004$), в группе пациентов со смешанной болью указанная связь на достаточном уровне статистической достоверности не зафиксирована ($R=0.28$, $p=0.14$). Описанные результаты свидетельствуют о недостаточной степени активности пациентов со смешанной болью в реализации внутренних побуди-

Таблица 1

Результаты экспертной оценки комплаенса в группах пациентов с ноцицептивной и смешанной болью

Тип боли	«Хорошо» и «отлично»	«Удовлетворительно»	«Неудовлетворительно»
Ноцицептивная (n = 55)	44 (80.0%)	9 (16.7%)	2 (3.6%)
Смешанная (n = 29)	23 (79.3%)	5 (17.2%)	1 (3.5%)

тельных мотивов в отношении исполнения предписаний врачей и участия в лечебно-реабилитационных мероприятиях ввиду субъективно воспринимаемой тяжести переживаемого состояния.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют различия в отношении вклада мотивационного компонента ВКБ в формирование итогового комплаенса у пациентов с различным типом хронической боли в спине. Показано, что в группе с ноцицептивным типом сама по себе боль является основным фактором, определяющим мотивированность на достижение улучшения своего состояния и комплаенса, тогда как у пациентов со смешанным типом боли процесс интрапсихической обработки информации имеет, вероятно, иные механизмы, что может быть предметом дальнейших исследований. В то же время дополнительных исследований требуют и вопросы сохранения мотивации к продолжению выполнения поддерживающей терапии у пациентов с ноцицептивной болью после редукции болевого синдрома в условиях ремиссии хронического заболевания.

Литература

1. Солоха О.А. и др. Боль в спине: от диагностики к лечению // *Медицинский совет*. – 2020. – № 2. – С. 34–42. [Solokha O.A. et al. Back pain: from diagnosis to treatment // *Medical Council*. – 2020. – № 2. – P. 34–42. In Russian].
2. Зиновьева О.Е. и др. Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине // *Медицинский совет*. – 2018. – № 9. – С. 25–28. [Zinovieva O.E. et al. Pathogenetic treatment of non-specific pain // *Medical Council*. – 2018. – № 9. – P. 25–28. In Russian].
3. Данилов А.Б. и др. Управление болью. Рекомендации по диагностике и фармакотерапии. – М.: ООО «Рекламное агентство «РЕ МЕДИА». – 2020. – С. 100. [Danilov A.B. et al. Pain management. Recommendations for diagnostics and pharmacotherapy. Moscow: RE MEDIA Advertising Agency LLC. – 2020. – P. 100. In Russian].
4. Боль в спине. Клинические рекомендации / под ред. А.И. Исайкина и др. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс. – 2021. – С. 80. [Back pain. Clinical recommendations / ed. A.I. Isaikin et al. St. Petersburg: Scythia-print; Moscow: Profmedpress. – 2021. – P. 80. In Russian].
5. Избранные лекции по медицинской реабилитации / под ред. А.Н. Разумова и др. – М.: Международный университет восстановительной медицины. – 2016. – С. 274. [Selected lectures on medical rehabilitation / ed. A.N. Razumov et al. – Moscow: International University of Restorative Medicine. – 2016. – P. 274. In Russian].
6. Вець И.В. Адаптация опросника «Вторичная выгода от болезни» // *Вестник РГГУ. Серия «Психология. Педагогика. Образование»*. – 2021. – № 4. – С. 130–151. [Vets I.V. Adaptation of questionnaire «Secondary benefit from the disease» // *RSUH/RGGU Bulletin «Psychology. Pedagogics. Education» Series*. – 2021. – № 4. – P. 130–151. In Russian].
7. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику: психологическое исследование. – М.: Издательство Московского университета. – 1987. – С. 166. [Nikolaeva V.V. The effect of chronic illness on the psyche: a psychological study. Moscow: Publ. of MSU. – 1987. – P. 166. In Russian].
8. Кастыро И.В. и др. Опросник боли Мак-Гилла как метод определения уровня болевого синдрома у пациентов после риносептопластики и полипотомии носа // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – № 4–2 (86). – С. 68–71. [Kastyro I.V. et al. McGill pain questionnaire as a method of identification of pain syndrome level in patients after rhinoseptoplasty and polypotomy // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – № 4–2 (86). – P. 68–71. In Russian].
9. Белова А.Н. и др. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Руководство для врачей и научных сотрудников. – М.: Антидор. – 2002. – С. 440. [Belova A.N. et al. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. A guide for doctors and researchers. Moscow: Antidor. – 2002. – P. 440. In Russian].
10. Головачева В.А. и др. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – № 11. – С. 25–32. [Golovacheva V.A. et al. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2019. – № 11. – P. 25–32. In Russian].
11. Гуца А.О. и др. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 67–75. [Gushcha A.O. et al. Pain syndrome in degenerative spine conditions // *Annals of clinical and experimental neurology*. – 2018. – V. 12. – № 4. – P. 67–75. In Russian].

АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

**Т.В. Буцкая¹, О.Б. Ладодо², В.М. Коденцова³, А.П. Фисенко⁴, Д.В. Рисник⁵,
С.Г. Макарова^{4,5*}, А.А. Олина⁶, Т.Р. Чумбадзе⁴, Н.А. Мошкина⁶**

¹ АНО «Центр будущих и состоявшихся родителей «Выбор родителей», Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

⁴ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

⁶ Министерство здравоохранения РФ, Москва

ASSESSMENT OF CURRENT RECOMMENDATIONS ON VITAMIN AND MINERAL COMPLEX INTAKE IN PREGNANCY AND LACTATION

**T.V. Butskaya¹, O.B. Ladodo², V.M. Kodentsova³, A.P. Fisenko⁴, D.V. Risnik⁵,
S.G. Makarova^{4,5*}, A.A. Olina⁶, T.R. Chumbadze⁴, N.A. Moshkina⁶**

¹ Center of Future and Accomplished Parents. Parents' Choice, Moscow, Russia

² Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

³ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁶ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

* **E-mail:** tatiana.rodyru@gmail.com

Аннотация

Охрана здоровья матери и ребенка во всем мире остается приоритетным направлением в сфере здравоохранения. Согласно современным представлениям, достаточное питание, в том числе и достаточное потребление микронутриентов, в период внутриутробного развития и в первые годы жизни является важнейшим фактором «программирования» здоровья ребенка с долгосрочным эффектом. Поэтому очевидной является необходимость рационального питания женщин начиная уже с прегравидарной подготовки, а также в период беременности и кормления грудью. В настоящее время в Российской Федерации одновременно действуют несколько методических и клинических рекомендаций, программ и руководств, разработанных различными профессиональными сообществами, изучающими питание беременных и кормящих женщин.

Цель исследования – провести анализ действующих в Российской Федерации нормативно-методических документов, в которых даны рекомендации по питанию женщин в период беременности и кормления грудью, и сопоставить приведенные в них предложения по использованию витаминно-минеральных

комплексов (ВМК) в питании беременных и кормящих женщин для поддержания оптимального микронутриентного статуса.

Материалы и методы. Поиск анализируемой литературы осуществляли с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka по ключевым словам «pregnancy», «breastfeeding infant», «lactation», «vitamin», «iron», «minerals», «deficiency», «supplement», «multivitamin and mineral supplements», а также их эквивалентам на русском языке преимущественно за последние 10 лет, за исключением исследований, имеющих принципиальное значение.

Результаты. Проведенный анализ показал, что нутрициологи для оценки эффективности ВМК используют показатели обеспеченности микронутриентами. Акушеры-гинекологи и педиатры в качестве показателей эффективности ВМК оценивают клиническое состояние женщины и исходы беременности, состояние новорожденных и не рекомендуют рутинное назначение ВМК. С позиций причинно-следственных связей показатели микронутриентного статуса являются первичными, а все остальные показатели – вторичными по отношению к параметрам витаминной обеспеченности организма. С учетом высокой распространенности множественной микронутриентной недостаточности среди беременных и кормящих женщин, отсутствия программ обязательного обогащения продуктов массового потребления витаминами группы В и железом, йодирования пищевой соли в России целесообразно назначение женщинам ВМК с целью восполнения недостаточного потребления витаминов и минеральных веществ с рационом. Этот вывод полностью согласуется с рекомендациями Международной федерации гинекологии и акушерства (Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, 2019), в которых прописан рутинный ежедневный прием ВМК, специально предназначенных для беременных женщин.

Заключение. Назрела необходимость разработки современных единых национальных клинических рекомендаций по питанию и нормализации микронутриентного статуса на основе консенсуса между нутрициологами, акушерами-гинекологами, педиатрами и с учетом международных стандартов.

Ключевые слова: витамины, минеральные вещества, беременные, кормящие женщины, грудное молоко, витаминно-минеральный статус ребенка, витаминно-минеральные комплексы, обогащенные пищевые продукты.

Abstract

Maternal and child health remains a priority in the healthcare sphere all over the world. By the modern concepts, sufficient nutrition, including sufficient intake of micronutrients during the fetal growth and during the first years of life, is the most important factor in the «programming» of child's health with a long-term effect. Therefore, the need for rational nutrition of women is obvious during their preconception, pregnancy and lactation periods. Several methodological and clinical recommendations, programs and guidelines, simultaneously operating in the Russian Federation, have been adopted by various professional communities working over the problems of nutrition in pregnant and breast-feeding women.

Purpose. To analyze regulatory and methodological documents in force in the Russian Federation which give recommendations on the nutrition of women during their pregnancy and lactation, and to compare proposals written in them on the use of vitamin and mineral complexes in the nutrition of pregnant and lactating women to maintain their optimal micronutrient status.

Materials and methods. The analyzed literature search was done in PubMed, Google Scholar, ResearchGate, RSCI, CyberLeninka using keywords «pregnancy», «breastfeeding infant», «lactation», «vitamin», «iron», «minerals», «deficiency», «supplement», «multivitamin and mineral supplements», as well as their equivalents in Russian. Mostly, researchers analyzed literature published for the last ten years, except earlier work which had a fundamental importance for the present research.

Results. The analysis performed has shown that to assess the effectiveness of multivitamin and mineral supplements (MMS), nutritionists analyze indices of micronutrient availability. To assess MMS effectiveness, obstetrician-gynecologists and pediatricians evaluate the clinical state of women and pregnancy outcomes, as well as newborn's state; they do not recommend to prescribe MMS for the routine intake. From the standpoint of cause-and-effect relationships, micronutrient status parameters are primary ones because they indicate the level of body's vitamin supply, and other indicators are secondary ones. As far as the level of multiple

micronutrient deficiencies among pregnant and lactating women is rather high, and there is a lack of programs in Russia for mandatory fortification of mass consumption products with vitamin B, iron and iodized salt, it is advisable to prescribe MMS to women in order to compensate the insufficient supply of vitamins and minerals in their diet. Such a statement complies with the recommendations of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2019) which advise to prescribe MMSs, specifically designed for pregnant women, for the routine daily intake.

Conclusion. The need has arisen to develop modern unified national clinical guidelines on the nutrition and normalization of micronutrient status which should be based on the consensus between nutritionists, obstetricians-gynecologists, pediatricians and on the international standards.

Key words: vitamins, minerals, pregnant women, breast-feeding women, breast milk, vitamin and mineral status of child, multivitamin-mineral supplements, fortified food.

Ссылка для цитирования: Буцкая Т.В., Ладодо О.Б., Коденцова В.М., Фисенко А.П., Рисник Д.В., Макарова С.Г., Олина А.А., Чумбадзе Т.Р., Мошкина Н.А. Анализ действующих рекомендаций по применению витаминно-минеральных комплексов во время беременности и кормления грудью. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 52–64

Введение

Охрана здоровья матери и ребенка, а также совершенствование акушерско-гинекологической помощи во всем мире остаются приоритетными направлениями в сфере здравоохранения [1], а показатели здоровья матери и ребенка должны использоваться в качестве критериев оценки социально-экономического развития общества [2].

Согласно широко известной гипотезе Баркера, достаточное питание в прекоцепционный период, в период внутриутробного развития и в первые годы жизни является важнейшим фактором «программирования» здоровья ребенка [2, 3]. Поэтому очевидной является необходимость разработки принципов рационального питания женщин, в том числе достаточного их обеспечения микронутриентами, начиная уже с периода прегравидарной подготовки, а также в период беременности и кормления грудью.

Важно понимать, что недостаток одного или нескольких витаминов может нарушить превращение других витаминов в свои биологически активные формы, вызвав тем самым функциональный дефицит витаминов даже при достаточном поступлении с пищей [4, 5]. Поэтому все 13 витаминов и эссенциальные минеральные вещества должны поступать в организм ежедневно за счет пищевых продуктов (в том числе обогащенных) и дополнительного приема микронутриентов в количествах, обеспечивающих возросшую физиологическую

потребность женщины во время беременности и кормления грудью.

В ряде стран (США, Великобритания, ФРГ, Италия, Бельгия, некоторые страны Африки, Азии и Латинской Америки) проблема оптимизации витаминной обеспеченности населения решается путем законодательно регламентированного обогащения витаминами пищевых продуктов массового потребления: муки, макаронных и хлебобулочных изделий – витаминами группы В (В₁, В₂, В₆, РР, фолиевая кислота) и железом, питьевого молока – витамином D [6, 7]. Поэтому необходимость назначения отдельных витаминов женщинам во время беременности и кормления грудью в большинстве стран не столь актуальна, как в России, где обогащение микронутриентами продукции (хлебобулочные изделия, молочные, кондитерские продукты и др.) не является обязательным и осуществляется по инициативе изготовителя.

По данным эпидемиологических обследований, в Российской Федерации недостаток витаминов, микро- и макроэлементов испытывают более 80% населения. Этот дефицит характерен для всех регионов, носит внесезонный характер и обнаружен у всех групп населения [8, 9]. Только около половины женщин репродуктивного возраста потребляют пять и более микронутриентов в достаточном количестве. Из 18 микронутриентов одновременно всеми были обеспечены не более 5% из более 2 тыс. обследованных женщин [10].

Очевидно, что с наступлением беременности дефицит микронутриентов не исчезает, а сохраняется и при отсутствии саплементации усугубляется и распространяется на период лактации. При оценке обеспеченности витаминами по уровню в крови беременных женщин одновременный дефицит двух витаминов (D и B₂, или B₂ и бета-каротин, или D и бета-каротин) был выявлен у 20–26% обследованных. Одновременный дефицит трех витаминов был обнаружен у каждой десятой обследованной женщины [11].

Нарушение структуры питания (исключение из рациона продуктов — основных источников витаминов), наличие того или иного заболевания и другие факторы могут увеличивать риск дефицита витаминов [12]. Так, соблюдение вегетарианского типа питания сопровождается развитием дефицита витаминов D, B₁₂, железа, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и т.д. [13, 14].

Известно, что содержание витаминов и минеральных веществ в женском молоке в высокой степени зависит от рациона женщины и определяется достаточной или недостаточной обеспеченностью ее организма микронутриентами. Однако микронутриенты разделяют на несколько групп по принципу влияния алиментарного фактора на их концентрацию в грудном молоке [15, 16].

Так, уровень в грудном молоке витаминов A, D, B₁, B₂, B₆, B₁₂, каротиноидов, а также селена и йода зависит от потребления их женщиной и может быть оптимизирован в период кормления грудью путем приема матерью ВМК или обогащенных пищевых продуктов [15, 16]. Запасы этих микронутриентов у плода относительно низки и должны пополняться за счет грудного молока [17–19]. Повышение концентрации этих микронутриентов в грудном молоке и, соответственно, улучшение обеспеченности ими ребенка могут быть достигнуты за счет увеличения потребления микронутриентов матерью, особенно при низкой обеспеченности ими женщины. В эту же группу микронутриентов, обеспеченность которыми ребенка может быть достигнута дотацией их матери в период лактации, относят ПНЖК [15, 16].

К микронутриентам, содержание которых мало зависит от дополнительного приема в период кормления грудью, но зависит от

статуса кормящей женщины, относят витамин К и некоторые микроэлементы (цинк, железо, медь). При этом содержание цинка, железа, меди в грудном молоке определяется статусом женщины, сформированным еще до наступления беременности — в период прегравидарной подготовки. У кормящих женщин с железодефицитной анемией концентрация железа в грудном молоке ниже, чем у здоровых матерей [20, 21]. Концентрация железа в образцах молока женщин, которые во время беременности ежедневно принимали добавки железа и были лучше обеспечены этим микроэлементом, была в 2.6 раза выше, чем в образцах молока матерей, которые не получали саплементацию [22]. Вместе с тем назначение препаратов железа кормящей матери хоть и слабо влияет на концентрацию его в грудном молоке, но как минимум поддерживает ее собственный микронутриентный статус [23].

Содержание в грудном молоке таких микронутриентов, как кальций, фосфор, магний и фолаты, не зависит от обеспеченности ими организма матери и поддерживается даже в случае их недостаточности у женщины [15, 16, 23], поэтому при низкой исходной обеспеченности женщины этими микронутриентами в течение беременности во время лактации происходит дальнейшее истощение их запасов, и микронутриентный статус женщины еще больше страдает.

Таким образом, современные научные данные говорят о том, что профилактический прием витаминов и минеральных веществ в составе обогащенных продуктов или ВМК в период беременности и кормления грудью является необходимым условием, обеспечивающим восполнение недостаточного потребления микронутриентов до уровня, соответствующего потребностям организма самой женщины и ребенка.

Недавно вступившие в действие Нормы физиологической потребности различных групп населения России (взамен МР 2.3.1.2432-08) были полностью гармонизированы с рекомендациями, действующими в ведущих экономически развитых странах мира [24]. Принципиальным отличием от предыдущей версии является увеличение потребности в витамине D в 1.5 раза, а также подразделение стадий беременности на триместры вместо половин [25].

Действующие в Российской Федерации нормативно-методические рекомендации по питанию женщин

Документ	Год введения	Статус документа	Разработчик
Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [24]	2021	Методические рекомендации	Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации (утверждено Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.)
Нормальная беременность [12]	2020	Клинические рекомендации	Российское общество акушеров-гинекологов (одобрено Научно-практическим советом Минздрава России)
Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [26]	2019	Методические рекомендации	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Организация наблюдения за беременными женщинами, роженицами и кормящими матерями с целью обеспечения полноценного грудного вскармливания детей [27]	2016	Методические рекомендации	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) [28]	2017	Национальная программа	Союз педиатров России
О применении специализированных диетических лечебных и диетических профилактических продуктов питания и витаминно-минеральных комплексов [29]	2019	Методические рекомендации	Профильная комиссия по диетологии Минздрава России
Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство [30]	2021	Национальное руководство	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Цель исследования – провести анализ действующих в Российской Федерации нормативно-методических документов, в которых даны рекомендации по питанию женщин в период беременности и кормления грудью, и сопоставить приведенные в них рекомендации по использованию ВМК в питании беременных и кормящих женщин для поддержания оптимального микронутриентного статуса.

Материалы и методы

Поиск анализируемой литературы осуществляли с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka по ключевым словам «pregnancy», «breastfeeding infant», «lactation», «vitamin», «iron», «minerals», «deficiency», «supplement», «multivitamin and mineral supplements», а также их эквивален-

там на русском языке преимущественно за последние 10 лет, за исключением исследований, имеющих принципиальное значение.

Результаты

В настоящее время в Российской Федерации одновременно действует несколько методических и клинических рекомендаций, разработанных всероссийскими сообществами и организациями, лидерами прогрессивного научного мнения, задающими определенные стандарты качества оказания медицинской помощи, а также несколько программ, руководств и учебных пособий для студентов и аспирантов вузов, в которых даны рекомендации по питанию женщин в период беременности и кормления грудью (табл. 1).

Все перечисленные документы разработаны сообществами нутрициологов, педиатров

Таблица 2

Сравнение рекомендаций и доз дополнительного суточного приема отдельных микронутриентов беременными в различных методических пособиях

Микронутриент	Клинические рекомендации «Нормальная беременность» [12]	FIGO*, 2019 г. [31, 32]	ВОЗ [33]
Фолаты	400 мкг (до 12 недель)	400 мкг в первом триместре, 600 мкг во втором и третьем триместрах, но не более 600 мкг	400 мкг
Витамин D	При риске недостатка – 10 мкг (400 МЕ)	250–600 МЕ в составе ВМК в форме D ₃	Не рекомендовано
Кальций	1000 мг при риске ПЭ и потреблении < 600 мг	В составе ВМК	1,5–2 г с пищей при сниженном потреблении кальция
Железо	Не рекомендовано при нормальном уровне гемоглобина	30 мг, при Hb < 110 – 30–120 мг (дробно с витамином С)	30–60 мг
Йод (калия йодид)	200 мкг	150 мкг в составе ВМК	Рекомендации отсутствуют**
Цинк	Рекомендации отсутствуют	В составе ВМК	Рекомендовано при определенных условиях (научные исследования)
Витамин А	Не рекомендовано	Не более 1500 МЕ в составе ВМК в форме бета-каротина	Рекомендовано в районах, где дефицит витамина А является серьезной проблемой
Витамин С	Не рекомендовано	–	Не рекомендовано
Витамин Е	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано
ВМК, содержащие 13–15 микронутриентов, в том числе железо и фолиевую кислоту***, не более одной суточной дозы в сутки	Не рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано в странах с высокой распространенностью дефицита микронутриентов

* FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) – Международная федерация гинекологии и акушерства.

** В большинстве стран мира проводится обязательное законодательно регламентируемое йодирование пищевой соли.

*** ВМК, предназначенные для беременных женщин и содержащие 13–15 различных микронутриентов.

и акушеров-гинекологов, носят информационно-методический характер и предназначены для использования в практике врачами различных специальностей, организаторами здравоохранения, специалистами организаций федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, средним медицинским персоналом. Приведенные в них рекомендации, касающиеся применения витаминов и минеральных веществ в питании беременных, до последнего времени носили неоднозначный и даже противоречивый характер.

Рекомендации акушеров-гинекологов по использованию микронутриентов в питании беременных женщин базируются на принципиально других основах и исходят из того, насколько дополнительный прием того или иного микронутриента может снизить риск акушерских и перинатальных осложнений, не заостряя внимание на микронутриентном статусе женщины.

В табл. 2 представлены рекомендации по использованию микронутриентов в питании беременных женщин.

В 2019 г. вышли новые рекомендации FIGO [31, 32], в которых всем беременным женщинам рекомендуется ежедневно принимать ВМК, специально предназначенные для беременных женщин и содержащие стандартные дозы микронутриентов, соответствующие физиологической потребности. Отдельные витамины и минеральные вещества в более высоких дозах рекомендовано принимать только тем женщинам, у которых имеются клинические признаки дефицита соответствующего микронутриента. Если концентрация ретинола в плазме крови менее 0.7 мг/дл, рекомендуется принимать витамин А в дозе 3 мг/сут (10 000 МЕ/сут), но не превышать эту величину. Если концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в плазме крови не достигает 20 нг/мл, рекомендован прием 1000–2000 МЕ витамина D₃.

В п. 3.3 «Назначение витаминов и пищевых добавок» клинических рекомендаций «Нормальная беременность» [12] в отношении ВМК написано: «Беременной пациентке группы низкого риска авитаминоза не рекомендовано рутинно назначать прием поливитаминов». Следует отметить, что авитаминоз – это самая глубокая стадия дефицита витаминов с наличием выраженных клинических признаков. Для населения нашей страны он не характерен, а характерны состояния полигиповитаминоза, то есть выявляемого биохимическими методами сниженного содержания в крови сразу нескольких витаминов. Тем не менее эти состояния длительного скрытого голода также представляют опасность для здоровья.

Во всех рекомендациях и руководствах по питанию, разработанных с участием отечественных нутрициологов, рекомендуется обогащение рациона беременных и кормящих женщин путем включения в него ВМК или обогащенных микронутриентами специализированных пищевых продуктов.

В соответствии с методическими рекомендациями (МР) «О применении специализированных диетических лечебных и диетических профилактических продуктов питания и витаминно-минеральных комплексов (ВМК)», помимо обычных ВМК в медицинских организациях и санаториях в качестве компо-

нента готовых блюд могут использоваться порошкообразные ВМК в дозах 50–100% от рекомендуемого потребления [29].

В рекомендациях ВОЗ «Fortification of food grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders» [34] было отмечено, что йодирование соли является безопасной и эффективной стратегией по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода. В соответствии с новыми рекомендациями FIGO [32], всем беременным женщинам рекомендовано использование йодированной соли, содержащей 95 мкг йода в чайной ложке (5 г). В отличие от других стран мира в России до сих пор отсутствует закон об обязательном йодировании пищевой соли, а обогащение соли йодом осуществляется в недостаточном объеме только по инициативе ее изготовителей. Поэтому прием йода в составе ВМК и использование йодированной соли представляются весьма обоснованными, так как у большинства населения имеется недостаток этого микроэлемента [35].

Обсуждение

Мнения о необходимости назначения отдельных витаминов и минеральных веществ беременным женщинам принципиально отличаются у нутрициологов и акушеров-гинекологов, так как основываются на разных критериях.

Основанием для отказа от назначения беременным женщинам ВМК послужили результаты одного из метаанализов исследований, проведенных в странах с высоким уровнем дохода [36], не выявившего ассоциации между потреблением поливитаминов женщинами и риском неблагоприятных исходов родов (преждевременные роды, низкий вес ребенка при рождении, малый для гестационного возраста, мертворождение, неонатальная смерть, перинатальная смертность и какие-либо врожденные аномалии). Вместе с тем авторы этого исследования не отвергают возможность использования ВМК и делают аккуратный вывод о том, что «регулярное использование поливитаминов в странах с высоким уровнем доходов может быть рекомендовано, но с осторожностью из-за низкого качест-

ва доказательств», а также отмечают, что их исследование имеет целый ряд ограничений [36]: большинство включенных в метаанализ исследований были наблюдательными по дизайну, не было объективного контроля обеспеченности женщины витаминами по уровню в крови, использовались самые разные витаминные комплексы.

В 2019 и 2020 гг. были опубликованы новые метаанализы Кокрейна, согласно которым ВМК, содержащие витамин В₉ (фолиевую кислоту) и железо, имеют преимущество перед использованием только сочетания железа и фолиевой кислоты в профилактике осложнений беременности и перинатальных исходов, таких как рождение детей с очень низкой массой тела при рождении, задержка внутриутробного роста, ранние преждевременные роды [37, 38]. В 2019 г. в результате анализа накопленных сведений FIGO [31, 32] рекомендовала беременным женщинам рутинный прием ВМК, специально предназначенных для беременных.

Важно отметить, что содержание микронутриентов в ВМК для беременных и кормящих женщин, официально зарегистрированных в России в качестве БАД к пище, не превышает норму физиологической потребности женщин в этот период. Еще в 1999 г. ВОЗ (World Health Organization) и ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund) были разработаны международные универсальные рекомендации по составу ВМК для беременных женщин (UNIMMAP – The United Nations International Multiple Micronutrient Antenatal Preparation). В рекомендованный состав входят девять витаминов (А, D, С, В₁, В₂, В₆, РР, В₁₂, фолиевая кислота) и пять микроэлементов (Fe элементное, Zn, Cu, Se, I). Установлено, что риск превышения верхнего безопасного уровня потребления (UL) микронутриентов во время беременности за счет суммарного потребления из стандартной диеты и ВМК, составленного в соответствии с UNIMMAP, крайне низок [39]. Поскольку прием витамина А в высоких дозировках (более 700 мкг) сопровождается увеличением риска тератогенного эффекта [40], как правило, в составе ВМК в качестве источника витамина применяют не сам вита-

мин, а провитамин А – бета-каротин, который в организме превращается в витамин А, а иногда их смесь. Доказано, что прием ВМК, специально предназначенных для беременных, улучшает обеспеченность витаминами и снижает относительное количество женщин с полигиповитаминозом [11].

Прием многокомпонентных ВМК по сравнению с добавкой железа с фолиевой кислотой привел к улучшению исходов родов, в том числе по таким параметрам, как преждевременные роды, недоношенность для гестационного возраста и низкая масса тела ребенка при рождении, улучшению состояния детей (снижение частоты диареи и более высокие концентрации ретинола в крови) [38], особенно у женщин с недостатком тех или иных микронутриентов [41].

У тех женщин, которые принимали ВМК в течение беременности и продолжили их прием после рождения ребенка, концентрация витаминов в грудном молоке оказалась в среднем в два раза выше, чем у женщин, прекративших прием ВМК сразу же после рождения ребенка [42]. При отказе от приема добавок сразу после родов быстро происходило снижение содержания витаминов в женском молоке до уровня, характерного для женщин, не получавших саплементацию в период беременности [43]. Соответственно, у детей, чьи матери принимали ВМК в течение беременности, но прекратили саплементацию сразу после родов, во всех случаях был выявлен недостаток витаминов В₁ и В₂, и только 29% обследованных имели достаточный уровень обеспеченности витамином С [43].

В отношении обеспеченности йодом следует отметить, что в странах, где осуществляется программа обязательного йодирования соли, такая мера, как использование йодированной соли вместо обычной, создает достаточную обеспеченность йодом кормящих женщин и их младенцев, получающих йод через грудное молоко [44].

Обновленная в 2020 г. позиция ВОЗ в отношении ВМК определяет, что для многих женщин рацион, состоящий из традиционных пищевых продуктов (фруктов, овощей, мяса и молочных продуктов), часто является недостаточным для удовлетворения потребно-

стей в микронутриентах. Для предотвращения или устранения дефицита микронутриентов в странах с высокой его распространенностью могут быть использованы ВМК [33]. В Канаде национальное руководство по питанию рекомендует всем женщинам, которые могут забеременеть или находятся в состоянии беременности, ежедневно принимать поливитамины, содержащие 400 мкг (0.4 мг) фолиевой кислоты. Раннее начало приема ВМК позволяет достичь адекватного статуса витамина D (≥ 40 нмоль/л 25-гидроксивитамина D плазмы) у беременных женщин [45]. В исследованиях отмечается, что необходимо, чтобы ВМК применялись до, во время и после беременности, при кормлении грудью, чтобы польза, достигнутая на момент рождения ребенка, могла сохраняться на протяжении всей жизни [46]. Постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о преимуществе использования ВМК по сравнению с применением двух микронутриентов.

Заключение

В действующих в настоящее время рекомендациях по обогащению рациона беременной и кормящей женщины (клинические рекомендации «Нормальная беременность» (утв. Минздравом России), «Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0, 2020 г.») предложено применение отдельных витаминов (железо, фолиевая кислота, витамин D) или их сочетание. Все методические рекомендации и практические руководства нутрициологов указывают на необходимость приема беременными и кормящими женщинами многокомпонентных ВМК. Это обусловлено различиями в используемых критериях эффективности ВМК.

Нутрициологи в качестве показателей эффективности приема ВМК используют показатели обеспеченности организма микронутриентами (концентрация микронутриентов в крови и/или моче). Акушеры-гинекологи и педиатры в качестве показателей эффективности ВМК оценивают клиническое состояние женщины (гестозы, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, анемии и т.д.)

и исходы беременности, на которые к тому же могут оказывать влияние другие факторы (социальные, экологические и т.д.).

Коррекция микронутриентной недостаточности у беременных и кормящих женщин направлена на обеспечение соответствия между потребностью в витаминах и их поступлением с пищей. Для устранения или профилактики полигиповитаминоза, то есть факторов риска нежелательных последствий при беременности, необходим прием ВМК, содержащих витамины и минеральные вещества в количествах, близких к физиологической потребности. Прием ВМК в течение беременности и кормления грудью улучшает обеспеченность витаминами женщин, в рационе которых имеется их недостаток [11]. В конечном итоге такая профилактика снижает риск врожденных дефектов развития, обусловленных дефицитом витаминов, повышает количество и качество (по содержанию витаминов и минеральных веществ) грудного молока и, как следствие, позволяет покрыть потребности новорожденного ребенка в эссенциальных микронутриентах [8, 15].

Прием ВМК, специально предназначенных для беременных и кормящих женщин, содержащих физиологические дозы микронутриентов, в течение всей беременности и кормления грудью способствует улучшению обеспеченности витаминами беременных женщин (среди женщин, постоянно принимающих поливитаминовые комплексы, дефицит витаминов выявляется реже или не обнаруживается вовсе), а впоследствии — повышению количества и качества грудного молока (содержание витаминов, йода и селена) и, как следствие, обеспеченности ребенка эссенциальными микронутриентами [15, 16].

ВОЗ допускает, что в отдельных странах, для которых характерна высокая частота дефицитов микронутриентов (в том числе в России), ВМК могут использоваться как часть дородового ухода за беременными женщинами для достижения положительного исхода беременности. Новые международные рекомендации FIGO признали обоснованность рутинного применения ВМК у беременных женщин.

В 2020 г. в резолюции XXI Всероссийского форума «Мать и дитя» и пленума правления

Российского общества акушеров-гинекологов была отмечена необходимость дополнения клинических рекомендаций «Нормальная беременность» положением о применении ВМК, содержащих витамин D, железо и фолиевую кислоту, при подготовке и на протяжении всей беременности для улучшения микронутриентного статуса, снижения рисков осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов [47]. Назрела необходимость создания гармонизированных с современными международными рекомендациями единых национальных клинических рекомендаций на основе консенсуса между нутрициологами, акушерами-гинекологами и педиатрами. Наличие такого нормативного документа облегчит работу практических врачей. Необходима также большая просветительская работа, в том числе в СМИ, по разъяснению пользы профилактического приема ВМК в периоды подготовки и в процессе беременности для сохранения здоровья матери и ребенка.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Об утверждении Программы мероприятий по охране здоровья матери и ребенка // Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 июня 2013 г. № 420. [On the general activities of the Program of Measures for the Protection of Maternal and Child Health // Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 28, 2013 № 420. In Russian].
2. Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 г. // Финансовая аналитика: проблемы и решения. — 2013. — № 16. [Forecast of the long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2030 // Financial Analytics: Problems and Solutions. — 2013. — № 16. In Russian].
3. Захарова И.Н. и др. Программирующее влияние питания на состояние здоровья ребенка // Наука о жизни и здоровье. — 2013. — № 2. — С. 31–36. [Zakharova I.N. et al. Programming influence of nutrition on the state of health of the child // Science about life and health. — 2013. — № 2. — P. 31–36. In Russian].
4. Макарова С.Г. и др. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 5. — С. 156–164. [Makarova S.G. et al. Micronutrient status of a pregnant woman: deficiency-associated risks and correction methods // Obstetrics and Gynecology. — 2020. — № 5. — P. 156–164. In Russian].
5. Коденцова В.М. и др. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов // Микроэлементы в медицине. — 2020. — Т. 21. — № 4. — С. 3–20. [Kodentsova V.M. et al. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements // Microelements in medicine. — 2020. — V. 21. — № 4. — P. 3–20. In Russian].
6. Коденцова В.М. и др. Обогащение пищевых продуктов витамином D: международный опыт и новые тенденции // Пищевая промышленность. — 2019. — № 9. — С. 70–74. [Kodentsova V.M. et al. The enrichment of food with vitamin D: international experience and new trends // Food industry. — 2019. — № 9. — P. 70–74. In Russian].
7. Коденцова В.М. и др. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов // Вопросы питания. — 2016. — Т. 85. — № 2. — С. 31–50. [Kodentsova V.M. et al. The analysis of domestic and international policy of food fortification with vitamins // Problems of nutrition. — 2016. — V. 85. — № 2. — P. 31–50. In Russian].
8. Коденцова В.М. и др. Оптимизация микроэлементного состава грудного молока путем обогащения рациона женщины // Акушерство и гинекология. — 2021. — Т. 8. — С. 60–68. [Kodentsova V.M. et al. Optimization of the trace element composition of breast milk, by enriching a women's diet // Obstetrics and Gynecology. — 2021. — V. 8. — P. 60–68. In Russian].
9. Коденцова В.М. и др. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации //

- Профилактическая медицина. — 2018. — Т. 21. — № 4. — С. 32–37. [Kodentsova V.M. et al. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation // The Russian Journal of Preventive Medicine. — 2018. — V. 21. — № 4. — P. 32–37. In Russian].*
10. Лиманова О.А. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 5–15. [Limanova O.A. et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data // Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. — 2014. — V. 13. — № 2. — P. 5–15. In Russian].*
 11. Бекетова Н.А. и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов // *Вопросы питания. — 2016. — Т. 85. — № 5. — С. 77–85. [Beketova N.A. et al. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements // Problems of nutrition. — 2016. — V. 85. — № 5. — P. 77–85. In Russian].*
 12. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». — М. — 2020. — С. 80. [*Clinical recommendations «Normal pregnancy».* — Moscow. — 2020. — P. 80. In Russian].
 13. Ясаков Д.С. и др. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет // *Педиатрия. — 2019. — Т. 98. — № 4. — С. 221. [Yasakov D.S. et al. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from scientific studies in recent years? // Pediatrics. — 2019. — V. 98. — № 4. — P. 221. In Russian]*
 14. Коденцова В.М. и др. Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет // *Медицинский оппонент. — 2021. — № 1. — С. 48–56. [Kodentsova V.M. et al. Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets // Medical Opponent. — 2021. — № 1. — P. 48–56. In Russian].*
 15. Коденцова В.М. и др. Оптимизация витаминного состава грудного молока путем обогащения рациона кормящей женщины // *Вопросы детской диетологии. — 2021. — Т. 19. — № 2. — С. 41–52. [Kodentsova V.M. et al. Optimization of the breast milk vitamin composition by enriching a lactating woman's diet // Pediatric Nutrition. — 2021. — V. 19. — № 2. — P. 41–52. In Russian].*
 16. Коденцова В.М. и др. Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорожденных на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины // *Гинекология. — 2021. — Т. 23. — № 3. — С. 222–230. [Kodentsova V.M. et al. Optimization of the micronutrients sufficiency of feeding women and children on exclusively breastfeeding by enriching of the woman diet // Gynecology. — 2021. — V. 23. — № 3. — P. 222–230. In Russian].*
 17. Трошина Е.А. Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. Фокус на группы риска // *Медицинский совет. — 2016. — № 3. — С. 82–85. [Troshina E.A. Current aspects of prevention and treatment of iodine deficiency disorders. Focus on risk groups // Medical Council. — 2016. — № 3. — P. 82–85. In Russian].*
 18. Agostoni C. et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2009. — V. 49. — № 1. — P. 112–125.*
 19. Pérez-Escamilla R. et al. Perspective: should exclusive breastfeeding still be recommended for 6 months? // *Adv Nutr. — 2019. — V. 10. — № 6. — P. 931–943.*
 20. El Farrash R.A. et al. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia // *Pediatr Blood Cancer. — 2012. — V. 58. — № 2. — P. 233–238.*
 21. Barkova E.N. et al. Diurnal variations in qualitative composition of breast milk in women with iron deficiency // *Bull Exp Biol Med. — 2005. — V. 140. — № 4. — P. 394–396.*
 22. Choi Y.K. et al. Association of maternal diet with zinc, copper, and iron concentrations in transitional human milk produced by Korean mothers // *Clin Nutr Res. — 2016. — V. 5. — № 1. — P. 15–25.*

23. Allen L.H. *Maternal micronutrient malnutrition: effects on breast milk and infant nutrition, and priorities for intervention* // *SCN news*. – 1994. – V. 11. – P. 21–24.
- Методические рекомендации 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [Methodological recommendations «Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation». In Russian].
24. Коденцова В.М. и др. *Мультимикронутриентные комплексы в питании беременных женщин: критический разбор результатов исследований* // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 21. – С. 68–74. [Kodentsova V.M. et al. *Multimicronutrient supplements in nutrition of pregnant women: critical analysis of research results* // *Medical alphabet*. – 2021. – № 21. – P. 68–74. In Russian].
25. Методические рекомендации «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ». – 2019. – С. 110. [Methodological recommendations «Program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation». – 2019. – P. 110. In Russian].
26. Методические рекомендации «Организация наблюдения за беременными женщинами, роженицами и кормящими матерями с целью обеспечения полноценного грудного вскармливания детей». – 2016. – С. 26. [Methodological recommendations «Organization of monitoring of pregnant women, women in labor and nursing mothers in order to ensure full breastfeeding of children». – 2016. – P. 26. In Russian].
27. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) // *Союз педиатров России*. – М.: ПедиатрЪ. – 2017. – С. 152. [The National program for optimizing the provision of vitamins and minerals to children in Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and enriched products in pediatric practice) // *The Union of Pediatricians of Russia*. – M.: Pediatrician. – 2017. – P. 152. In Russian].
28. Методические рекомендации «О применении специализированных диетических лечебных и диетических профилактических продуктов питания и витаминно-минеральных комплексов (ВМК)» // *Профильная комиссия по диетологии Минздрава России*. – 2019. [Methodological recommendations «On the use of specialized dietary therapeutic and dietary prophylactic foods of vitamin and mineral complexes (VMC)» // *Profile Commission on Dietetics of the Ministry of Health of Russia*. – 2019. In Russian].
29. Тутельян В.А. и др. *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 1008. [Tutelyan V.A. et al. *Nutritionology and clinical dietetics: National guidelines*. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2021. – P. 1008. In Russian].
30. Громова О.А. *Питание прежде всего. Обзор рекомендаций Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) по питанию в подростковом, прегравидарном и послеродовом периодах* // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 8. – С. 14–24. [Gromova O.A. *Nutrition First. Review of nutritional guidelines for adolescent, pregravid and postpartum periods by International Federation of Gynaecology and Obstetrics* // *Medical alphabet*. – 2021. – № 8. – P. 14–24. In Russian].
31. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine et al. *Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy* // *Int J Gynecol Obstet*. – 2019. – V. 144. – № 3. – P. 317–321.
32. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. – Geneva: World Health Organization. – 2017.
33. WHO. *Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders*. – Geneva: World Health Organization. – 2014.
34. Мельниченко Г.А. и др. *Что мешает принять закон о профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода, в стране с йодной недостаточностью?* // *Клиническая*

- и экспериментальная тиреойдология. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 162–168. [Melnichenko G.A. et al. What prevents passing the law about prevention of iodine deficiency disorders in the country with iodine deficiency? // *Clinical and experimental thyroidology*. – 2019. – V. 15. – № 4. – P. 162–168. In Russian].
35. Wolf H.T. et al. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – V. 217. – № 4. – P. 404e1–404e30.
36. Keats E.C. et al. Multiple micronutrient supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – V. 3. – № 3. – P. CD004905.
37. Oh C. et al. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. – 2020. – V. 12. – № 2. – P. 491.
38. Gernand A.D. et al. The upper level: examining the risk of excess micronutrient intake in pregnancy from antenatal supplements // *Ann N Y Acad Sci*. – 2019. – V. 1444. – № 1. – P. 22–34.
39. Громова О.А. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 59–69. [Gromova O.A. et al. Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research // *Medical alphabet*. – 2019. – V. 1. – № 1. – P. 59–69. In Russian].
40. Bourassa M.W. et al. Review of the evidence regarding the use of antenatal multiple micronutrient supplementation in low and middle income countries // *Ann N Y Acad Sci*. – 2019. – V. 1444. – № 1. – P. 6–21.
41. Лукоянова О.Л. и др. Зависимость витаминного состава грудного молока преждевременно родивших женщин от их витаминной обеспеченности // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2000. – Т. 79. – № 1. – С. 11. [Lukoynova O.L. et al. Dependence of the vitamin composition of breast milk of women who gave birth prematurely on their vitamin provision // *Speransky Pediatrics Journal*. – 2000. – V. 79. – № 1. – P. 11. In Russian].
42. Вржесинская О.А. и др. Оценка обеспеченности витаминами С, В₁ и В₂ новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания, по экскреции с мочой // *Вопросы питания*. – 2015. – Т. 84. – № 4. – С. 105–111. [Vrzhesinskaya O.A. et al. Evaluation of sufficiency with vitamins С, В₁ and В₂ of newborn infants feeding different types of nutrition, by means of urinary excretion determination // *Problems of nutrition*. – 2015. – V. 84. – № 4. – P. 105–111. In Russian].
43. Osei J. et al. Breast-milk iodine concentrations, iodine status, and thyroid function of breastfed infants aged 2–4 months and their mothers residing in a South African township // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2016. – V. 8. – № 4. – P. 381.
44. Weiler H.A. et al. Early prenatal use of a multivitamin diminishes the risk for inadequate vitamin D status in pregnant women: results from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) cohort study // *Am J Clin Nutr*. – 2021. – V. 114. – № 3. – P. 1238–1250.
45. Black R.E. et al. Benefits of supplementation with multiple micronutrients in pregnancy // *Ann N Y Acad Sci*. – 2019. – V. 1444. – № 1. – P. 3–5.
46. Коденцова В.М. и др. Применение витаминно-минеральных комплексов в профилактических дозах в питании беременных и кормящих женщин (по итогам междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы питания беременных, кормящих женщин и детей раннего возраста») // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 8. – С. 244–246. [Kodentsova V.M. et al. The use of vitamin and mineral complexes in preventive doses in the nutrition of pregnant and lactating women (following the results of the interdisciplinary scientific and practical conference with international participation «Topical issues of nutrition of pregnant, lactating women and young children») // *Obstetrics and gynecology*. – 2021. – № 8. – P. 244–246. In Russian].

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И БУДУЩЕГО РЕБЕНКА

А.В. Литвинов*, Л.Н. Горобец

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМЦ ПН им. В.П. Сербского» Министерства
здравоохранения РФ, Москва

PERINATAL AND POSTNATAL PROBLEMS IN PREGNANT WOMEN: EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF PSYCHIC DISORDERS AND THEIR IMPACT AT THE FETUS AND FUTURE CHILD

A.V. Litvinov*, L.N. Gorobets

Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

* E-mail: vccontact@gmail.com

Аннотация

По данным современной научной литературы, психические заболевания в перинатальном периоде встречаются у 15–25% беременных и у 20–27% женщин в послеродовом периоде. Известно, что женщины с психическими расстройствами демонстрируют более высокую распространенность психосоциальных и соматических факторов риска, связанных с беременностью, а также состояний, сопутствующих беременности и усугубляемых ею, чем их здоровые сверстницы, однако исследования, посвященные их репродуктивному здоровью, все еще немногочисленны. Психические расстройства могут влиять на течение беременности из-за их воздействия на эмоциональное состояние матери, ее функциональную активность и способность получать надлежащий дородовой уход, а после рождения ребенка нелеченое психическое заболевание матери может существенно повлиять на развитие и благополучие младенца. Все применяемые в настоящее время в психиатрии препараты проникают через плаценту. Их конкретные уровни в сыворотке плода неизвестны, но они могут обладать тератогенным действием. В обзоре литературы представлены данные исследований отдельных особенностей этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе психических заболеваний во время беременности и после родов. Рассматриваются исследования, касающиеся влияния психических, соматических и эндокринных расстройств матери на плод. В качестве основных объектов изучения рассматривали случаи шизофрении и депрессий – основных психопатологических состояний, в первую очередь подвергающихся риску рецидивирования у матерей в перинатальном периоде и после родов, а также возможное значение отдельных гипотез их патогенеза.

Ключевые слова: беременность, плод, перинатальный период, психические заболевания, нейроиммуноэндокринная сеть, эндокринные нарушения.

Abstract

The modern research literature states that mental illnesses in perinatal period are met in 15–25% of pregnant women and in 20–27% of women in the postpartum period. It is known that

women with mental disorders have more psychosocial and somatic risk factors associated with their pregnancy than their healthy peers. Moreover, pregnancy can aggravate these disorders; however, researches on the physical health at the reproductive age are still not numerous. Psychiatric disorders can affect the course of pregnancy because they have an impact on mother's emotional state and on the level of proper prenatal care. And after the baby is born, an untreated maternal mental illness can significantly affect the development and well-being of the infant. All drugs, currently used in psychiatry, cross the placenta. Their levels in the fetal serum are unknown, but they can have a teratogenic effect. The present review discusses data from the trials which have studied separate features of etiopathogenetic mechanisms causing mental disturbances during pregnancy and after childbirth. The researchers analyzed the impact of mental, somatic and endocrine disorders in mothers on their fetus. At the present trial, basic objects were cases of schizophrenia and depression – main psychopathological conditions which, first of all, have a risk of recurrence in mothers at their perinatal and postpartum periods. The authors also underline the importance of some hypotheses on pathogenesis.

Key words: pregnancy, fetus, perinatal period, mental illness, neuro-endocrine-immune network, endocrine disorders.

Ссылка для цитирования: Литвинов А.В., Горобец Л.Н. Перинатальные и постнатальные проблемы у беременных: эпидемиология, этиопатогенетические механизмы психических расстройств и их влияние на состояние плода и будущего ребенка. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 65–73

По данным Всемирной организации здравоохранения, страны с высоким уровнем доходов доминируют в мировом потреблении фармацевтической продукции: на 16% населения мира, проживающего в этих странах, приходится более 78% мировых расходов на медикаменты, и их потребление составляет примерно 90% всех лекарств (в стоимостном выражении). Наиболее часто назначаемые классы препаратов – анальгетики, антигиперлипидемические средства и антидепрессанты (АД). Рост потребления отпускаемых по рецепту лекарств, безусловно, сказывается и на особом классе пациентов – беременных. Недавнее исследование показывает, что за последние 30 лет использование рецептурных лекарств беременными выросло более чем на 60%; почти 90% женщин сообщают о том, что принимают по крайней мере одно лекарство, а 70% сообщают о приеме лекарств, отпускаемых по рецепту [1]. Особую озабоченность вызывает прием беременными психотропных препаратов, которые могут по-разному влиять на развитие нервной системы плода по сравнению с другими агентами.

По данным современной научной литературы, психические заболевания в перинатальном периоде встречаются у 15–25%

беременных и у 20–27% женщин в послеродовом периоде. Согласно исследованию, проведенному в США, 25.3% как беременных женщин, так и женщин после родов соответствовали отдельным критериям психического расстройства. Несмотря на то что наиболее распространенными из них являются депрессивные и тревожные расстройства, не менее значимой проблемой остаются расстройства шизофренического спектра [2].

Так, данные недавних эпидемиологических исследований показывают, что количество беременных с шизофренией в странах с развитой экономикой за последние десятилетия значительно увеличилось и практически не отличается от такового в популяции в целом [3]. Например, в Онтарио (Канада) общий коэффициент фертильности среди женщин с шизофренией был на 16% выше в 2007–2009 гг., чем в 1996–1998 гг. Дебют шизофрении в период беременности – довольно редкое явление. Вместе с тем новые случаи заболевания, впервые возникшие в этот период, имеют неблагоприятное течение – у беременных, страдающих расстройствами шизофренического спектра, часто обостряется бредовая и галлюцинаторная симптоматика, отмечаются явления ажитации [4].

Многие исследователи независимо друг от друга приходят к выводу, что женщины с шизофренией демонстрируют более высокую распространенность психосоциальных и соматических факторов риска, связанных с беременностью, а также состояний, сопутствующих беременности и усугубляемых ею, чем их здоровые сверстницы [3]. Однако исследования, посвященные их репродуктивному здоровью, все еще немногочисленны и часто ограничиваются малыми размерами выборки.

Основная проблема ведения беременных с психическими заболеваниями заключается в том, что промежуток от перинатального до постнатального периода сопряжен со значительным повышением риска обострения данных расстройств [5]. Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития рецидивов большинства психических заболеваний. В целом риск рецидива психических заболеваний во время беременности и в послеродовом периоде составляет более 50% и существенно увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период беременности, особенно если отмена препаратов проводилась быстро. Кроме того, резкое прекращение профилактической терапии нормотимиками у беременных, страдающих биполярным аффективным расстройством, в 80–100% случаев приводит к рецидиву этого заболевания, тогда как у женщин, продолжавших лечение, рецидивы отмечаются только в 29–37% [6]. В связи с различными аффективными расстройствами в перинатальном периоде рецидивы при прекращении поддерживающей терапии АД возникают в 68% случаев, тогда как при сохранении поддерживающей терапии — только в 26%, при этом повышается риск суицидального поведения. Так, риск перинатальных суицидов у женщин составляет 2.58 на 100 000, при этом они составляют от 5 до 20% от всех смертей женщин в этом периоде. Их риск значительно возрастает (до 40%) при недостаточной социальной поддержке, семейной дисгармонии, при ранних и незапланированных беременностях, у представительниц национальных меньшинств, в условиях стресса и др. Для

матери это может иметь катастрофические последствия и опосредованно обуславливать пожизненные нарушения для ребенка [7]. Поэтому просто отменить психофармакотерапию, если она проводилась до беременности, в этот период представляется не всегда возможным.

Психические расстройства могут влиять на течение беременности из-за их влияния на эмоциональное состояние матери, ее функциональную активность и способность получать надлежащий дородовой уход. После рождения ребенка нелеченое психическое заболевание матери может существенно повлиять на развитие и благополучие младенца [8].

Кроме того, все доступные в настоящее время применяемые в психиатрии препараты и их метаболиты проникают через плаценту, главным образом путем простой диффузии. Конкретные уровни препаратов в сыворотке плода неизвестны, но они могут быть выше, чем уровни в материнской крови, способствуя появлению таких дефектов раннего детского развития, как поведенческий тератогенез и другие перинатальные синдромы [8]. В некоторых случаях эти эффекты достаточно хорошо установлены и фармакологически обоснованы, например сонливость и гипотония младенцев, подвергшихся интранатальному воздействию бензодиазепинов [9].

Таким образом, вопрос тех или иных медикаментозных назначений при этом должен решаться с максимальным учетом особенностей этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе психических заболеваний во время беременности и после родов, чтобы минимизировать степень вероятности их рецидивирования и влияния на плод.

Шизофрения и соматические проблемы у беременных

В отношении факторов риска развития соматических заболеваний у женщин с шизофренией до беременности следует отметить значительно более высокий индекс массы тела, чем у женщин без психических заболеваний. Это, по всей вероятности, обусловлено тем, что среди больных шизофренией

ожирение встречается примерно в два раза чаще, чем в общей популяции. В основном это связано с приемом антипсихотических препаратов, нездоровым питанием и малоподвижным образом жизни [10].

К факторам, повышающим риск возникновения проблем во время беременности, у женщин с шизофренией относятся формирование ожирения и метаболического синдрома, курение, употребление алкоголя и наркотических веществ [11].

Было показано, что у женщин с первой беременностью в 1.5 раза выше риск развития нарушения толерантности к глюкозе (по данным лабораторного тестирования), чем при последующих беременностях [11]. Кроме того, в соответствии с данными S.N. Vigod и соавт., риск быстрого роста плода у них был примерно в 1.6 раза выше. Вероятно, это объясняется материнской гипергликемией, поскольку дети матерей с гестационным диабетом имеют более высокий вес как при рождении, так и в более позднем возрасте [12].

Влияние психических, соматических и эндокринных расстройств матери на плод

Все больше данных свидетельствует о том, что шизофрения связана с неблагоприятными внутриутробными процессами и даже при невыраженных их проявлениях у плода могут возникнуть необратимые церебральные изменения, которые в дальнейшем способны привести к долгосрочным последствиям вследствие перезагрузки разнообразных биологических систем, включая нервную, иммунную и эндокринную. Широкий спектр факторов окружающей среды также может играть роль в ускорении возникающей дисрегуляции развития и последующей эволюции психических черт в раннем взрослом возрасте, активируя пути воспалительного, окислительного и нитрозативного стресса, митохондриальную дисфункцию, апоптоз и эпигенетическую дисрегуляцию. Однако точные механизмы, лежащие в основе таких взаимосвязей, и специфичность факторов риска шизофрении пока остаются малоизученными [13].

Эпидемиологические исследования, проведенные почти 30 лет назад, привели к гипотезе Баркера, предполагающей влияние нарушенной внешней среды во время беременности на развитие психических заболеваний в постнатальном периоде. Это вызвало большой интерес к гипотезе фетального происхождения взрослой патологии. Хотя гипотеза в основном базировалась на потенциальном воздействии гестационного недоедания, приводящего к необратимым изменениям функции и структуры органов, растущий объем данных свидетельствует о том, что ряд осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет, задержка внутриутробного развития, преэклампсия и материнский стресс, связаны с расстройствами у взрослых [14].

Нарушение адаптивных процессов развития, как известно, связано с необратимыми изменениями анатомо-физиологических особенностей и нарушенным метаболизмом в раннем возрасте. Оно может неблагоприятно влиять на процессы развития мозга, воздействуя как на его структуру, так и на отдельные функции, играя решающую роль в нейропрограммировании и поведении в послеродовом периоде из-за долгосрочного ремоделирования мозга [15]. Доказательства этого представления были получены из нейропатологических aberrаций, включая увеличение желудочков головного мозга, а также изменений в сером и белом веществе, что свидетельствует о нарушении развития нервной системы во время беременности при таких серьезных психических заболеваниях, как шизофрения. Важно отметить, что структурные изменения мозга при развитии шизофрении, по-видимому, определяются генетическими компонентами, измененной экспрессией генов риска шизофрении и эпигенетической дисрегуляцией [16].

Гипотеза «двух ударов» («two-hit hypothesis») — одна из часто обсуждаемых в последнее время теорий патогенеза шизофрении. Модель «двух ударов», в которой преимущественно используется теория развития нервной системы, в основном базируется на предположении, что aberrантное развитие в течение двух критических пери-

одов (перинатальное развитие мозга и подростковый возраст) аддитивно создает риск появления и развития шизофреноподобных симптомов.

«Первый удар», согласно этой гипотезе, потенциально происходит внутриутробно. Хотя генетические компоненты всегда рассматривались как изначально «первый удар», в последнее время все чаще предполагается, что наряду с генетическими факторы окружающей среды также могут выполнять аналогичную функцию. Исследования, проведенные как на животных, так и на людях, показали, что генетическая предрасположенность в сочетании с нарушениями развития может определенным образом «подготовить» человека в конечном итоге к увеличению риска возникновения шизофрении, и это, скорее всего, может быть опосредовано известными сигнальными путями [17]. «Первый удар» может нарушать развивающуюся архитектуру нейронов, специфические нейронные сети, устанавливая аномальную воспалительную реакцию и давая тем самым возможность дополнительных объяснений отдельных преморбидных признаков и симптомов, которые в совокупности позднее могут привести к шизофрении. С точки зрения контекста пренатальная инфекция стала одним из наиболее очевидных экологических факторов риска шизофрении, если рассматривать ее в рамках гипотезы «двух ударов», поскольку она повышает восприимчивость к постнатальным влияниям окружающей среды у потомства и делает его более уязвимым к патологическим эффектам второго, уже постнатального «удара» [18].

Этот «второй удар» вследствие стресса, иммунного повторного воздействия или даже препубертатных половых гормональных изменений потенциально может выявить и усугубить ранее латентные воспалительные процессы с последующим появлением клинических симптомов. Экспериментальное подтверждение воздействия «второго удара» очевидным образом подтверждается исследованиями на животных, где было показано, что пренатальная иммунная активация, вызванная внутриутробной инфекцией и последующим воздействием стресса,

употреблением каннабиоидов и т.п. в подростковом возрасте, выявляет скрытые неврологические последствия пренатальной инфекции, приводя к повышенному риску развития шизофрении [19]. В подростковом возрасте такие явления, как чрезмерная элиминация синапсов и потеря пластичности, также могут влиять на развитие этого психического расстройства [13].

При рассмотрении возможной роли пренатального нейроэндокринного пути следует отметить, что гормоны являются установленными и зависимыми от среды координаторами развивающейся нейроиммуноэндокринной сети. При этом отличающиеся от нормы концентрации гормонов в критические фазы эмбриогенеза могут действовать как эндогенные функциональные тератогены. Примером может служить фетальный и неонатальный гиперинсулинизм у потомства матерей с сахарным диабетом. Это заболевание является наиболее распространенным метаболическим осложнением во время беременности и, как известно, имеет характерные последствия для развития нервной системы ребенка после рождения. В ряде исследований подчеркивается взаимосвязь между материнским диабетом и риском шизофрении у потомства, а также то, что риск шизофрении у потомства, рожденного от матерей с диабетом, может быть вызван гипергликемией и опосредован гипоксией, воспалением и оксидантным стрессом.

Эндокринные нарушения как этиологический компонент теоретически причастны к шизофрении. Предполагается, что эстроген является потенциальным медиатором функций мозга во время развития и взрослой жизни и защищает клетки головного мозга от повреждений, вызванных окислительным стрессом, воспалением и апоптозом. Эстроген имеет отношение к механизмам развития шизофрении из-за его значительного влияния на синаптогенез, нейрогенез, нейроэндокринные и воспалительные процессы. Относительно недавно было показано, что комбинации эстрогена и селективных модуляторов рецепторов эстрогена с антипсихотиками значительно уменьшают позитивные и негативные симптомы у женщин

с хронической шизофренией [20]. Однако пренатальное воздействие избыточного эстрогена может увеличить риск шизофрении у потомства посредством и других механизмов. Также было обнаружено, что эстроген повышает восприимчивость к некоторым вирусным инфекциям, изменяя врожденные и адаптивные иммунные реакции, например снижая ответы Т-клеток CD4 и ингибируя выработку интерферона первого типа и созревание дендритных клеток [21].

Во время беременности вырабатывается большое количество стероидных и пептидных гормонов: кортикотропин-рилизинг-гормон, который увеличивается после восьми недель беременности в 100–1000 раз; проопиомеланокортин увеличивается после восьми недель беременности, имеет максимальную концентрацию на 20-й неделе, а затем остается стабильным до рождения ребенка. Кортизол повышается в два раза в основном из-за увеличения концентрации транспортного белка под действием эстрогенов. Секреция альдостерона, дезоксикортикостерона и ренина повышается при вторичном альдостеронизме [22].

Некоторые недавние исследования по изучению роли регуляции кортизола у матери и плода во время беременности показали, что депрессия и тревога при беременности, а не послеродовая депрессия (ПРД) повышают концентрацию кортизола у матери, причем внутриутробная среда отчетливо отражает это повышение. Плод обычно подвергается воздействию 10–20% материнского кортизола, а высокие уровни внутриутробного развития могут препятствовать развитию новорожденных. Например, K. Vergman и соавт. [23] обнаружили, что воздействие кортизола на плод (индексируемое по уровням околоплодных вод) отрицательно сказывается на когнитивных способностях 17-месячных младенцев. Однако исследования взаимосвязи между кортизолом и материнским дистрессом противоречивы [24], поэтому предположение о том, что материнская депрессия или тревога увеличивает вероятность отрицательных исходов у новорожденных за счет повышения уровня материнского кортизола, не получило широкого признания.

Другая теория предполагает, что экспрессия гена *11 β -HSD2* подавляется материнской депрессией или тревогой, что приводит к передаче большего количества кортизола от матери к плоду и впоследствии способствует нежелательным исходам у новорожденных. 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2 (11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase type 2 – *11 β -HSD2*) – фермент, высоко экспрессируемый в тканях, селективных по отношению к альдостерону (дистальный нефрон, толстая кишка), и плацента обычно ограничивает количество материнского кортизола, передаваемого плоду, путем преобразования кортизола в неактивный метаболит кортизон. Уровни экспрессии *11 β -HSD2* (кодируемой геном *HSD11B2*) повышаются параллельно с увеличением уровня кортизола во время беременности, защищая плод от избыточного воздействия кортизола в утробе матери [25].

Послеродовые депрессии: отдельные патофизиологические механизмы

Помимо шизофрении, послеродовая или постнатальная депрессия – еще одно распространенное психическое заболевание женского репродуктивного периода. Примерно у 10–15 женщин из 100 после родов выявляются отдельные симптомы депрессии, а пять из 100 женщин страдают депрессивным расстройством. При этом женщины чаще жалуются на плохое настроение, потерю удовольствия и чувство вины или собственной никчемности. Послеродовая депрессия, определяемая как большой депрессивный эпизод (БДЭ), начинающийся в течение первого года после родов, имеет большое значение. Она является наиболее частым постнатальным психопатологическим осложнением с уровнем распространенности 13%, а ее наличие связано с более чем 10-кратным риском самоубийства в течение первого года после родов. Такая же доля молодых матерей сообщает о субклиническом состоянии одного или нескольких симптомов БДЭ, но не о полном наборе симптомов этого заболевания, а о феномене, называемом легкой депрессией или депрессивным

настроением (есть также популярный в последнее время термин «послеродовой блюз»). Хотя симптомы ПРД схожи с БДЭ, нейробиологические процессы, лежащие в основе этих состояний, нельзя считать полностью идентичными, поскольку предшествующие факторы этих двух заболеваний различны: ПРД возникает в послеродовом периоде, когда изменения гормональной среды способствуют изменению уровней эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов, в то время как манифестация послеродового БДЭ часто связана только с периодом повышенного стресса [26].

На сегодняшний день не проводилось нейрхимических исследований ни посмертного, ни *in vivo* случаев впервые возникших ПРД, то есть первого эпизода БДЭ в раннем послеродовом периоде. Тем не менее есть несколько визуализационных исследований ПРД, в которых участвовали пациентки с предшествующим БДЭ. В результате получены данные о снижении уровня ГАМК в затылочной коре, связывании D_2 -рецептора в вентральном стриатуме в послеродовом периоде и связывании 5-НТ_{1A}-рецептора в орбитофронтальной, субгенуальной и мезиовисочной областях коры в случаях униполярного и биполярного предродовых расстройств. Как и в случае со многими другими острыми и хроническими психическими заболеваниями, есть мнение, что в основе ПРД лежит ряд нейропатологических изменений, и вполне вероятно, что некоторые из этих маркеров отражают специфическую уязвимость к ПРД и БДЭ в целом.

Модели исследований ПРД на животных были сосредоточены на aberrантной передаче сигнала, сниженном нейрогенезе и аномалиях рецепторов ГАМК (субъединицы R дельта и гамма 2). Тем не менее некоторые другие потенциально важные механизмы патологии расстройств настроения остаются в значительной степени неизученными, например такие, как прооксидантные состояния, маркеры проапоптотических состояний, митохондриальная дисфункция и метаболизм моноаминов [27].

В то же время в ряде исследований приводятся данные о том, что моноаминоксида-

за-А (МАО-А) представляет собой фермент, связанный с малоизученными механизмами аномалий при ПРД. МАО-А влияет на предрасположенность к апоптозу, способствует окислению и метаболизирует моноамины. При некоторых состояниях, сопровождающихся устойчиво сниженным настроением, повышенная плотность МАО-А VT и МАО-А отмечается в префронтальной и передней поясной коре (ПФК и ППК) [28], однако уровни МАО-А никогда не были исследованы при ПРД ни среди людей, ни на животных моделях этого расстройства.

С учетом функций МАО-А исследование J. Sacher и соавт. [29] показывает, что несколько типов процессов, которые способствуют патологическому настроению, при ПРД усиливаются. МАО-А VT является маркером уровня МАО-А, и изменения последней во многом связаны с влиянием гормонов на активность МАО-А.

Результаты, полученные J. Sacher и соавт. [29], могут иметь немаловажное значение для разработки новых стратегий профилактики ПРД. Существенное снижение уровня эстрогенов в течение первых нескольких дней после родов связано обычно с очень сильным временным повышением плотности и активности МАО-А VT. Предположительно, уровень МАО-А VT впоследствии либо снижается до нормального, либо нет, что приводит к трем последующим исходам. При полном снижении до нормативного уровня МАО-А VT вероятным исходом является ровное настроение. При неадекватном снижении и сохраняющемся повышенном уровне МАО-А VT вероятны либо ПРД, либо склонность к экстремально повышенной плаксивости из-за депрессивного настроения. Отсутствие полной ПРД, несмотря на наличие повышенного МАО-А VT, может отражать большую устойчивость к его повышенным уровням или к ПРД из-за меньшего присутствия других маркеров, связанных с ПРД (таких, как сниженные уровни ГАМК), аномалии рецепторов ГАМК, снижение связывания 5-НТ_{1A}-рецепторов, снижение нейрогенеза и т.п.

Это позволяет предположить, что постоянное повышение МАО-А VT связано с преры-

вистым выражением чрезмерно подавленного настроения. Имеющиеся результаты доказывают, что на основе повышенной целевой экспрессии МАО-А рандомизированные двойные слепые клинические испытания лечения ПРД должны оценивать применение АД-класса ингибиторов МАО-А.

Исследование M. Romijn и соавт. [30] было направлено на изучение влияния материнских депрессивных расстройств, симптомов материнской тревожности и депрессии во время беременности на уровни экспрессии *HSD11B2*, в том числе в плаценте, а также на связь между назначением АД и *HSD11B2* и влияние их воздействия на плацентарный *HSD11B2*.

Прежде всего была обнаружена отрицательная связь между экспрессией *HSD11B2* и самооценкой материнской тревожности и депрессии. *11 β -HSD2* ограничивает количество кортизола, которое передается от матери к плоду, и, следовательно, эти результаты дают возможность предполагать, что материнская тревога и депрессивные симптомы могут увеличивать экспозицию кортизола у плода. У женщин с нелеченым БДЭ и у женщин, принимающих АД, уровни экспрессии *HSD11B2* в плаценте заметно ниже, чем в контрольной группе. Плацента защищает плод от избытка глюкокортикоидов, продуцируемых матерями в этот период. Напротив, хронический стресс может характеризоваться гипокортизолемией (недостаточной выработкой кортизола) или эпигенетическими изменениями в плаценте, ведущими к подавлению *HSD11B2*. Однако на сегодняшний день ни в одном исследовании на людях не выявлено различий между эффектами острой, хронической, легкой или тяжелой депрессии или тревоги на экспрессию *HSD11B2*, и для проверки предлагаемых гипотез необходимы более обширные исследования, изучающие влияние тяжести дистресса и хронизации на *HSD11B2*.

Заключение

Вопрос о тех или иных медикаментозных назначениях при наличии психопатологических проявлений у беременных должен решаться с максимальным учетом

особенностей современного понимания этиопатогенетических механизмов психических заболеваний и особенностей их протекания во время беременности и после родов. Это позволит разработать гораздо более эффективные по сравнению с имеющимися стратегии профилактики и фармакологические вмешательства, действенность которых будет повышаться благодаря комбинации с психотерапевтическими и психосоциальными подходами с целью улучшения психического здоровья матери и ребенка.

Литература

1. Mitchell A.A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – V. 205. – № 1. – P. 51. e1–e8.
2. Vesga-Lopez O. et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – V. 65. – № 7. – P. 805–815.
3. Simoila L. et al. Schizophrenia and pregnancy: a national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965 and 1980 // *Arch Women's Ment Health.* – 2020. – V. 23. – № 1. – P. 91–100.
4. Vigod S.N. et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996–2009): a population-based study in Ontario, Canada // *Schizophr Res.* – 2012. – V. 139. – № 1–3. – P. 169–175.
5. Wesseloo R. et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period // *Br J Psychiatry.* – 2017. – V. 211. – № 1. – P. 31–36.
6. Fisher J. et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review // *Bull World Health Organization.* – 2012. – V. 90. – P. 139–149.
7. Kulkarni J. et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – V. 65. – № 8. – P. 955–960.
8. Altshuler L.L. et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas

- and guidelines // *Am J Psychiatry*. – 1996. – V. 153. – № 5. – P. 592–606.
9. Wisner K.L. et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy // *JAMA*. – 1999. – V. 282. – № 13. – P. 1264–1269.
10. Manu P. et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015. – V. 132. – № 2. – P. 97–108.
11. Judd F. et al. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with severe mental illness: to what extent can they be prevented? // *Schizophr Res*. – 2014. – V. 157. – № 1–3. – P. 305–309.
12. Vigod S.N. et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population based cohort study // *BJOG*. – 2014. – V. 121. – № 5. – P. 566–574.
13. Debnath M. et al. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – V. 49. – P. 90–104.
14. Barker D.J.P. et al. Fetal undernutrition and disease in later life // *Rev Reprod*. – 1997. – V. 2. – P. 105–112.
15. Auyeung B. et al. Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition // *Pflügers Arch*. – 2013. – V. 465. – № 5. – P. 557–571.
16. Stachowiak M.K. et al. Schizophrenia: a neurodevelopmental disorder – integrative genomic hypothesis and therapeutic implications from a transgenic mouse model // *Schizophr Res*. – 2013. – V. 143. – P. 367–376.
17. Maynard T.M. et al. Neural development, cell-cell signaling, and the «two-hit» hypothesis of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2001. – V. 27. – № 3. – P. 457–476.
18. Feigenson K.A. et al. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2014. – V. 38. – P. 72–93.
19. Giovanoli S. et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice // *Science*. – 2013. – V. 339. – № 6123. – P. 1095–1099.
20. Kulkarni J. et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age // *Mol Psychiatry*. – 2015. – V. 20. – № 6. – P. 695–702.
21. Pazos M.A. et al. Estrogen mediates innate and adaptive immune alterations to influenza infection in pregnant mice // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 7. – P. e40502.
22. Kamoun M. et al. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies // *Am J Med Sci*. – 2014. – V. 347. – № 1. – P. 64–73.
23. Bergman K. et al. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment // *Biol Psychiatry*. – 2010. – V. 67. – № 11. – P. 1026–1032.
24. Shelton M.M. et al. Relationships among prenatal depression, plasma cortisol, and inflammatory cytokines // *Biol Res Nurs*. – 2015. – V. 17. – № 3. – P. 295–302.
25. Cottrell E.C. et al. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease // *Front Behav Neurosci*. – 2009. – V. 3. – P. 19.
26. Мазо Г.Э. и др. Влияние акушерско-гинекологической и эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений у женщин в послеродовом периоде // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2009. – № 2. – С. 34–37. [Mazo G.E. et al. Influence of obstetric-gynecological and endocrine medicine on the treatment of anxiety-depressive conditions in women in the postpartum period // *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. – 2009. – № 2. – P. 34–37. In Russian].
27. Shelton R.C. et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression // *Mol Psychiatry*. – 2011. – V. 16. – № 7. – P. 751–762.
28. Bacher I. et al. Monoamine oxidase A binding in the prefrontal and anterior cingulate cortices during acute withdrawal from heavy cigarette smoking // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – V. 68. – № 8. – P. 817–826.
29. Sacher J. et al. Relationship of monoamine oxidase-A distribution volume to postpartum depression and postpartum crying // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – V. 40. – № 2. – P. 429–435.
30. Romijn M. et al. The association between maternal stress and glucocorticoid rhythmicity in human milk // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – № 5. – P. 1608.

ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА: ВЫСОКИЕ ДОЗЫ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕСЕДАТИВНЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Л.А. Рубцова^{1*}, Л.С. Круглова², М.С. Круглова¹

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

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента РФ, Москва

CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA: HIGH DOSE AND PROLONGED INTAKE OF NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINS OF THE SECOND GENERATION

L.A. Rubtsova^{1*}, L.S. Kruglova², M.S. Kruglova¹

¹ Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: lubovrubtz@gmail.com

Аннотация

Неседативные антигистаминные препараты (АГП) второго поколения являются надежными препаратами первой и второй линии терапии при лечении больных с хронической крапивницей, как спонтанной, так и индуцированной, при этом в большинстве случаев необходимо длительное применение, а также использование увеличенных доз АГП. Для длительных курсов терапии увеличенными дозами антигистаминных препаратов следует отдавать предпочтение наиболее безопасным АГП. Рассмотрены вопросы эффективных доз, длительности курса, безопасности терапии, оценки эффективности и алгоритмов ведения пациентов.

Ключевые слова: хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, антигистаминные препараты второго поколения, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, эбастин, высокие дозы, длительное применение.

Abstract

Non-sedating antihistamine preparations of the second generation are reliable and effective first-line and second-line drugs for the treatment of patients with chronic urticaria of both spontaneous and induced forms. In most cases, the treatment is long-lasting with increased doses of antihistamines. In case of a long-lasting course with high antihistamine doses, a physician should prescribe the most effective and safe antihistamine preparations. The authors discuss effective doses, course duration, safety, effectiveness and algorithms for managing such patients.

Key words: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, second generation antihistamines, Desloratadine, Cetirizine, Levocetirizine, Ebastine, high doses, long-lasting course.

Ссылка для цитирования: Рубцова Л.А., Круглова Л.С., Круглова М.С. Хроническая спонтанная крапивница: высокие дозы и длительное применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 74–86

Введение

Крапивница – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков (АО) [1]. Крапивница рассматривается как мультифакторный дерматоз, основные клинические симптомы которого характеризуются зудящими, эритематозными и отечными сыпями, разрешающимися в течение 24 часов, возможно развитие АО. В зависимости от длительности выделяют две формы крапивницы: острую (ОК, < 6 недель), которая преимущественно связана с действием экзогенных факторов/аллергенов, и хроническую (ХК, > 6 недель). ХК классифицируется как спонтанная (ХСК) и индуцируемая. ХСК проявляется появлением волдырей и/или АО в период от шести недель и более вследствие известных и неизвестных причин. К индуцируемой крапивнице отнесены следующие подтипы: симптоматический дермографизм (дермографическая крапивница), индуцируемая холодом (холодовая контактная крапивница), крапивница от давления (замедленная крапивница от давления), солнечная крапивница, индуцируемая теплом (тепловая контактная крапивница), вибрационный АО, холинергическая крапивница, контактная крапивница, аквагенная крапивница. У одного пациента могут быть две и более разных форм крапивницы [1, 2].

Постановка диагноза ХК и, в частности, ее подтипов, как правило, не вызывает затрудне-

ний. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рис. 1 [3].

Патогенез и триггерные факторы крапивницы

Крапивница является заболеванием, в развитии которого участвуют тучные клетки. Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря [1].

Доказано, что в патогенез хронической крапивницы могут быть вовлечены аутоиммунные механизмы. Активация тучных клеток при ХСК может происходить по двум типам аутоиммунных реакций: тип I («аутоаллергия») и тип IIb [5]. При первом типе аутоиммунного механизма ХСК ауто-IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами тучных клеток (FcεRI) [6]. Дегрануляция развивается после связывания аутоаллергена с IgE на поверхности тучных клеток. В качестве аутоаллергенов при ХСК выступают тиреоидная пероксидаза (ТПО) [7] и интерлейкин (ИЛ) 24 [8]. По последним данным, пациенты с ХСК имеют IgE против > 200 аутоантигенов [8]. В случае типа IIb аутоиммунного механизма ХСК реакция де-

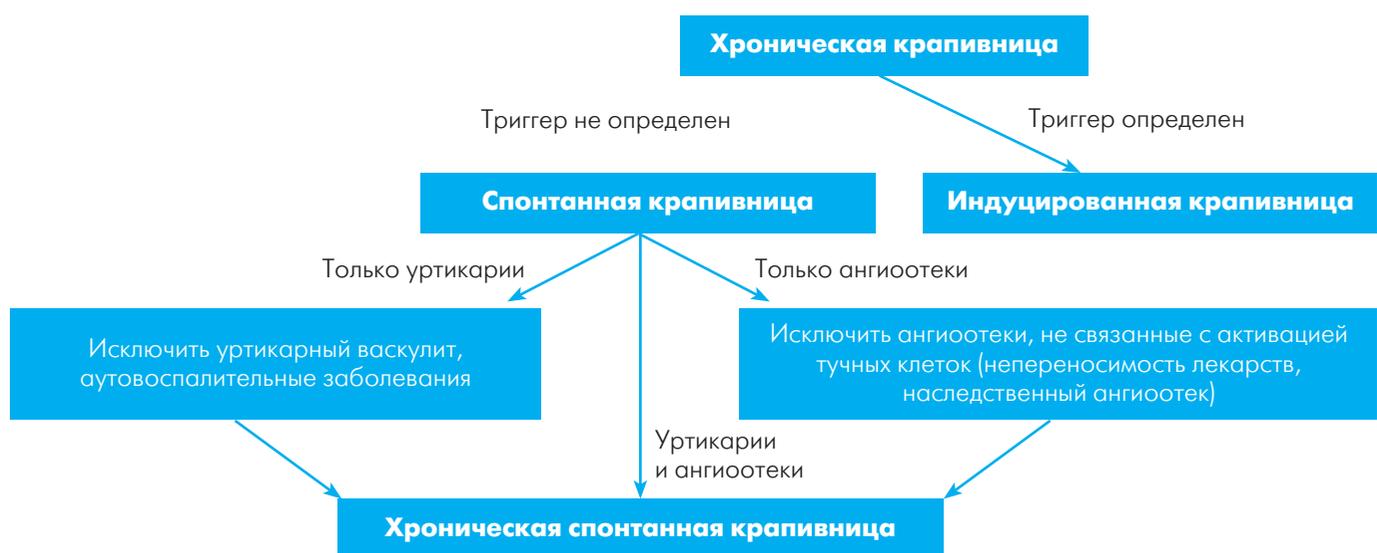


Рис. 1. Диагностический алгоритм у пациентов с хронической крапивницей [адаптировано из 3, 4]

Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной (идиопатической) крапивницей

Подтип крапивницы	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Острая спонтанная	Не показано	Не показано (если подтверждается анамнезом пациента, например аллергией в прошлом)
Хроническая спонтанная	Клинический анализ крови, СОЭ и/или СРБ, IgG, анти-ТПО, общий IgE	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Anisakis simplex</i>), паразитарной инвазии, атопии; анализ гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; С3-С4-компоненты комплемента; белковые фракции

грануляции тучных клеток связана с взаимодействием ауто-IgG-антител с высокоаффинными рецепторами к IgE [3, 6].

Еще одним звеном патогенеза крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов. Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, нейропептидами и неизвестными механизмами. Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (НПВС, противовирусные, опиаты и др.), могут привести к активации и дегрануляции тучных клеток.

Гистологически волдырь характеризуется отеком верхних и средних слоев дермы, расширением посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. Для пораженной кожи характерен смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом сосудистая стенка не поражена. При АО, который является симптомом заболевания, подобные изменения затрагивают глубокие слои кожи и подкожную клетчатку [1].

Среди возможных причин развития ХК (они же составляют основной диагностический поиск) выделяют: патологию желудочно-кишечного тракта, патологию щитовидной железы, инфекционные и паразитарные болезни, очаги хронической инфекции, физические и химические стимулы, лекарственные препараты, пищевые продукты, псевдоаллергию (неаллергические реакции гиперчувствительности) к пище или лекарственным средствам, аутовоспалительные синдромы [2, 3] (табл. 1).

Хроническая крапивница определяется как спонтанная, если триггер обострения не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных и других видов исследований. Считается, что на данный вид ХК приходится около 90% случаев. В некоторых исследованиях у 40–60% пациентов с ХСК предполагалась аутоиммунная природа заболевания, подтвержденная реакцией на введение аутологичной сыворотки и с помощью тестов *in vitro*. В других случаях причина ХСК остается неясной, хотя у ряда таких больных на самом деле также может быть аутоиммунная крапивница, диагноз которой не подтверждается из-за ложноотрицательных результатов или недостаточной чувствительности тестов [3].

Течение ХК/ХСК непредсказуемое, продолжительность варьирует от 3 до 12 месяцев у большинства пациентов, в то время как у части больных процесс протекает более 5 лет. В целом данные по ХСК свидетельствуют о том, что заболевание может длиться более года у значительной части пациентов. Прогностические предикторы длительного течения ХСК включают в себя тяжесть заболевания, наличие АО, аутореактивность и сочетание ХСК с индуцируемой крапивницей [3].

Терапия больных хронической крапивницей

Терапевтический подход к лечению хронической крапивницы должен включать поиск и по возможности устранение триггеров заболевания, индукцию развития толерантности, использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиато-

ров тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток, что комплексно способствует излечению от болезни / снижению активности заболевания [2].

Фармакологическая терапия пациентов, страдающих хронической крапивницей, является ступенчатой, причем переход на каждый последующий этап необходим при неэффективности предыдущего. В зарубежных и российских клинических рекомендациях для симптоматического лечения крапивницы рекомендовано использовать неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения (H_1 -Аг) в стандартной дозе в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы [1–3, 9]. Эти препараты отличаются благоприятным профилем безопасности и эффективности. Увеличение лицензированных утвержденных доз H_1 -Аг до четырех раз используется в качестве терапии второго ряда, когда инициальная стандартная доза не дает должного эффекта и симптомы сохраняются в течение более 2–4 недель (или ранее у пациентов с тяжелой степенью крапивницы). В соответствии с вышеуказанными рекомендациями, на третьем этапе терапевтического алгоритма ХК находится препарат омализумаб, который назначается при неэффективности высоких доз H_1 -Аг в течение более 2–4 недель. В качестве терапии четвертой линии рекомендуется добавить циклоспорин А к терапии H_1 -Аг второго поколения при неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H_1 -Аг и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 месяцев или раньше, если симптомы нестерпимы либо в отсутствие омализумаба). Другие препараты, такие как монтелукаст, дапсон, H_2 -Аг и другие, не зарегистрированы для терапии ХК на территории РФ, не включены в основной терапевтический алгоритм в связи с недостаточной доказательной базой и относятся к препаратам альтернативной терапии. В клинической практике также используются системные кортикостероиды коротким курсом (< 10 дней) при остром или рефрактерном течении заболевания, однако их постоянное использование (даже краткосрочными курсами) должно быть ограничено из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором было проанализировано более 12 000

карт пациентов с ХСК, было определено, что пациенты имели повышенный риск побочных эффектов, связанных с длительным приемом системных глюкокортикостероидов (сГКС) (КР 1.07; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1.05–1.08), зарегистрированные нежелательные явления значительно увеличивали общие расходы системы здравоохранения в сравнении с пациентами, не получавшими сГКС [1–3, 9].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных крапивницей, целью лечения является достижение полного контроля симптомов крапивницы [1]. Для этого необходимо как можно более эффективно и безопасно обеспечить полный контроль над заболеванием и нормализацию качества жизни, стремясь к показанию высоковалидной шкалы UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекса активности крапивницы, равному нулю (UAS7 = 0). UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 часа за семь последовательных дней. Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю – максимум 42 балла. Помимо оценки активности заболевания исследуется также качество жизни с учетом дерматологического индекса качества жизни (QOL): максимальное значение – 30 баллов (сильное отрицательное влияние на качество жизни) [2, 10].

Принципы терапии больных хронической крапивницей

Лечение крапивницы должно следовать основным принципам, заключающимся в проведении терапии в том объеме, который является необходимым, но при этом в настолько минимальном количестве, насколько представляется возможным. При этом следует принимать во внимание то, что активность заболевания со временем может изменяться. Это предполагает действия по типу «шага вверх» или «шага вниз» в алгоритме терапии исходя из актуального статуса пациента и течения заболевания. Для этого необходимо следовать принципу «оценка, действие, корректировка, переоценка» (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что контроль непрерывного лечения впоследствии и использование систем оценивания собственного состояния пациентом, таких как PROMs, UAS7 и другие,



Рис. 2. Хроническая крапивница: управление и коррекция терапии [адаптировано из 2]

их обработка и дальнейшее консультирование специалистом являются неотъемлемой частью тактики лечения больных хронической крапивницей [2].

Стоит отметить, что контроль над заболеванием в случае ХСК затруднен, так как у большей части пациентов заболевание может длиться годами ввиду сложности выявления пускового фактора / триггера. При этом наиболее распространенными причинами ХСК, которые не могут быть устранены в настоящий момент, являются аутоиммунные реакции типа I и IIb. Было показано, что снижение уровня аутоантител с помощью плазмафереза приносит временный положительный эффект у некоторых тяжелобольных пациентов с ХСК, однако доказательность такого метода ограничена, а затраты на его проведение слишком высоки [11]. Поэтому, несмотря на потребность, устранение некоторых основных причин у большинства пациентов с крапивницей остается невозможным. В то же время избегание триггерных факторов может показывать хорошие результаты у пациентов с крапивницей [12]. Так, у пациентов с хронической индуцированной крапивницей избегание специфических триггеров (холод при холодовой крапивнице) может снизить активность заболевания. В свою очередь пациентам с ХСК рекомендовано избегать индивидуально непереносимых неспецифических триггеров, к примеру стресса или приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),

что может значительно снизить частоту обострений заболевания. Важным аспектом остается резкое снижение качества жизни таких пациентов в связи с различными ограничениями, такими как воздержание от физических нагрузок для пациентов с холинергической крапивницей или избегание прямых солнечных лучей при солнечной крапивнице [2].

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения в терапии хронической крапивницы

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты рекомендованы в качестве терапии первой линии при ХСК. Использование H_1 -Аг в дозе, до четырех раз превышающей стандартную, помогает контролировать симптомы у большей части пациентов с крапивницей, альтернативные же методы необходимы для невосприимчивых к терапии пациентов. В процессе лечения хронической крапивницы рекомендовано строго придерживаться терапевтических алгоритмов, принимая во внимание то, что использование омализумаба имеет некоторые ограничения ввиду стоимости препарата, а циклоспорин А — ввиду недостаточного профиля безопасности. Рекомендовано каждые 3–6 месяцев оценивать необходимость продолжения лечения / назначения нового альтернативного метода медикаментозного лечения, поскольку тяжесть течения хронической крапивницы может со временем изменяться, а спонтанная ремиссия может наступить внезапно (рис. 2) [2].

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения, которые прошли исследования на предмет применения их в терапии крапивницы, — биластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин. В случае недостаточного ответа на стандартные дозы этих препаратов может быть применено увеличение доз до четырех раз [13]. Такой подход является предпочтительным по сравнению с одновременным использованием разных H_1 -Аг, поскольку фармакологические свойства этих препаратов различны. Пациенты должны быть проинформированы о том, что увеличение доз H_1 -Аг до четырех раз является назначением офф-лейбл. Согласно клиническим рекомендациям, применение доз выше четырехкратного увеличения не рекомендовано, так как такие исследования не проводились и безопасность не изучена. Тем не менее увеличение доз H_1 -Аг было предложено в руководствах по лечению крапивницы с 2000 г., на настоящий момент не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного исхода, а в литературе не сообщалось о побочных эффектах, связанных с длительным применением H_1 -Аг и потенциальным накоплением препарата [2]. Также в ходе клинических исследований было доказано, что эбастин, биластин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, мизоластин и рупатадин имеют высокий уровень безопасности без выявленных признаков кардиотоксичности при использовании доз, в четыре [14] и даже пять [15] раз превышающих стандартные. При исключении таких потенциальных факторов риска кардиотоксичности, как пожилой возраст, наличие наследственного синдрома удлиненного интервала QT, сердечно-сосудистых заболеваний, гипокалиемии и гипوماгнемии, или использовании препаратов, которые обладают прямым эффектом удлинения интервала QT либо ингибируют метаболизм H_1 -Аг, применение H_1 -Аг в высоких дозах является безопасным [14].

Дезлоратадин представляет собой быстродействующий неседативный селективный антагонист H_1 -рецепторов / обратный агонист рецепторов с доказанной клинической эффективностью у пациентов с ХСК. Применение дезлоратадина не способствует развитию клинически значимых антимускариновых эффектов. Дезлоратадин не нарушает когнитивные и психомоторные функции, а также сравним с плацебо в отношении

развития сонливости. Дезлоратадин также оказывает противовоспалительное действие посредством механизмов, которые не зависят от антагонизма H_1 -рецепторов. Результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью шесть недель у взрослых и подростков с ХСК средней и тяжелой степени показывают, что дезлоратадин эффективен и сводит к минимуму тяжесть зуда, другие симптомы крапивницы, облегчает течение болезни, при этом не имея зарегистрированных нарушений сна и повседневной активности. Улучшения были отмечены уже после однократного приема дезлоратадина и сохранялись в течение шести недель лечения. Дезлоратадин также показал себя безопасным и хорошо переносимым во время клинических исследований у пациентов с ХСК. Профиль побочных эффектов дезлоратадина у взрослых, а также у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет сравним с таковым у плацебо [16].

В одном из исследований авторы подняли вопрос регуляции режимов длительного лечения ХСК увеличенными до четырех раз дозами антигистаминных препаратов второго поколения и впоследствии снижения дозы препаратов при достижении контроля над заболеванием. Целью стала демонстрация результатов лечения и последующего снижения дозы дезлоратадина, оцениваемых с помощью высоковалидной шкалы UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекса активности крапивницы. За отдельно взятый период длительностью в три года у 67 (94.4%) пациентов была достигнута ремиссия заболевания при использовании различных доз дезлоратадина. Причем пациенты, у которых ХСК сочеталась с обнаружением в анализах крови антитиреоидных антител или высоких показателей скорости оседания эритроцитов, имели большую тенденцию не реагировать на стандартную дозу. Таким пациентам назначали увеличенные дозы дезлоратадина. После достижения полного контроля над заболеванием 67 пациентов закончили лечение, но после у 63 (94%) из них снова наблюдались рецидивы. Этим 63 пациентам была вновь назначена конечная доза, которая в прошлом дала положительный терапевтический ответ, дополнительно на четыре недели, прежде чем прекратить терапию или уменьшить дозу препарата. Однако у 41 из 63 (65.1%) снова развилось обострение крапивницы,

41 человек принимал конечную дозу еще восемь дополнительных недель; только у 2 пациентов из 41 (4.9%) снова появились сыпь и другие симптомы крапивницы. Средний период наблюдения после достижения полного контроля над заболеванием составил 7.5 месяца. Таким образом, были сделаны выводы, что большинству пациентов для достижения ремиссии необходимы дозы, превышающие стандартные. Однако, чтобы избежать рецидивов, как только заболевание подвергается полному контролю, рекомендуется поддерживать конечную эффективную дозу в течение по крайней мере еще восьми недель, прежде чем приступить к снижению дозы [17].

Эффективные схемы лечения H_1 -антигистаминными препаратами заключаются в непрерывном ежедневном приеме этих препаратов. Причем непрерывная терапия крапивницы показала наибольшую эффективность при длительном приеме H_1 -Аг. Такой метод имеет значительное преимущество над приемом H_1 -Аг по требованию по мере возникновения симптомов ХСК, что было освещено в нескольких исследованиях. Так, в одном из них авторы смогли показать, что у пациентов, постоянно получавших дезлоратадин, качество жизни было значительно лучше, а среднее количество дней с умеренным или сильным зудом было значительно меньше по сравнению с пациентами, получавшими лечение по требованию. Период лечения этих пациентов стандартными дозами дезлоратадина составил два месяца. Данные, полученные за время наблюдения, продемонстрировали, что лечение ХСК по требованию менее эффективно, чем непрерывный ежедневный прием стандартной дозы H_1 -Аг [18]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, которое проводилось в параллельных группах, ни стандартная доза (5 мг), ни более высокая доза (20 мг) дезлоратадина в терапии по требованию не были убедительно эффективны в сокращении количества уже существующих элементов сыпи. 29 пациентов с симптомами ХСК в течение трех недель наблюдались без проведения полноценного курса лечения, но с использованием однократного приема 5 или 20 мг дезлоратадина по требованию. После приема препарата в разных дозах у пациентов разных групп отмечалось снижение гипертермии кожных покровов, в то время как количество сыпи сокращалось незначительно после применения дезлоратадина в дозе

20 мг, но не 5 мг. Так, результаты этого клинического исследования продемонстрировали, что влияние H_1 -антигистаминных препаратов на уже существующие элементы сыпи при лечении ХСК по требованию остается крайне низким или даже отсутствует. А увеличенные в четыре раза дозы дезлоратадина показывают большую эффективность по сравнению со стандартными дозами. Таким образом, в терапии ХСК следует отдавать предпочтение превентивной непрерывной стратегии лечения с ежедневным приемом H_1 -Аг [19].

Эффективность и безопасность применения высоких доз дезлоратадина также были исследованы и у пациентов с индуцированной крапивницей. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом трехстороннем перекрестном исследовании пациенты с холодовой крапивницей ($n=30$) получали плацебо, 5 мг дезлоратадина и 20 мг дезлоратадина ежедневно в течение семи дней, с промежутком в 14 дней между приемами. Результаты исследования показали, что дезлоратадин в увеличенной дозе 20 мг наиболее эффективен при лечении крапивницы по сравнению с плацебо и стандартной дозой дезлоратадина 5 мг [20]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах были выделены пациенты с холодовой крапивницей длительностью течения более шести месяцев. Группы пациентов ($n=28$) получали либо постоянную дозу дезлоратадина 5 мг ежедневно в течение шести недель ($n=13$), либо постепенно возрастающие дозы дезлоратадина: 5 мг ежедневно в течение первых двух недель, 10 мг ежедневно в течение последующих двух недель и 20 мг ежедневно в течение последних двух недель ($n=15$). Результаты исследования показали большую эффективность длительного применения высоких доз дезлоратадина (10 и 20 мг) по сравнению с применением стандартной дозы (5 мг), а также подтвердили текущие клинические рекомендации о том, что увеличение дозы дезлоратадина до четырех раз может быть применено в терапии пациентов с крапивницей, не реагирующих на назначение стандартных доз [21].

Цетиризин является первым высокоизбирательным блокатором H_1 -рецепторов, обладающим высоким аффинитетом к этому виду периферических рецепторов. Считается, что для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминных средств, предпочтительен

именно цетиризин [10, 22]. Сродство цетиризина к H_1 -рецепторам выше, чем у лоратадина, и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина. При этом аффинитет к H_1 -рецепторам очень велик: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые ($5-HT_2$), дофаминовые (D_2), М-холинорецепторы и $\alpha 1$ -адренорецепторы [10, 22]. Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную ИЛ-8, лейкотриеном В4 и С5а-компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов или хемотаксическим агентом — N-формилметионил-лейцил-фенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин снижает стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов. Также показано, что существует угнетающее действие цетиризина на персистирующее воспаление в ткани и перестройку профиля продуцируемых цитокинов. Кроме того, в отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и подавляет кожный ответ на тромбоцит-активирующий фактор. Это подтверждено результатами многочисленных клинических сравнительных исследований: способность кумулироваться в кожных покровах позволяет препарату купировать зуд и гиперемию более эффективно, чем эбастин, эпинастин, терфенадин, фексофенадин и лоратадин [10, 23].

Цетиризин признан эффективным и безопасным препаратом в качестве терапии хронической крапивницы [24]. Увеличение доз цетиризина является эффективным методом лечения и может лучше контролировать активность крапивницы у пациентов, не отвечающих на терапию инициальной дозой. Было проведено исследование, в котором принял участие 21 пациент с недостаточным ответом на проводимую терапию сроком одна-две недели с помощью 10 мг цетиризина в день. Пациенты были распределены случайным образом в группу А и группу В. Первоначально всем пациентам была назначена повышенная доза цетиризина 20 мг в день в течение одной или двух недель. Далее пациентам группы А была продолжена терапия повышенной дозой цетиризина 20 мг в день еще на одну-две недели. Пациентам группы В доза цетиризина была снижена до 10 мг

в день на срок приема одна-две недели. Пациенты обеих групп регулярно исследовались по шкале UAS7. Показатели были значительно ниже в период проведения терапии повышенной дозой 20 мг у обеих групп, при этом они улучшились еще больше у пациентов из группы А во втором периоде исследования, когда доза цетиризина 20 мг была сохранена. У пациентов из группы В, в свою очередь, после возврата к инициальной дозе цетиризина 10 мг во втором периоде были отмечены возрастание показателей UAS7 и ухудшение состояния. Только у двух пациентов из всех были зарегистрированы жалобы на сонливость при увеличении дозы [25].

В проспективном рандомизированном неслепом сравнительном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность двукратного увеличения дозы цетиризина с олопатадином у пациентов с крапивницей с выявленными симптомами сыпи или зуда. Симптомы крапивницы у этих пациентов отмечались, несмотря на проводимую терапию цетиризином в стандартной дозе. Исследование было поделено на два периода (период А и период В). Цетиризин был назначен по 10 мг один раз в день 51 пациенту с крапивницей в среднем в течение 10.1 ± 7.3 дня (период А). По окончании этого периода были выделены пациенты с недостаточной реакцией на проводимую терапию, впоследствии такие пациенты были разделены случайным образом на две группы. Первой группе был назначен цетиризин в дозе 20 мг один раз в день (группа увеличения дозы), второй группе терапию заменили на олопатадин в дозе 5 мг два раза в день (группа смены препарата) в среднем на 13.3 ± 8.3 дня (период В). Оценку тяжести сыпи и зуда, а также качество жизни (QOL) измеряли с помощью Skindex-16. В периоде А адекватный ответ на проводимую терапию был получен в 33 из 51 (64.7%) случая. Девять пациентов, каждый из которых имел неадекватный ответ, были отнесены в группы либо с заменой препарата, либо с увеличением дозы. Значительное улучшение состояния и показателей в периоде В наблюдалось в группе увеличения дозы. У таких пациентов сократилось количество высыпаний, они отмечали уменьшение зуда, улучшение качества жизни (QOL), что отражалось в увеличении Skindex-16. Таким образом, удвоение дозы цетиризина может быть эффективным для

пациентов с крапивницей, невосприимчивых к стандартной дозе цетиризина [26].

В другом исследовании 11 пациентам с хронической холинергической крапивницей был назначен цетиризин по 20 мг ежедневно или плацебо в течение трех недель. Цетиризин, в отличие от плацебо, вызвал значительное уменьшение количества высыпаний, эритемы, зуда и других симптомов у таких пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что эффективность цетиризина в дозе, вдвое превышающей стандартную, высока. Это может быть связано со специфическим противоаллергическим действием этого препарата [27].

Эффективность и безопасность длительного применения цетиризина доказаны даже у детей при других аллергических патологиях. Так, в одном исследовании было проанализировано влияние длительного использования цетиризина на тяжесть, естественное течение и лечение атопического дерматита у детей раннего возраста. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 817 детей (в возрасте от 12 до 24 месяцев) была показана безопасность применения цетиризина в дозе 0.25 мг/кг в течение 18 месяцев. Авторы сделали вывод, что с учетом доказанной безопасности цетиризина длительное использование этого препарата может помочь сократить продолжительность применения и количество топических кортикостероидов, используемых при лечении детей с атопическим дерматитом [10, 28].

Левосетиризин классифицируется как неседативное антигистаминное средство второго поколения. Этот препарат используется для лечения аллергических заболеваний, в том числе крапивницы [29]. Левосетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими и противовоспалительными свойствами. Левосетиризин эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию ввиду своей высокой аффинности к H_1 -рецепторам, при этом не все полезные свойства этого препарата связаны с блокадой H_1 -рецепторов [30]. Показано, что относительно высокие концентрации левосетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обуславливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левосетиризин создает высокие концентрации в коже и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, а седативный потенциал

у левосетиризина еще меньше, чем у цетиризина, лоратадина и дезлоратадина [31]. Были проведены исследования, которые показали, что увеличенная доза левосетиризина более быстро и устойчиво подавляла индуцированное гистамином воспаление, а также устраняла такие симптомы, как сыпь и зуд, более эффективно по сравнению со стандартной дозой [29].

Биохимический вторичный мессенджер инозитол трифосфат (IP3) участвует в передаче сигнала во многих типах клеток. В одном из исследований было оценено влияние высоких доз левосетиризина на течение ХСК, а также значение уровня IP3 в сыворотке крови в патогенезе ХСК. Так, 15 пациентов с рефрактерной ХСК получали перорально левосетиризин в дозе 15 мг один раз в сутки в течение семи дней, а эффективность лечения определялась с помощью шкалы активности крапивницы UAS7 путем оценивания реакций в виде сыпи, эритемы и зуда. Концентрацию IP3 в сыворотке определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Таким образом, средняя концентрация IP3 в сыворотке крови составляла 43.54 ± 41.97 пг/мл до лечения, 18.40 ± 17.53 пг/мл после лечения и 1.31 ± 0.92 пг/мл в контрольной группе здоровых людей. Средняя концентрация IP3 была значительно выше до лечения, чем после лечения, а уровень IP3 в группе пациентов до и после лечения был значительно выше, чем в контрольной группе. Было показано, что высокие дозы левосетиризина эффективны при лечении ХСК. Авторы также отметили, что уровень сывороточного IP3 коррелирует с активностью ХСК, что, в свою очередь, указывает на то, что IP3 может играть важную роль в патогенезе этого состояния [32].

В рандомизированном двойном слепом исследовании 80 пациентов с хронической крапивницей (в возрасте от 19 до 67 лет) получали лечение левосетиризином или дезлоратадином (40/40). Лечение начинали с суточной дозы 5 мг, а затем увеличивали еженедельно до 10 мг, 20 мг, меняли на 20 мг другого препарата, если купирование симптомов было неполным. Оценивали показатели сыпи и зуда, качество жизни, дискомфорт пациента, сонливость и общую безопасность препарата. Тринадцать пациентов избавились от симптомов при приеме инициальной дозы в 5 мг (девять из них с помощью левосетиризина и четыре — с помощью дезлоратадина), их сравнили

с 28 пациентами, принимавшими более высокие дозы – 10 мг (8/7) и 20 мг (5/1). Из 28 пациентов, не ответивших на терапию при дозе 20 мг дезлоратадина, у семи исчезли симптомы после приема 20 мг левоцетиризина. Ни у одного из 18 пациентов, не ответивших на лечение левоцетиризином, не наблюдалось улучшения после приема дезлоратадина в дозе 20 мг. Увеличение дозы антигистаминных препаратов способствовало улучшению качества жизни, но при этом не провоцировало сонливость. Анализ лечения крапивницы показал значительную индивидуальную гетерогенность ответа на антигистаминные препараты: примерно 15% пациентов хорошо реагировали, примерно 10% не реагировали и примерно 75% реагировали на более высокие, чем обычные, дозы антигистаминных препаратов. Серьезных побочных эффектов или осложнений, требующих прекращения лечения, не наблюдалось при применении высоких доз ни одного из препаратов [30, 43]. Авторы установили, что левоцетиризин лучше подавляет воспаление, чем дезлоратадин, вследствие значительного снижения уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β и ИЛ-8. По результатам этих сравнительных исследований можно сделать вывод, что левоцетиризин значимо эффективнее и быстрее, чем дезлоратадин, подавляет симптомы хронической идиопатической крапивницы [10].

В другом исследовании было обнаружено, что левоцетиризин более эффективен при увеличении дозы. Авторы провели нерандомизированное неконтролируемое клиническое исследование с левоцетиризином в дозах 5, 10 и 20 мг с ежедневным приемом у 20 пациентов в течение четырех недель с последующим увеличением дозы в течение первых двух недель в зависимости от степени контроля крапивницы. Также были записаны показатели UAS7 на нулевой день и на вторую неделю. Доля пациентов, достигших контроля с помощью 5, 10 и 20 мг, составила 60, 30 и 10% соответственно. Только 10% пациентов нуждались в четырехкратном увеличении дозы левоцетиризина для полного контроля их заболевания [33, 34].

В открытом проспективном исследовании с участием 113 пациентов с ХСК всех пациентов лечили, последовательно увеличивая дозу левоцетиризина (5, 10, 15 и 20 мг/сут) каждую неделю до полного исчезновения симптомов или достижения дозы 20 мг/сут. Для оценки ответа на лечение использовали шкалу активности крапивницы UAS7,

а также оценивали качество жизни пациентов, связанное с наличием крапивницы (CU-Q2oL). У 21 (18.58%) пациента симптомы исчезли при приеме левоцетиризина в дозе 5 мг/сут, в то время как 50 потребовались более высокие дозы левоцетиризина для полного контроля: 29/92 (31.52%), 6/63 (9.52%) и 15/57 (26.31%) при 10, 15 и 20 мг/сут соответственно. Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение, составила >75%, доля пациентов с улучшением вследствие увеличения дозы левоцетиризина составила 26.54, 53.98, 60.17 и 69.91% при дозах 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно. Эти результаты подтверждают текущие рекомендации по увеличению дозы антигистаминных препаратов до четырех раз у пациентов, лечение которых первой линией терапии оказалось неэффективным [35].

Эффективность и безопасность длительного применения левоцетиризина доказана у детей при аллергических заболеваниях. В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании 510 детей с атопией в возрасте от 12 до 24 месяцев, в котором 255 пациентов получали левоцетиризин в дозе 0.125 мг/кг два раза в день в течение 18 месяцев, была показана высокая безопасность. Наиболее частые неблагоприятные события были связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, преходящими симптомами гастроэнтерита или обострениями аллергических заболеваний. Таким образом, была подтверждена долгосрочная безопасность левоцетиризина у детей раннего возраста с хронической аллергической патологией [10, 36].

В другом наблюдательном исследовании приняли участие 27 пациентов с хронической крапивницей. Все пациенты получали левоцетиризин в дозе 5 мг/сут, длительность приема препарата зависела от купирования клинической симптоматики. Для оценки эффективности терапии использовали высоковалидную шкалу UAS7. Сроки достижения показателей 0–3 балла по UAS7 составили до одной, двух, трех и четырех недель для 12 (44.4%), 8 (29.6%), 2 (7.4%) и 1 (3.7%) пациента соответственно. Общая длительность применения АГП составила 12–18 месяцев. Результаты этого наблюдательного исследования показали высокую эффективность и безопасность применения левоцетиризина у пациентов с различными формами хронической крапивницы в стандартной дозировке (5 мг/сут) на протяжении 12–18 меся-

цев. Таким образом, антигистаминные препараты второго поколения являются препаратами выбора при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии АГП [10].

Эбастин является неседативным H_1 -антигистаминным препаратом второго поколения, антагонистом H_1 -рецепторов оксипиридиновой структуры, пролекарством, активным метаболитом которого является каребастин. Помимо антигистаминного действия эбастин оказывает модулирующее действие на воспаление, индуцированное аллергическим процессом, влияя на синтез негистаминных медиаторов воспаления. В связи с тем что у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, зачастую регистрируют дефицит интерферона- γ , было показано, что эбастин увеличивает продукцию интерферона- γ периферическими мононуклеарами крови в ответ на стимуляцию патогенетическими факторами [37, 38]. В ходе клинических исследований было доказано, что эбастин является высокобезопасным препаратом, не проявляющим кардиотоксичности у пациентов без выявленных факторов риска при использовании увеличенных доз препарата [14, 15]. В клинических рекомендациях для лечения пациентов с хронической крапивницей одобрена стандартная доза эбастина 10 мг [2, 37].

В нерандомизированном неконтролируемом клиническом исследовании на 30 пациентах с ХСК проверили эффективность применения эбастина в стандартной дозе и дозах, до четырех раз превышающих рекомендованные, в течение четырех недель. Так, стартовой терапией для всех испытуемых стал эбастин в дозе 10 мг. Пациентам, не отвечающим на проводимую терапию к концу первой недели ($n = 10$), доза эбастина была увеличена вдвое — до 20 мг. При сохраняющемся отсутствии ответа к концу второй недели ($n = 2$) дозу эбастина увеличили вчетверо — до 40 мг. По окончании исследования три пациента выбыли, а у 17, восьми и двух пациентов отметили отсутствие симптомов ХСК при применении доз эбастина 10, 20 и 40 мг соответственно. Таким образом, общий средний балл активности крапивницы (UAS7) снизился с 4.6 до 2.2 через неделю, до 1.1 через две недели и < 1.0 через четыре недели [39].

В другом исследовании с участием 150 пациентов в возрасте 10–70 лет в течение четырех

недель было установлено, что эбастин в дозе 20 мг обладает более высокой эффективностью при лечении крапивницы по сравнению с эбастин в дозе 10 мг. Но при сравнении эбастина в дозе 20 мг с левоцетиризином в дозе 5 мг результаты были почти одинаковыми. При этом переносимость эбастина 20 мг была аналогична эбастину 10 мг, в отличие от левоцетиризина 5 мг, при приеме которого было зафиксировано больше побочных эффектов и худшая переносимость [40].

Существуют публикации, в которых была отмечена высокая безопасность и эффективность длительного применения эбастина в дозе 10 мг у пациентов с ХСК. Так, в одной из них был описан 251 пациент с ХСК из 11 различных медицинских центров Испании. Эти пациенты были включены в шестимесячное открытое исследование, в котором оценивали долгосрочную безопасность и переносимость эбастина 10 мг. Первичная оценка была проведена через шесть месяцев. Все симптомы значительно уменьшились по сравнению с их исходным уровнем первого месяца наблюдения (отсчет от первого приема у дерматолога). Доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 23.9 до 4.8% через шесть месяцев, с выявленными высыпаниями ≥ 30 мм в размере — с 28.7 до 7.2%. Однако подгруппа пациентов ($n = 58$) продолжила второй шестимесячный этап проведения терапии и наблюдения (то есть в общей сложности 12 месяцев). Существенные изменения в клинической картине были отмечены также и в этой подгруппе по окончании 12-месячного курса терапии [37, 41]. В другом долгосрочном исследовании оценивали безопасность и эффективность эбастина в дозе 10 мг у 192 взрослых с хронической крапивницей, зарегистрированных в 36 медицинских центрах по всей Европе. Наблюдалось явное облегчение симптомов (включая зуд), сокращение общего количества часов с отмеченными симптомами, а также количества и размера сыпи в течение 12-месячного периода лечения. Доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 22.4 до $< 1\%$ через 12 месяцев терапии, среднее количество часов, во время которых были отмечены симптомы крапивницы, уменьшилось с 38 до 6 в неделю, доля пациентов с сыпью диаметром ≥ 30 мм снизилась с 14.6 до 2.8%, а пациентов с сыпью диаметром ≥ 16 мм — с 27.1 до 5.6% [37, 42]. Оба исследования подтвердили долгосрочную эффективность и безопасность эбастина в дозе 10 мг у пациентов с ХСК.

Заключение

Неседативные антигистаминные препараты второго поколения являются надежными препаратами первой и второй линий терапии при лечении больных с хронической крапивницей, как спонтанной, так и индуцированной, при этом в большинстве случаев необходимо длительное применение, а также использование увеличенных доз H_1 -Аг.

Результаты различных клинических исследований показали высокую эффективность и безопасность применения дезлоратадина, цетиризина, левоцетиризина, эбастина с увеличенной до четырех раз дозировкой, а также при длительном применении этих препаратов у пациентов с различными формами хронической крапивницы, в том числе с ХСК.

Литература

1. Клинические рекомендации по лечению больных крапивницей. — М.: РОДВК. — 2020. [Clinical guidelines for the treatment of patients with urticaria. — Moscow: RODVK. — 2020. In Russian].
2. Zuberbier T. et al. The international EAACI/GAILEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. — 2022. — V. 77. — № 3. — P. 734–766.
3. Круглова Л.С. Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. — 2019. — Т. 2. — № 26. — С. 15–20. [Kruglova L.S. Chronic spontaneous urticaria: news about problem and treatment (literature review) // *Medical alphabet*. — 2019. — V. 2. — № 26. — P. 15–20. In Russian].
4. Bracken S.J. et al. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. — 2019. — V. 10. — P. 627.
5. Kolkhir P. et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know // *J Allergy Clin Immunol*. — 2017. — V. 139. — № 6. — P. 1772–1781.
6. Church M.K. et al. The role and relevance of mast cells in urticaria // *Immunol Rev*. — 2018. — V. 282. — № 1. — P. 232–247.
7. Altrichter S. et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PloS One*. — 2011. — V. 6. — № 4. — P. e14794.
8. Schmetzer O. et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. — 2018. — V. 142. — № 3. — P. 876–882.
9. Hon K.L. et al. Chronic urticaria: an overview of treatment and recent patents // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. — 2019. — V. 13. — № 1. — P. 27–37.
10. Круглова Л.С. и др. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов // *Фарматека*. — 2021. — № 14. — С. 87–93. [Kruglova L.S. et al. Issues of long-term use of antihistamines // *Farmateka*. — 2021. — № 14. — P. 87–93. In Russian].
11. Grattan C.E.H. et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria // *The Lancet*. — 1992. — V. 339. — № 8801. — P. 1078–1080.
12. Kowalski M.L. et al. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. — 2015. — V. 136. — № 2. — P. 245–251.
13. Zuberbier T. et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology*. — 1996. — V. 193. — № 4. — P. 324–327.
14. Cataldi M. et al. Cardiac safety of second generation H_1 antihistamines when up dosed in chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Allergy*. — 2019. — V. 49. — № 12. — P. 1615–1623.
15. Gillen M.S. et al. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval // *Br J Clin Pharmacol*. — 2001. — V. 52. — № 2. — P. 201–204.
16. DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria // *Am J Clin Dermatol*. — 2007. — V. 8. — № 5. — P. 271–283.
17. Choonhakarn C. et al. The treatment outcomes and dose deescalation of desloratadine up dosing in chronic spontaneous urticaria // *Int J Dermatol*. — 2018. — V. 57. — № 4. — P. 423–427.
18. Grob J.J. et al. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life // *Allergy*. — 2009. — V. 64. — № 4. — P. 605–612.
19. Weller K. et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study // *Acta Derm Venereol*. — 2013. — V. 93. — № 2. — P. 168–174.
20. Siebenhaar F. et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation

- thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V. 123. – № 3. – P. 672–679.
21. Magerl M. et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H₁ antihistamine dose escalation // *Br J Dermatol.* – 2012. – V. 166. – № 5. – P. 1095–1099.
22. Гущин И.С. Антигистаминные препараты. М.: Aventis Pharma. – 2000. – С. 54. [Gushchin I.S. Antihistamines. Moscow: Aventis Pharma. – 2000. – P. 54. In Russian].
23. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // *РМЖ.* – 2016. – № 3. – С. 1–6. [Kareva E.N. The choice of an antihistamine drug: a pharmacologist's view // *RMJ.* – 2016. – № 3. – P. 1–6. In Russian].
24. Sugiura K. et al. Evaluation of cetirizine hydrochloride-based therapeutic strategy for chronic urticaria // *Nagoya J Med Sci.* – 2008. – V. 70. – P. 97–106.
25. Kameyoshi Y. et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients // *Br J Dermatol.* – 2007. – V. 157. – № 4. – P. 803–804.
26. Okubo Y. et al. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life // *J Dermatolog Treat.* – 2013. – V. 24. – № 2. – P. 153–160.
27. Zuberbier T. et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology.* – 1996. – V. 193. – № 4. – P. 324–327.
28. Diepgen T.L. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2002. – V. 13. – № 4. P. 278–286.
29. Tanizaki H. et al. A double dose of levocetirizine leads to better control of histamine-induced flare, wheal and itch in healthy donors // *Pharmacology.* – 2013. – V. 92. – № 1–2. – P. 71–74.
30. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 125. – № 3. – P. 676–682.
31. Church D.S. et al. Pharmacology of antihistamines // *World Allergy Organ J.* – 2011. – V. 4. – № 3. – P. 22–27.
32. Huang X. et al. High-dose levocetirizine for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria and the effect on the serum inositol triphosphate level // *J Int Med Res.* – 2019. – V. 47. – № 9. – P. 4374–4379.
33. Sotes P. et al. Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: A systematic review of the literature // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2021. – V. 31. – № 4. – P. 282–291.
34. Godse K. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2010. – V. 76. – № 1. – P. 61–61.
35. Sharma V.K. et al. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose // *J Dermatolog Treat.* – 2017. – V. 28. – № 6. – P. 539–543.
36. Simons F.E.R. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18 month study // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2007. – V. 18. – № 6. – P. 535–542.
37. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 156–168.
38. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // *Allergy.* – 2008. – V. 63. – P. 1–20.
39. Godse K.V. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses // *Indian J Dermatol.* – 2011. – V. 56. – № 5. – P. 597–598.
40. Goyal V. et al. Comparative efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and levocetirizine 5 mg in acute urticaria // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – V. 11. – № 3. – P. WC06–WC09.
41. Rorer R.P. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12) // Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer. – 1988.
42. Rorer R.P. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020) // Report no.: RP-64305-020. – V. 82.
43. Staevska M.T. Comparative efficacy of bilastine, levocetirizine and desloratadine up-dosing in chronic urticaria // *Ther Clin Risk Manag.* – 2016. – V. 12. – P. 1793–1796.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова, О.В. Богдашина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LEUKOPLAKIA OF THE MOUTH MUCOUS FOR DYSPLASIA PREVENTION

E.A. Gorbatoва*, M.V. Kozlova, O.V. Bogdashina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: gorbatova_k@mail.ru

Аннотация

Лейкоплакия слизистой оболочки рта (ЛСОР) характеризуется хроническим течением, появлением очагов чрезмерного ороговения и угрозой дальнейшего развития плоскоклеточного рака. Скорость злокачественной трансформации ЛСОР в плоскоклеточный рак колеблется от 0.5 до 36.4%. По данным европейских эпидемиологических исследований, верхняя граница годовой скорости дисплазии составляет 1%. Профилактика и лечение ЛСОР имеют социальную значимость, так как пятилетняя выживаемость при раке слизистой оболочки рта составляет от 41 до 59% и сопровождается инвалидизацией пациентов. Таким образом, мотивация к проведению лечебных мероприятий в первую очередь основана на предопухоловой этиологии ЛСОР и направлена на предотвращение развития неопластического процесса. В обзоре проанализированы результаты 14 исследований у 334 пациентов с ЛСОР в возрасте от 40 до 70 лет, которым применялась консервативная терапия. Схемы лечения ЛСОР содержали системное и местное применение витамина А, бета-каротина, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, аппликаций блеомицина. Всем участникам, включенным в исследования, проводили биопсию участков ЛСОР. Ни одна из проанализированных схем терапии не показала своей эффективности в профилактике возникновения плоскоклеточного рака у пациентов с ЛСОР. Необходимы более крупные и качественные исследования с большей продолжительностью времени наблюдений по оценке эффективности консервативного медикаментозного лечения ЛСОР.

Ключевые слова: лейкоплакия слизистой оболочки рта, консервативное лечение лейкоплакии, дисплазия лейкоплакии, витамин А.

Abstract

Leukoplakia of the oral mucous or oral leukoplakia (OLK) is characterized by the chronic course, development of foci with excessive keratinization and by the risk of development of squamous cell carcinoma. The rate of malignant transformation in OLK into squamous cell carcinoma ranges from 0.5 to 36.4%. According to European epidemiological studies, the upper limit of annual dysplasia rate is 1%. OLK prevention and treatment are of social importance, since the five-year survival rate in oral mucous cancer ranges from 41 to 59% and leads to patient's disability. Thus, the motivation to treat oral leukoplakia lesions is primarily based on OKL precancerous etiology and is aimed at preventing neoplastic process. The present article reviews findings of 14 trials and outcomes in 334 patients with OLK, aged 40–70, who were treated conservatively. The curative modality in patients with OLK included systemic and topical application of vitamin A, beta-carotene, non-steroid anti-inflammatory drugs and Bleomycin applications. All participants were taken biopsy at

OLK foci. None of the analyzed curative schemes has shown its effectiveness in preventing squamous cell carcinoma in OLK patients. Future studies pertaining to the topic of the effectiveness of conservative medicamentous care in patients with OLK should be more extensive, of higher quality, with longer follow-up period and a greater sample size of patients.

Key words: leukoplakia of oral mucous, conservative treatment of leukoplakia, leukoplakia dysplasia, vitamin A.

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Богдашина О.В. Эффективность консервативного лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в профилактике развития дисплазии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 87–90

Лейкоплакия слизистой оболочки рта (ЛСОР) характеризуется хроническим течением [1], появлением очагов чрезмерного ороговения [2]. Частота встречаемости ЛСОР варьирует от 0.5 до 3.46% среди других патологий слизистой оболочки рта (СОР) [3].

Наиболее часто в патологический процесс при ЛСОР вовлекаются щеки (25%), альвеолярная десна (20%), язык (10%) [4].

В большинстве случаев ЛСОР протекает безболезненно и незаметно в течение многих лет. Пациенты с ЛСОР больше подвержены риску возникновения рака, чем без данного заболевания. Скорость злокачественной трансформации ЛСОР в плоскоклеточный рак колеблется от 0.5 до 36.4% [5–7]. С. Scheifele, изучавший предел злокачественной трансформации ЛСОР на основе европейских эпидемиологических данных, пришел к выводу, что верхняя граница годовой скорости дисплазии составляет 1% [8].

Из причин, приводящих к развитию ЛСОР, 10% отводят на неустановленные, 90% – на внешние и внутренние факторы [9–12].

ЛСОР чаще выявляют в тех странах, где курение и другие виды использования табака более распространены. Так, жевание бетеля и его экстракта является канцерогеном для В- и Т-лимфоцитов. Хроническая стимуляция лимфоидной ткани способствует появлению очагов ороговения на поверхности СОР, развитию субмукозного фиброза и плоскоклеточной карциномы [10].

Хроническое воздействие даже малых концентраций токсических веществ может приводить к ЛСОР. Так, М.Ф. Кабирова установила развитие кератозов СОР у 37% рабочих вредных производств (нефтехимической промышленности и при изготовлении стекловолокна) в России [11].

К внутренним факторам относят длительную постоянную травму СОР острыми краями дистопированных и разрушенных зубов, удерживающими элементами и базисом ортопедических конструк-

ций, что приводит к появлению патологических очагов и возникновению гиперкератотических бляшек [12].

Немаловажную роль отводят влиянию гальванического тока, который возникает при наличии разнородных металлов в сплавах конструкционных материалов и способствует нарушению обменных процессов в СОР [12].

Профилактика и лечение ЛСОР имеют социальную значимость, так как пятилетняя выживаемость при раке СОР варьирует от 41 до 59% и сопровождается инвалидизацией пациентов [13, 14]. Таким образом, мотивация к проведению лечебных мероприятий в первую очередь основана на профилактике этиологии ЛСОР и направлена на предотвращение развития неопластического процесса.

Считается, что консервативные методы терапии ЛПП с применением ретиноидов (витамина А, бета-каротина и т.п.) могут быть эффективны для улучшения регенеративных способностей поврежденной СОР. Данные лекарственные средства оказывают влияние на процессы пролиферации эпителиоцитов, обновляют клеточные популяции и ограничивают процессы терминальной дифференцировки [15, 16].

Ранее исследователи [16] наблюдали рецидив ЛСОР у пациентов с первоначальной положительной динамикой лечения с применением масляного раствора витамина А.

По другим данным установлено, что ремиссия сохраняется только при применении лекарственных препаратов, после прекращения их использования очаги гиперкератоза возобновляются [17, 18].

Таким образом, остается невыясненным вопрос об эффективности медикаментозной терапии в лечении ЛСОР и предотвращении развития плоскоклеточного рака.

Цель систематического обзора – оценка эффективности различных видов консервативного лечения ЛСОР в профилактике рака.

Анализировали работы за период с 1992 по 2020 г., посвященные медикаментозному лечению ЛСОР. Выбраны 14 исследований, в которых применяли консервативные способы лечения у 334 пациентов. Возраст участников — от 40 до 70 лет. Доля курящих и пьющих участников варьировалась от 8% [17] до 86% [19] и от 9% [15] до 71% [19] соответственно. В схему лечения ЛСОР включали системное и местное применение витамина А, бета-каротина курсом два года, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) и в виде полоскания рта — один месяц, аппликаций блеомицина — до семи лет.

Обоснование назначения препаратов связано с механизмом действия применяемого вещества: ретиноиды, витамин А и каротиноиды влияют на обновление эпителия СОР; НПВС блокируют активность циклооксигеназы, тем самым изменяя синтез простагландинов, участвующих в канцерогенезе; блеомицин обладает противоопухолевым свойством, воздействуя непосредственно на возникающие неопластические клетки.

В зависимости от назначенного препарата сформировали группы пациентов:

- первая — витамин А или ретиноиды — 85 человек;
- вторая — бета-каротин или каротиноиды — 132 человека;
- третья — НПВС — 54 человека;
- четвертая — блеомицин — 63 человека.

Во всех исследованиях применяли метод выживания, основанный на динамическом клиническом и гистологическом наблюдениях, для выявления начала канцерогенеза и раннего лечения рака с целью обеспечения благоприятного прогноза.

Результаты

В первой группе при системном приеме витамина А 100 000 МЕ [15] и бета-каротина 180 мг/нед из трех исследований в двух отмечен благоприятный исход с точки зрения клинического разрешения [16], в одном — неблагоприятный [17].

Исследования по оценке местного применения ацитретина, 13-цис-ретиноевой кислоты, витамина А 200 000 МЕ в неделю не выявили побочных эффектов.

Системное введение 13-цис-ретиноевой кислоты (1–2 мг/кг/сут) вызывало побочные эффекты различной степени тяжести у 79% участников. Развитие плоскоклеточной карциномы при регулярном ис-

пользовании витамина А составило 10%. Достоверность в прогнозе дальнейшей малигнизации ЛСОР имеет очень низкий уровень, однако использование ретиноидов в течение шести месяцев способствует улучшению гистологической картины.

Пациенты второй группы принимали системный бета-каротин [16–18] или каротиноиды для лечения ЛСОР. В двух [16, 18] из трех исследований выявлено преимущество системного бета-каротина: не вызывал каких-либо нежелательных явлений при дозировке 10 мг/сут, побочные эффекты различной степени тяжести зарегистрированы у 9% участников при увеличении дозы до 50 мг/сут [18]. Озлокачествление при применении системного бета-каротина происходило только в 7.9% случаев, при этом уровень достоверности данного факта очень низкий. Данные гистологического исследования не обладают должным уровнем доказательности.

В третьей группе с применением системных или местных НПВС для лечения ЛСОР [19] не выявлено терапевтического эффекта ни в одном из исследований. У 32 участников, которым назначали целекоксиб, установлены отрицательные эффекты: головокружение, диарея и боль в животе. Полоскание рта раствором кеторолака вызывало побочное действие различной степени тяжести у 29% участников [20]. Отсутствие терапевтического эффекта в данной группе не позволяет сделать вывод о прогнозе заболевания.

В четвертой группе исследований применяли местный блеомицин [21, 22]. У всех пациентов к концу назначенного курса развилась гиперемия СОР с нарушением целостности эпителия в виде небольших эрозий. Неприятные ощущения во время аппликаций отмечали 60% пациентов. Наблюдение в данной группе проводили в течение семи лет, риск возникновения плоскоклеточного рака полости рта составил 25%, однако результаты достоверности имели очень низкую значимость.

J. Sun ввел гистологические критерии оценки ЛСОР: легкая дисплазия, рак *in situ*, значительная степень поражения тканей и наличие симптомов. По результатам анализа морфологических исследований установлено появление дисплазии в 18.75–73.2% случаев [11, 12, 14, 15]. F. Chiesa (1992) не выявил случаев перехода ЛСОР в рак [17].

Таким образом, ни одна из применяемых схем лечения не показала эффективности в предотвращении развития рака. Отдельные исследования по анализу эффективности назначения витамина А

и бета-каротина для лечения ЛСОР позволили предположить, что эти препараты могут быть эффективны для улучшения регенерации СОР в результате травматических повреждений. В большом количестве случаев высокие дозы препаратов вызвали побочные эффекты различной степени тяжести.

Выводы

1. Ни одна из проанализированных схем терапии не показала своей эффективности в профилактике возникновения плоскоклеточного рака у пациентов с ЛСОР.

2. Необходимы более крупные и качественные исследования с большей продолжительностью времени наблюдений по оценке эффективности консервативного медикаментозного лечения ЛСОР.

Литература

1. Bagan J. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update // *Oral Dis.* – 2010. – V. 16. – № 4. – P. 328–332.
2. Amagasa T. et al. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective // *Int J Clin Oncol.* – 2011. – V. 16. – № 1. – P. 5–14.
3. Huber M.A. et al. Oral and oropharyngeal cancer // *Med Clin.* – 2014. – V. 98. – № 6. – P. 1299–1321.
4. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review // *Oral Oncol.* – 2003. – V. 39. – № 8. – P. 770–780.
5. Starzyńska A. et al. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population // *Adv Dermatol Allergol.* – 2014. – V. 31. – № 6. – P. 341–350.
6. Arduino P.G. et al. Urban legends series: oral leukoplakia // *Oral Dis.* – 2013. – V. 19. – № 7. – P. 642–659.
7. Singh A.P. et al. Idiopathic proliferative verrucous leukoplakia: report of a clinical rarity // *BMJ Case Rep.* – 2012. – V. 2012. – P. bcr2012006194.
8. Scheifele C. et al. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population // *Oral Oncol.* – 2003. – V. 39. – № 6. – P. 619–625.
9. Foy J.P. et al. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2013. – V. 46. – № 4. – P. 579–597.
10. Sharma R. et al. Factors affecting the performance of community health workers in India: a multi-stakeholder perspective // *Global Health Action.* – 2014. – V. 7. – № 1. – P. 25352.
11. Кабилова М.Ф. и др. Взаимосвязь кератозов слизистой оболочки полости рта и хемилуминесценции ротовой жидкости у рабочих вредных производств // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* – 2009. – № 4. – С. 480–483. [Kabirova M.F. et al. Relationship between keratoses of the oral mucosa and oral fluid chemiluminescence in workers in hazardous industries // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* – 2009. – № 4. – P. 480–483. In Russian]
12. Сёмкин В.А. и др. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз // *Стоматология.* – 2017. – Т. 96. – № 1. – С. 72–76. [Semkin V.A. et al. Leukoplakia: clinical and pathomorphological diagnosis // *Dentistry.* – 2017. – V. 96. – № 1. – P. 72–76. In Russian].
13. Scully C. Oral squamous cell carcinoma overview // *Oral Oncol.* – 2009. – V. 45. – P. 301–308.
14. Sun J.C. et al. Adaptive immune features of natural killer cells // *Nature.* – 2009. – V. 457. – № 7229. – P. 557–561.
15. Stich H.F. et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A // *Cancer Lett.* – 1988. – V. 40. – № 1. – P. 93–101.
16. Garewal H.S. et al. β -carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1999. – V. 125. – № 12. – P. 1305–1310.
17. Chiesa F. et al. Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the synthetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results // *Eur J Cancer B Oral Oncol.* – 1992. – V. 28. – № 2. – P. 97–102.
18. Nagao T. et al. Treatment of oral leukoplakia with a low dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial // *Int J Cancer.* – 2015. – V. 136. – № 7. – P. 1708–1717.
19. Papadimitrakopoulou V.A. et al. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions // *Clin Cancer Res.* – 2008. – V. 14. – № 7. – P. 2095–2101.
20. Mulshine J.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia // *Clin Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – № 5. – P. 1565–1573.
21. Epstein J.B. et al. Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia // *Cancer.* – 1998. – V. 83. – № 4. – P. 629–634.
22. Wong F. et al. Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin. A pilot study // *Cancer.* – 1989. – V. 64. – № 2. – P. 361–365.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

А.А. Абаева, О.М. Масленникова^{1*}, С.В. Стеблецов^{1,2}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PULMONARY DISEASES WITH ASSISTED NON-INVASIVE VENTILATION

A.A. Abaeva, O.M. Maslennikova^{1*}, S.V. Stebletsov^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Clinical Hospital № 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: o.m.maslennikova@gmail.com

Аннотация

С конца 80-х гг. XX века отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания во всех странах мира. Существует необходимость эффективного и действенного оказания медицинской помощи, которая может улучшить показатели выживаемости и максимально сократить количество осложнений у больных с заболеваниями легких, а также время пребывания пациентов в стационаре. В статье представлен обзор современной литературы (клинических испытаний, обзорных статей и клинических случаев) по использованию вспомогательной неинвазивной вентиляции для лечения заболеваний легких. Авторами обозначена важность проблемы, отражены основные показания для проведения неинвазивной вентиляции легких, представлены основные ее виды и перспективы применения.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, гиперкапническая дыхательная недостаточность, гипоксемическая дыхательная недостаточность.

Abstract

Since the late 1980s, there has been a steady upward trend in the morbidity and mortality from respiratory diseases in all countries of the world. There is a need for effective and efficient health care that can improve survival rates and minimize complications, as well as can shorten hospital stays in patients with lung diseases. In their review, the authors analyze modern literature database: clinical trials, review articles and clinical cases when the assisted non-invasive ventilation was used for treating lung diseases. The authors also underline the importance of the problem. They describe main indications for the non-invasive ventilation of lungs and its basic types as well as prospects for future application.

Key words: non-invasive ventilation, hypercapnic respiratory failure, hypoxemic respiratory failure.

Ссылка для цитирования: Абаева А.А., Масленникова О.М., Стеблецов С.В. Оптимизация лечения заболеваний легких с использованием вспомогательной неинвазивной вентиляции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 2: 91–101

Проблема лечения пациентов с заболеваниями легких находится в центре внимания специалистов различного профиля достаточно давно, но по-прежнему не теряет своей актуальности. Болезни органов дыхания до настоящего времени представляют собой важную медико-социальную проблему во всем мире, поскольку по удельному весу в общей смертности населения занимают одно из ведущих мест, а экономический ущерб, наносимый обществу вследствие высокой заболеваемости и инвалидизации больных, огромен. В течение последних 25 лет общая заболеваемость болезнями органов дыхания неуклонно возрастает. Наиболее распространенными формами болезней органов дыхания являются острые заболевания: острые респираторно-вирусные инфекции, острый бронхит и пневмония, составляющие соответственно 94.2; 4.0; 1.8% среди взрослого населения. В настоящее время более миллиарда людей разных возрастных категорий во всех странах мира страдают от хронических респираторных заболеваний, которые оказывают большое отрицательное влияние на качество жизни и трудоспособность людей, а также становятся причиной ранней смерти [1].

За последние два десятилетия заметно возросло использование неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). Метод стал общепризнанным и широко распространенным инструментом терапии острой (ОДН) и хронической дыхательной недостаточности (ХДН) как в лечебном учреждении, так и в домашних условиях. Неинвазивная респираторная поддержка является перспективной методикой, позволяющей предупредить развитие тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), предотвратить осложнения, связанные с традиционной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), сократить продолжительность пребывания в стационаре [2, 3].

Методика проведения НИВЛ является более простой и комфортной для пациента по сравнению с ИВЛ. Сеанс респираторной поддержки легко начать и так же просто завершить. Пациент сохраняет способность говорить, глотать, самостоятельно принимать пищу, кашлять. Процедура не вызывает осложнений, возможных при эндотрахеальной интубации и трахеостомии, в числе которых механическое

повреждение трубкой внутренних органов, кровотечение, отек голосовой щели, инфицирование дыхательных путей и т.д. Воздух проходит через дыхательные пути, за счет чего увлажняется, очищается и согревается естественным образом [4, 5].

НИВЛ легких можно проводить на ранней стадии заболевания, то есть до того, как состояние пациента станет критическим. Это сокращает продолжительность лечения, уменьшает количество осложнений, а также снижает риск повторной госпитализации. В настоящее время в ведущих лечебных учреждениях страны вопрос о необходимости применения НИВЛ снят с повестки дня. Однако широкое внедрение этой методики сталкивается с серьезными трудностями, частота применения НИВЛ в России составляет не более 1% [6].

На сегодняшний день отсутствуют нормативная база и внутренние протоколы применения НИВЛ в конкретных лечебных учреждениях. Определенная часть трудностей связана с недостаточным обучением медицинского персонала и отсутствием ясных критериев выбора адекватной аппаратуры и интерфейсов пациента для проведения НИВЛ.

Виды НИВЛ

НИВЛ относится к искусственной респираторной поддержке без инвазивного доступа с использованием вспомогательных режимов вентиляции.

СИПАП-терапия (CPAP) — от английского Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях), синонимы: Positive End-Expiratory Pressure (PEEP), Expiratory Positive Airway Pressure (EPAP) и др. При данном режиме не применяется активная поддержка дыхания, как при других режимах НИВЛ, однако CPAP часто классифицируется в качестве разновидности НИВЛ [7].

БИПАП-терапия (BIPAP) — от английского Biphasic Positive Airway Pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях). Вентилятор обеспечивает два уровня давления: низкий соответствует CPAP, или EPAP, высокий — IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure — положительное давление в дыхательных путях на вдохе) [8].

Режим пропорциональной вспомогательной вентиляции (Proportional Assist Ventilation, PAV) отличается фундаментально иная концепция, которая заключается в том, что вентилятор генерирует давление и поток в соответствии с запросами пациента. При этом давление не устанавливается врачом перед процедурой, оно генерируется самим респиратором пропорционально дыхательному усилию пациента, адаптируется и меняет вентиляцию соответственно паттерну дыхания пациента [9].

Высокопоточная назальная оксигенотерапия (high-flow nasal (oxygen) therapy, HFNOT, HFNT) – метод неинвазивной респираторной поддержки, при котором увлажненная и нагретая газовая смесь доставляется в дыхательные пути через носовые канюли со скоростью потока до 60 л/мин и возможностью варьирования доли вдыхаемого кислорода (FiO_2) от 0.21 до 1 [7].

Также появляются новые режимы НИВЛ, такие как поддержка давлением с гарантированным средним объемом (AVAPS), интеллектуальная вентиляция с поддержкой давлением с гарантированным объемом (iVAPS), адаптивная серво-вентиляция (ASV) и использование вспомогательной вентиляции с регулировкой по нейронному каналу (NAVA), разработанные для решения специфических задач [10].

Особый интерес представляет неинвазивная вентиляция в режимах СРАР и ВРАР. Опцию СРАР и ВРАР имеют многие современные аппараты ИВЛ, используемые в отделениях интенсивной терапии. Портативные респираторы отличаются невысокой стоимостью (относительно реанимационных стационарных аппаратов ИВЛ), при этом они эффективно компенсируют даже высокую утечку воздуха [7].

При рассмотрении терапевтических механизмов, регулируемого давления в дыхательных путях, потребления кислорода и толерантности пациента СРАР, по-видимому, имеет преимущества и должна рассматриваться в качестве первого выбора, также СРАР является более простой в применении технологией, чем ВРАР, для медицинского персонала [9]. Высокопоточная назальная оксигенация должна генерировать низкий уровень положительного давления конца выдоха (в среднем 3 см вод. ст.). Однако этот уровень давления нестабилен, не-

контролируем и зависит от многих факторов. Напротив, СРАР может обеспечить стабильное и регулируемое давление в дыхательных путях [11].

Параметры подачи кислорода также являются важным фактором в условиях возможного ограничения ресурсов. Если учесть постоянную высокую долю вдыхаемого кислорода (FiO_2) и потребление кислорода, преимущество высокопоточной оксигенации заключается в обеспечении стабильного вдыхаемого кислорода. Однако высокопоточная назальная оксигенация потребляет большое количество кислорода. Когда вдыхаемый кислород установлен на 50%, а поток – на 50 л в минуту, будет потреблено 18.4 л/мин 100%-ного кислорода. При СРАР среднее значение 50% вдыхаемого кислорода может быть достигнуто при 5–6 л/мин 100%-ного кислорода, подаваемого непосредственно в маску [7].

Интерфейс

В настоящее время при НИВЛ в качестве интерфейса для связи «пациент – респиратор» используются носовые и лицевые маски, которые имеют свои преимущества и недостатки. Носовые маски менее обременительны, они реже вызывают клаустрофобию, позволяют принимать пищу, разговаривать и откашливать мокроту без снятия интерфейса. Носовые маски по сравнению с лицевыми имеют меньшее мертвое пространство, следовательно, требуются меньшее инспираторное давление и меньший дыхательный объем для обеспечения одинаковой альвеолярной вентиляции. Преимущество лицевых масок при ОДН заключается в том, что многие больные с выраженной одышкой (диспноэ) дышат ртом и такая маска позволяет избежать большой утечки через рот. Некоторые авторы также отмечают, что нормализация параметров газообмена происходит несколько быстрее при НИВЛ с помощью лицевой маски (около 30 минут) по сравнению с носовой (около 1 часа). Лицевые маски рекомендуется использовать у более тяжелых больных, пациентов с более выраженными степенями нарушения сознания и меньшей кооперацией, а также у тех, у кого носовая маска вызывает чрезмерно большую утечку [12].

Относительно новым типом интерфейса является шлем (helmet). Он состоит из прозрачного пластикового цилиндра, который полностью покрывает голову больного и плотно фиксируется вокруг шеи при помощи подмышечных креплений. Преимуществами шлема являются возможность обеспечения герметичного крепления неинвазивного интерфейса больным с практически любым контуром лица, отсутствие повреждений кожи и больший комфорт для пациента. Системный обзор и метаанализ 11 рандомизированных исследований и исследований «случай – контроль» (n = 621) показали более низкую частоту интубации, более низкую госпитальную летальность и меньшее количество осложнений при использовании шлема по сравнению с лицевой маской, однако перед его использованием необходима дополнительная подготовка медицинского персонала [13].

Цели НИВЛ

При ОДН целями НИВЛ являются уменьшение степени ДН, нормализация альвеолярной вентиляции и газообмена, максимальный комфорт пациента благодаря адекватной синхронизации пациента и респиратора, а также возможность избежать интубации трахеи и уменьшить продолжительность пребывания пациента в стационаре. При ХДН – уменьшение степени ДН, повышение качества и увеличение длительности жизни, повышение мобильности пациентов [9, 14].

Общие показания и противопоказания к использованию НИВЛ

Ключ к успешному использованию НИВЛ – признание ее возможностей и ограничений, а также тщательный отбор пациентов (уточнение диагноза и оценка состояния больного). Показаниями для НИВЛ являются следующие критерии: одышка в состоянии покоя; частота дыхания > 25 , участие в респираторном процессе вспомогательной дыхательной мускулатуры и снижение дыхательного объема (до 4–6 мл/кг); гиперкапния (уровень $\text{PaCO}_2 > 45$ и его стремительное нарастание); уровень $\text{Ph} < 7.35$ и его стремительное падение; симптоматическое отсутствие положительного эффекта от кислородо-

терапии, гипоксемия и расстройства газообмена; повышение сопротивления дыхательных путей в 1.5–2 раза от нормы.

Абсолютные противопоказания: остановка дыхания и кровообращения; острая обструкция верхних дыхательных путей; тяжелая ДН. Неинвазивная респираторная поддержка также не должна применяться в следующих случаях: нестабильная гемодинамика (гипотензия, ишемия или инфаркт миокарда, жизнеугрожающая аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия); невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высокий риск аспирации; избыточная бронхиальная секреция; признаки нарушения сознания (возбуждение или угнетение сознания), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом; лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие установке маски; выраженное ожирение; неспособность пациента убрать маску с лица в случае рвоты; активное кровотечение из желудочно-кишечного тракта; дискомфорт от маски; недавние операции на верхних дыхательных путях [6, 14].

Для проведения НИВЛ должна быть ясная перспектива стабилизации пациента в течение нескольких часов или суток после начала респираторной поддержки, необходим адекватный мониторинг состояния пациента, чтобы при неэффективности масочной вентиляции незамедлительно интубировать трахею и начать инвазивную ИВЛ [6].

Уровень мониторинга состояния пациента должен зависеть от тяжести ДН и общего состояния. Из-за отсутствия убедительных научных данных об оптимальных методах мониторинга это обычно остается на усмотрение клинициста. Следовательно, опыт медицинских работников является ключевым фактором успеха. Основой наблюдения за пациентами, получающими НИВЛ, является регулярная оценка клинического статуса пациента (в основном частота дыхания, сатурация и периодический анализ газов крови). Принимая во внимание быстрое техническое развитие и доступность чрескожных методов измерения газов крови, можно ожидать, что они вскоре станут золотым стандартом мониторинга состояния пациента, получающего НИВЛ [7, 10].

Основные методы мониторинга пациентов, получающих НИВЛ

К основным методам мониторинга относят следующие:

- пульсооксиметрия;
- уровень CO_2 в конце выдоха (при проведении НИВЛ на аппаратах ИВЛ);
- анализ газов крови;
- мониторинг параметров вентилятора;
- оценка взаимодействия пациента с аппаратом;
- исследование сна пациента;
- мониторинг сердечной функции при НИВЛ: ЭКГ, измерение артериального давления, эхокардиография (положительное давление очень эффективно снижает парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, но одновременно может значительно снизить сердечный выброс и доставку кислорода к тканям);
- радиологические исследования: рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки;
- УЗИ легких: оценка функции диафрагмы (выявление диафрагмальной дисфункции, оценка атрофии и мониторинга респираторной нагрузки у пациентов), оценка паренхимы легких и плевральной полости (для определения аэрации, застоя и уплотнения). Ультрасонография паренхимы легких при отслеживании динамических изменений в легочной ткани отличается более высокой чувствительностью и специфичностью, чем клиническое обследование и рентгенография грудной клетки, и хорошо коррелирует с инвазивным мониторингом;
- фиброоптическая бронхоскопия (ФОБ). Наиболее частыми показаниями к ФОБ во время НИВЛ являются удаление слизистых пробок с трахеобронхиального дерева и микробиологическая оценка легочных инфекций, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [12].

Побочные эффекты НИВЛ

Осложнения, связанные с давлением в дыхательных путях и потоком кислорода, могут стать причиной снижения эффективности НИВЛ.

Степень утечки кислорода при использовании НИВЛ составляет от 18% (full face mask) до 68% (носовые канюли). При применении шлема утечка сопоставима с таковой при использовании носоротовой маски. На утечку влияют высокое пиковое давление, среднее давление в дыхательных путях. Мониторинг размеров утечки важен, так как это влияет на работу триггера, значительная утечка может вызвать гиповентиляцию и гиперкапнию. Тщательный подбор маски позволяет снизить уровень конечного экспираторного давления (PEEP) и уровень давления поддержки [9].

Сухость слизистой оболочки носо- и ротоглотки, заложенность носа возникают при высоком потоке кислорода и сочетаются с его большой потерей через рот. При недостаточном увлажнении высыхает слизистая оболочка, повреждается эпителий трахеи и бронхов, нарушается отхождение мокроты, развиваются ателектазы. Использование теплообменника малоэффективно. Следует применять увлажнитель с подогревом.

Аэрофагия и вызванное ей расширение желудка наблюдаются примерно у 50% пациентов. Вероятность аэрофагии увеличивается при десинхронизации, использовании высокого давления, при большем комплаенсе брюшной полости, чем грудной клетки. В тяжелых случаях растянутый желудок поджимает легкие, вынуждая увеличивать давление поддержки, что ведет к дальнейшему растяжению желудка, вследствие чего возрастает риск регургитации желудочного содержимого и аспирации. Для профилактики аэрофагии следует избегать давления в дыхательных путях выше 20 см вод. ст., НИВЛ должна проводиться в положении сидя в течение полчаса после еды.

Аспирационная пневмония встречается у 5% пациентов. Следует исключить факторы аспирации. Если пациенту необходим назогастральный зонд, следует учитывать, что такой пациент не является идеальным кандидатом для НИВЛ, зонд мешает правильному положению маски, может быть причиной утечки, увеличивает степень дискомфорта.

Баротравма — хорошо известное осложнение при вентиляции легких с положительным давлением. Чаще встречается при инвазивной ИВЛ. Профилактика осложнений — использо-

вание минимально достаточных РЕЕР, давления поддержки, максимальная синхронизация пациента и вентилятора.

Раздражение глаз, конъюнктивит возникают при недостаточной герметичности маски в области переносицы, поток воздуха вызывает сухость и раздражение конъюнктивы.

Гемодинамические побочные эффекты при НИВЛ почти не встречаются из-за сравнительно невысоких уровней РЕЕР и давления поддержки по сравнению с инвазивной вентиляцией легких. Уменьшаются частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, системное сосудистое сопротивление [9, 12].

Применение НИВЛ при разных нозологиях

ДН, часто развивающейся при болезнях органов дыхания, придается большое значение в цепи событий, определяющих исход лечения таких пациентов.

Гипоксемическая ДН представляет собой недостаточность оксигенации, то есть неспособность дыхательной системы обеспечить доставку достаточного количества кислорода в кровь (гипоксемия) и, как следствие, к органам (гипоксия). Диагноз гипоксемической ДН подтверждается результатами анализа газов артериальной крови в виде снижения парциального давления O_2 в артериальной крови (PaO_2) ниже 60 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом. Этот тип ДН также называют гипоксемией без гиперкапнии.

Гиперкапническая ДН является следствием неэффективной вентиляции (альвеолярной гиповентиляции). Этот тип ДН диагностируют, когда парциальное давление CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$) превышает 45 мм рт. ст.

ДН, вызванная нарушениями со стороны дыхательных путей (например, при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), приступе бронхиальной астмы), характеризуется уменьшением экспираторного потока, ограниченным перемещением воздуха с увеличением мертвого пространства, прогрессирующим утомлением дыхательной мускулатуры и снижением минутной вентиляции. Следствием этого становятся альвеолярная гиповентиляция, задержка CO_2 в организ-

ме и артериальная гиперкапния в сочетании с уменьшением парциального давления кислорода (PaO_2). Острая недостаточность функции альвеолярного компонента дыхательной системы обычно развивается вследствие диффузного затопления альвеол (например, трансудатом, кровью или экссудатом) или ателектаза. В результате уменьшается альвеолярная вентиляция и нарушается доступ кислорода к аэрогематическому барьеру, что влечет за собой значительное снижение уровня PaO_2 . Частыми причинами являются пневмония, кардиогенный отек легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), долевого ателектаза. Возникающая гипоксемия, как правило, резистентна к оксигенотерапии в связи с усилением шунтирования крови справа налево (внутрилегочный шунт: кровь, поступающая от правых отделов сердца, не имеет эффективного обмена с оксигенированным воздухом до поступления в левое предсердие). У пациентов с внутрилегочным шунтом может наблюдаться патологически низкий уровень $PaCO_2$, что связано с компенсаторной гипервентиляцией. Однако позже развивается гиперкапническое состояние как следствие прогрессирующего утомления дыхательной мускулатуры [16].

На сегодняшний день наиболее обоснованным методом терапии гиперкапнической ДН является применение кислорода с объемной долей не менее 90%. Цель кислородной терапии заключается в поддержании $SpO_2 > 90\%$, что соответствует $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. При этом у пациентов с хронической гиперкапнией кислород следует применять длительно. Именно длительная кислородотерапия представляется единственным эффективным методом лечения ХДН и увеличивает выживаемость больных ХОБЛ, продлевая им жизнь на шесть-семь лет [8, 17, 18].

Обструктивная структура ХОБЛ обычно связана с нарушениями газообмена в легких, неравенством соотношения вентиляция/перфузия (V/Q), динамической гиперинфляцией, повышенным периферическим сопротивлением и утомляемостью дыхательных мышц. Во время обострения эти патологические механизмы часто способствуют развитию ОДН с гиперкапнией ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) и респираторным ацидозом ($pH < 7.35$). обосно-

вание применения НИВЛ у этой группы пациентов заключается в улучшении легочного газообмена за счет поддержки альвеолярной вентиляции, уменьшения несоответствия V/Q и разрядки дыхательных мышц [19].

Согласно научно обоснованным данным, НИВЛ при обострениях ХОБЛ настоятельно рекомендуется в случаях легкой и умеренной ОДН при pH 7.25–7.35 и $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., несмотря на стандартную медикаментозную терапию. Добавление НИВЛ к стандартной медикаментозной терапии при обострении ХОБЛ снижает смертность, потребность в интубации трахеи и продолжительность пребывания в больнице [20].

Применение НИВЛ также оказалось эффективным у больных после экстубации как для облегчения процесса отлучения от респиратора, так и для профилактики и лечения постэкстубационной ДН. К другим областям успешного применения НИВЛ относят сочетание ХОБЛ с синдромом апноэ во время сна, ХОБЛ и пневмонии [21, 22].

Вспомогательная НИВЛ во время приступа астмы применяется вместе с фармакологической терапией, чтобы уменьшить работу дыхательных мышц, тем самым улучшая вентиляцию и позволяя избежать интубации. Хотя механизмы, которые приводят к гиперкапнии, схожи с механизмами, возникающими при обострениях ХОБЛ, у пациентов с острой астмой присутствуют и другие механизмы развития ОДН, от неоднородной обструкции дыхательных путей до динамической гиперинфляции, которая меньше реагирует на внешнее положительное давление в конце выдоха, чем у пациентов с обострением ХОБЛ. Таким образом, необходимо избегать увеличения динамической гиперинфляции, связанной с неправильной настройкой дыхательного объема, частоты дыхания и времени выдоха. Более того, когда приступ астмы прогрессирует до тяжелого нарушения газообмена и глубокого респираторного ацидоза и опасных для жизни осложнений (гипотония, аритмия и снижение уровня сознания), интубация требуется незамедлительно. Другими словами, окно для безопасного применения НИВЛ меньше при острых приступах астмы, чем при обострениях ХОБЛ [23, 24].

В последних исследованиях было показано, что НИВЛ является действенной опорой для разгрузки дыхательных мышц и улучшения альвеолярной вентиляции у пациентов с муковисцидозом как в стабильной фазе, так и во время обострений. Хотя потенциальные эффекты НИВЛ хорошо продемонстрированы во время отдыха, физических упражнений и сна, общепринятых критериев для начала НИВЛ при муковисцидозе не существует. Как и пациентам с нервно-мышечными заболеваниями, кажется разумным рекомендовать НИВЛ при возникновении гиперкапнии, а не только во время эпизода обострения. Кроме того, НИВЛ используется в качестве вспомогательного средства во время физиотерапии грудной клетки, а также в качестве моста к трансплантации легких у пациентов с муковисцидозом и хронической гиперкапнией. Наконец, НИВЛ можно рассматривать как паллиативное средство от одышки в терминальной фазе заболевания [25, 26].

Следует отметить, что данные о применении вспомогательной НИВЛ для лечения пациентов с ДН, развившейся вследствие заболеваний легких, неоднородны. Превалирующая часть исследований показала безусловную эффективность НИВЛ у пациентов с гиперкапнической ДН, причем как острой, так и хронической. Однако мнения специалистов по поводу применения НИВЛ при гипоксемической ДН существенно разнятся, что, по-видимому, связано с нечастым ее использованием для лечения заболеваний органов дыхания, вызывающих данный тип ДН, и отсутствием крупных рандомизированных исследований [27].

В отечественных клинических рекомендациях Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» описаны основные показания для проведения НИВЛ. Исходя из патофизиологии ДН и технологии НИВЛ, ее преимущества реализуются при следующих ситуациях:

- экспираторное закрытие мелких дыхательных путей, ХОБЛ – пациенту необходима кислородотерапия в сочетании с умеренным уровнем РЕЕР/CPAP для облегчения экспираторного потока и умеренным уровнем инспираторного давления для разгрузки дыхательных мышц (уровень

- достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендаций – А);
- гипоксемическая (паренхиматозная) ОДН с невысоким потенциалом рекрутабельности альвеол (пневмония, ушиб легких, тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии, состояние после резекции легкого) – пациенту необходима кислородотерапия в сочетании с низким уровнем РЕЕР/СРАР и низким уровнем инспираторного давления (IPAP, PS) для разгрузки дыхательных мышц (уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – В);
 - гипоксемическая ОДН с невысоким потенциалом рекрутабельности альвеол в сочетании с иммуносупрессией (пневмоцистная пневмония, ОДН в онкогематологии, ОДН после трансплантации солидных органов) – пациенту необходима кислородотерапия в сочетании с умеренным уровнем РЕЕР/СРАР и умеренным уровнем инспираторного давления для разгрузки дыхательных мышц (уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – В) [6].

Официальные клинические рекомендации European Respiratory Society / American Thoracic Society по неинвазивной вентиляции при ОДН, напротив, не могут предложить рекомендации по использованию НИВЛ при гипоксемической ОДН [28].

Ограничения НИВЛ по сравнению с ИВЛ у пациентов с ОДН *de novo* включают в себя ее недостаточную эффективность в снижении работы дыхания, в отличие от гиперкапнической ДН, где ее способность снижать работу дыхания была четко продемонстрирована. У пациентов с ОРДС было показано, что использование неинвазивной поддержки инспираторным давлением может уменьшить инспираторное усилие по сравнению с отсутствием инспираторной поддержки, только если добавлена достаточная поддержка давлением. Вызывает беспокойство то, что дыхательный объем также может быть значительно выше во время НИВЛ, особенно при значительном инспираторном давлении, что еще больше усугубляется высокой потребностью вдоха,

наблюдаемой у пациентов с острой гипоксемической ДН. Следовательно, общее давление, подаваемое для наполнения легких, может быть чрезмерным во время НИВЛ. Такое большое транспульмональное давление и, как следствие, большие дыхательные объемы могут усугубить повреждение легких, если оно будет продолжительным. Возможно, хотя и не доказано, что НИВЛ особенно полезна для пациентов, у которых дыхательный объем существенно не увеличивается, но в этой области требуется дальнейшая работа [29–31].

Возможные варианты использования НИВЛ при острой легочной недостаточности *de novo* включают в себя превентивную стратегию, позволяющую избежать интубации. НИВЛ также изучалась как альтернатива интубации, иногда сообщалось о ее пользе. В положительные исследования гипоксемической, негиперкапнической ДН, в основном вызванной внебольничной или внутрибольничной пневмонией, были включены тщательно отобранные пациенты без ассоциированной дисфункции основных органов и систем, ишемии сердца или аритмий и без ограничений по удалению секрета из дыхательных путей, что может объяснить успех НИВЛ [32].

Основной риск использования НИВЛ при ДН *de novo* заключается в отсрочке необходимой интубации. Ранние предикторы неэффективности НИВЛ включают более высокую степень тяжести, пожилой возраст, ОРДС или пневмонию как этиологию ДН или отсутствие улучшения после одного часа лечения. Хотя причины более неблагоприятного исхода полностью не понятны, пациенты, у которых НИВЛ неэффективна, имеют более высокие дыхательные объемы до интубации и развивают больше осложнений после интубации. Исследования показали, что неэффективность НИВЛ является независимым фактором риска смертности именно в этой популяции, хотя тщательный отбор пациентов, по-видимому, снижает этот риск. С учетом неопределенности доказательств специалисты European Respiratory Society / American Thoracic Society не могут предложить рекомендации по использованию НИВЛ для лечения ДН *de novo* [28].

В то же время рекомендации Indian Society of Critical Care Medicine по использованию неин-

вазивной вентиляции при ОДН в отделениях интенсивной терапии для взрослых дают более детальные рекомендации касательно использования НИВЛ при гипоксемической ОДН [10].

Первоначальные исследования не продемонстрировали каких-либо дополнительных преимуществ НИВЛ при ОРДС, несмотря на физиологическое обоснование его использования [33]. Однако в 2010 г. метаанализ 13 исследований с участием 540 пациентов показал, что использование НИВЛ при ОРДС было успешным у 50% пациентов [34]. Дальнейшие исследования подтвердили эту точку зрения. Частота интубации составляет 35% при гипоксемической ДН без ОРДС и при легкой форме ОРДС. Однако среди пациентов с тяжелой гипоксемией (индекс оксигенации < 150) 84% пациентов нуждались в интубации [35]. Эти результаты были подтверждены другим обсервационным исследованием, в котором был сделан вывод о том, что НИВЛ безопасна при легкой форме ОРДС. Однако при умеренном и тяжелом ОРДС его следует применять с осторожностью [36].

В метаанализе 2017 г., включающем 11 рандомизированных исследований с участием 1480 пациентов с острой гипоксемической негиперкапнической недостаточностью различной этиологии, было показано, что использование НИВЛ значительно снижает частоту интубации и госпитальную смертность [37].

Обнаружено, что использование НИВЛ при умеренном и тяжелом ОРДС может быть связано с худшим исходом, чем инвазивная механическая вентиляция. В то время как уровень смертности был низким у пациентов, которым была успешно проведена НИВЛ, у пациентов, которым не удалось провести НИВЛ, отмечалась высокая смертность [38]. Недавнее пилотное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с участием 200 пациентов с пневмонией, вызванной ранним легким ОРДС, показало, что удалось сократить количество интубаций, несмотря на улучшение соотношения индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) после двух часов использования НИВЛ [39].

Таким образом, НИВЛ может использоваться вместо обычной кислородной терапии при легкой острой гипоксемической ДН (соотно-

шение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 200, но менее 300 мм рт. ст.) под тщательным наблюдением (уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – В). Настоятельно не рекомендуется использовать НИВЛ у пациентов с острой гипоксемической недостаточностью с соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ (уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – А) [10].

Заключение

Вспомогательная НИВЛ является эффективным высокотехнологичным видом респираторной поддержки, которая может применяться для лечения заболеваний легких при ОДН и при обострении ХДН. Эффективность применения НИВЛ зависит от опыта медицинских работников, характера патологии и тщательного отбора пациентов. НИВЛ может являться альтернативой традиционной ИВЛ в различных клинических ситуациях как в стационаре, так и при долговременной вентиляции в амбулаторных условиях. Дальнейшее накопление опыта по применению НИВЛ позволит сделать ее рутинным методом лечения у пациентов с различными заболеваниями легких.

Литература

1. Алексеев С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний. – М.: Российская академия естествознания. – 2015. – С. 315. [Alekseenko S.N., Drobot E.V. Disease prevention. Moscow: Russian Academy of Natural Sciences. – 2015. – P. 315. In Russian].
2. Давидовская Е.И. и др. Дыхательная недостаточность: техническое обеспечение диагностики и респираторной поддержки // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2020. – Т. 18. – № 8. – С. 29–35. [Davidovskaya E.I. et al. Respiratory failure: technical support of diagnostics and respiratory support // Reports of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics. – 2020. – V. 18. – № 8. – P. 29–35. In Russian].
3. Прибылов С.А. и др. Основные методы коррекции дыхательной недостаточности в реальной клинической практике // Астма и аллергия. – 2016. – № 4. – С. 13–16. [Pribylov S.A. et al. Basic methods of correction of respiratory

- insufficiency in real clinical practice // Asthma and allergy. – 2016. – № 4. – P. 13–16. In Russian].*
4. Бородулина Е.А. и др. Новый подход к выбору метода респираторной поддержки в пульмонологии // *Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 140–146. [Borodulina E.A. et al. A new approach to the choice of respiratory support method in pulmonology // Modern technologies in medicine. – 2018. – V. 10. – № 2. – P. 140–146. In Russian].*
 5. Демидов А.А. и др. Опыт применения метода неинвазивной вентиляции легких при дыхательной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. 60–65. [Demidov A.A. et al. Experience of using the method of noninvasive ventilation in respiratory failure // Astrakhan medical journal. – 2018. – V. 13. – № 3. – P. 60–65. In Russian].*
 6. Ярошецкий А.И. и др. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 5–19. [Yaroshetsky A.I. et al. Application of noninvasive lung ventilation (second revision). Clinical recommendations of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitators» // Anesthesiology and resuscitation. – 2019. – № 3. – P. 5–19. In Russian].*
 7. Guan L. et al. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by COVID-19: considering nasal CPAP as the first choice // *Crit Care. – 2020. – V. 24. – № 1. – P. 1–2.*
 8. Авдеев С.Н. и др. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // *Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 68–75. [Avdeev S.N. et al. Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Therapeutic archive. – 2018. – V. 90. – № 12. – P. 68–75. In Russian].*
 9. Самолук Б.Б. и др. Неинвазивная вентиляция легких сегодня – эффективность, безопасность и комфорт // *Медицинские новости. – 2016. – Т. 8. – № 263. – С. 14–17. [Samolyuk B.B. et al. Noninvasive lung ventilation today – efficiency, safety and comfort // Medical news. – 2016. – V. 8. – № 263. – P. 14–17. In Russian].*
 10. Chawla R. et al. ISCCM guidelines for the use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure in adult ICUs // *Indian J Crit Care Med. – 2020. – V. 24. – № 1. – P. 61–81.*
 11. Xu X.P. et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med. – 2017. – V. 45. – № 7. – P. 727–733.*
 12. Ergan B. et al. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? // *Eur Resp Rev. – 2018. – V. 27. – № 148. – P. 1–17.*
 13. Liu Q. et al. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies // *Crit Care. – 2016. – V. 20. – № 1. – P. 1–14.*
 14. Thille A.W. et al. Noninvasive ventilation as acute therapy // *Curr Opin Crit Care. – 2018. – V. 24. – № 6. – P. 519–524.*
 15. Grieco D.L. et al. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support // *Minerva Anesthesiol. – 2019. – V. 85. – № 9. – P. 1014–1023.*
 16. Биркун А.А. и др. Острая дыхательная недостаточность // *МНС. – 2016. – Т. 78. – № 7. – С. 102–108. [Birkun A.A. et al. Acute respiratory failure // MNS. – 2016. – V. 78. – № 7. – P. 102–108. In Russian].*
 17. Капралова П. и др. Применение непрерывной вспомогательной вентиляции легких при гиперкапнической дыхательной недостаточности // *Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15. – № 5. – С. 23–36. [Kaprалova P. et al. The use of continuous auxiliary ventilation in hypercapnic respiratory failure // General resuscitation. – 2019. – V. 15. – № 5. – P. 23–36. In Russian].*
 18. Macrea M. et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline // *Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – V. 202. – № 4. – P. 74–87.*
 19. Comellini V. et al. Benefits of non invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure // *Respirology. – 2019. – V. 24. – № 4. – P. 308–317.*

20. Scala R. et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? // *Eur Respir Rev.* – 2018. – V. 27. – № 149. – P. 1–15.
21. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 6–19. [Avdeev S.N. Noninvasive ventilation of the lungs in COPD patients hospitalized in a hospital // *Bulletin of Siberian medicine.* – 2017. – V. 16. – № 2. – P. 6–19. In Russian].
22. Murphy P.B. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2017. – V. 317. – № 21. – P. 2177–2186.
23. Макарова Е.В. и др. Влияние неинвазивной вентиляции легких на функциональные и иммунные показатели у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких // *Клиническая медицина.* – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 344–350. [Makarova E.V. et al. The effect of noninvasive ventilation on functional and immune parameters in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Clinical medicine.* – 2017. – V. 95. – № 4. – P. 344–350. In Russian].
24. Seyfi S. et al. New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: a review article // *Caspian J Intern Med.* – 2019. – V. 10. – № 1. – P. 1–6.
25. MacIntyre N.R. Physiologic effects of noninvasive ventilation // *Respir Care.* – 2019. – V. 64. – № 6. – P. 617–628.
26. Van der Leest S. et al. High intensity non invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: evidence of efficacy and practical advice // *Respirology.* – 2019. – V. 24. – № 4. – P. 318–328.
27. Piraino T. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure // *Respir Care.* – 2019. – V. 64. – № 6. – P. 638–646.
28. Rochweg B. et al. Официальные клинические рекомендации ERS/ATS: неинвазивная вентиляция при острой дыхательной недостаточности // *Eur Resp J.* – 2017. – V. 50. – № 2. – P. 1–20.
29. Ferreyro B.L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2020. – V. 324. – № 1. – P. 57–67.
30. David-João P.G. et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* – 2019. – V. 49. – P. 84–91.
31. He H. et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome // *Crit Care.* – 2019. – V. 23. – № 1. – P. 1–13.
32. Тюрин В.П. и др. Проведение неинвазивной вентиляции легких пациенту с двухсторонней пневмонией тяжелого течения // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 139–140. [Tyurin V.P. et al. Conducting noninvasive lung ventilation in a patient with severe bilateral pneumonia // *Pirogov Bulletin of the National Medical and Surgical Center.* – 2016. – V. 11. – № 1. – P. 139–140. In Russian].
33. Agarwal R. et al. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis // *Respir Med.* – 2006. – V. 100. – № 12. – P. 2235–2238.
34. Agarwal R. et al. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis // *Respir Care.* – 2010. – V. 55. – № 12. – P. 1653–1660.
35. Thille A.W. et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors // *Crit Care.* – 2013. – V. 17. – № 6. – P. 1–8.
36. Chawla R. et al. Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice // *J Crit Care.* – 2016. – V. 31. – № 1. – P. 26–30.
37. Xu X.P. et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med.* – 2017. – V. 45. – № 7. – P. 727–733.
38. Bellani G. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – V. 195. – № 1. – P. 67–77.
39. He H. et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome // *Crit Care.* – 2019. – V. 23. – № 1. – P. 1–13.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

А.С. Васильев^{1*}, В.И. Шмырёв^{1,2}, Т.Ю. Хохлова³, И.Д. Стулин³, А.Е. Борчинов⁴

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск

CLINICAL FEATURES OF VASCULAR HEADACHES

A.S. Vasiliev^{1*}, V.I. Shmyrev^{1,2}, T.Yu. Khokhlova³, I.D. Stulin³, A.E. Borchiniov⁴

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

* E-mail: alexvasiliev@mail.ru

Аннотация

Лекция посвящена некоторым клиническим проблемам патогенеза, классификации действующих патогенетических механизмов в рамках МКБ-10 и МКБ-11, необходимым акцентам в определении тактики ведения пациентов с неспецифическими сосудистыми головными болями. Рассмотрено влияние гравитационного фактора на развитие болевого синдрома. Особое внимание уделено значению биомеханических факторов патогенеза головных болей.

Ключевые слова: сосудистые головные боли, патогенез, ведение.

Abstract

The lecture is devoted to the tactics of management of patients with nonspecific vascular headaches. The authors discuss some clinical issues of pathogenesis, classification of active pathogenetic mechanisms under ICD-10 and ICD-11. They also underline the necessary to find tactical points in managing patients with nonspecific vascular headaches. The effect of gravitational factor in developing such pain syndrome is worth to be analyzed as well. A particular attention is paid to the importance of biomechanical factors in headache pathogenesis.

Key words: vascular headaches, pathogenesis, management.

Ссылка для цитирования: Васильев А.С., Шмырёв В.И., Хохлова Т.Ю., Стулин И.Д., Борчинов А.Е. Клинические особенности головных болей сосудистого генеза. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 2: 102–107

Лекция посвящается памяти профессора И.Д. Стулина, написана по мотивам разговора на тему патогенеза, диагностики и лечения головных болей, состоявшегося незадолго до эпидемии ковида, унесшего его жизнь.

Головные боли сосудистого генеза часто представляют сложную проблему для практикующего врача, так как обычно отличаются сложным мультифакторным патогенезом, в котором чисто сосудистый компонент является лишь одним из

элементов одной или нескольких патогенетических цепочек. Развитие цефалгического синдрома может отмечаться и при снижении артериального давления (АД), например у гипотоников, беременных и т.д., и при его подъеме (при артериальной гипертензии (АГ) различного генеза), и при нормальном уровне АД (например, при венозной энцефалопатии различного генеза). Дифференциальная диагностика и определение эффективной тактики лечения таких болей зачастую бывают крайне затруднительны для врача, не обладающего специальными навыками, а также знаниями в области целого ряда смежных специальностей. Данная лекция не затрагивает головные боли, возникающие при специфической, в частности ревматологической, патологии.

Для правильной оценки значения различных элементов патогенеза и возможностей их эффективной коррекции необходимо обратиться к физиологии кровоснабжения. С точки зрения сопротивления кровотоку импеданс церебрального бассейна в основном складывается из сопротивления артериального, микроциркуляторного и венозного русла. На всех этих уровнях имеются свои особенности. Также большое значение имеют вязкость крови (для артериального и венозного русла) и способность эритроцитов к деформации при прохождении по капиллярам.

Немаловажным фактором является гравитация. При, казалось бы, нулевом суммарном воздействии ее значение очень велико. Человек является прямоходящим существом, поэтому голова в большинстве случаев находится в возвышенном положении. К чему это приводит? Из артериального давления, обеспечивающего подъем крови к голове, вычитается несколько миллиметров ртутного столба, они же добавляются к давлению, обеспечивающему возврат крови к сердцу. Но на уровне микроциркуляторного русла никакого баланса нет и в помине. Да, на объем перфузии прямого влияния нет, и величина обусловленного гравитацией гидростатического давления, казалось бы, небольшая — не более 10–15 мм рт. ст. Но эти миллиметры вычитаются из давления, формирующего ликвор и интерстициальную жидкость, причем вычитаются почти дважды (с точки зрения гидростатики ровно дважды, но в реальности несколько меньше из-за целого ряда гидродинамических аспектов). Насколько важна для нормального кровоснабжения мозга

гравитационная составляющая, стало очевидно с развитием длительных космических полетов, максимально эффективному решению этой проблемы по сей день уделяется немало внимания. На Земле же данный механизм весьма значим для лежачих пациентов вследствие негативного влияния на качество их жизни и реабилитационный прогноз. Он же лежит в основе утренних венозных головных болей, а также является одним из предрасполагающих факторов развития когнитивных расстройств.

Также на церебральную гемодинамику и формирование головных болей оказывают большое влияние наличие и характер триггерных точек и иных биомеханических нарушений, включая сколиоз, нарушения режима поз и осанок, ряд кардиореспираторных факторов и многое-многое другое. Набор влияющих факторов и их значимость, а также возможные пути коррекции индивидуальны и требуют персонализированного анализа у каждого пациента.

Цефалгический синдром может быть обусловлен также наличием миофасциальных проблем различного характера (отраженных феноменов триггерных точек). На рис. 1 представлены отраженные феномены нескольких часто встречающихся в клинической практике триггерных точек (ТТ). Важной особенностью триггерных точек является способность формировать патогенетические цепочки, при которых беспокоящее пациента клиническое проявление (например, боль) обусловлено отраженным феноменом вторичной триггерной точки, сформировавшейся в зоне отраженного феномена первичной или (что затрудняет диагностику) в зоне вызванной первичной ТТ компенсаторной перегрузки. Особенно затрудняет диагностику то, что такие цепочки могут включать более двух ТТ с различными взаимосвязями и механизмами формирования.

При гипотонической болезни (низком артериальном давлении) часто отмечается разлитая неппульсирующая боль, которая сопровождается резкой слабостью, тошнотой. Дискомфорт (тяжесть) в области головы и головная боль появляются по утрам во время пробуждения (пациенту часто тяжело поднять голову с подушки), к вечеру состояние обычно улучшается. Могут отмечаться тревога, сердцебиение. В этом случае большую роль играют гипоксия и венозный застой.

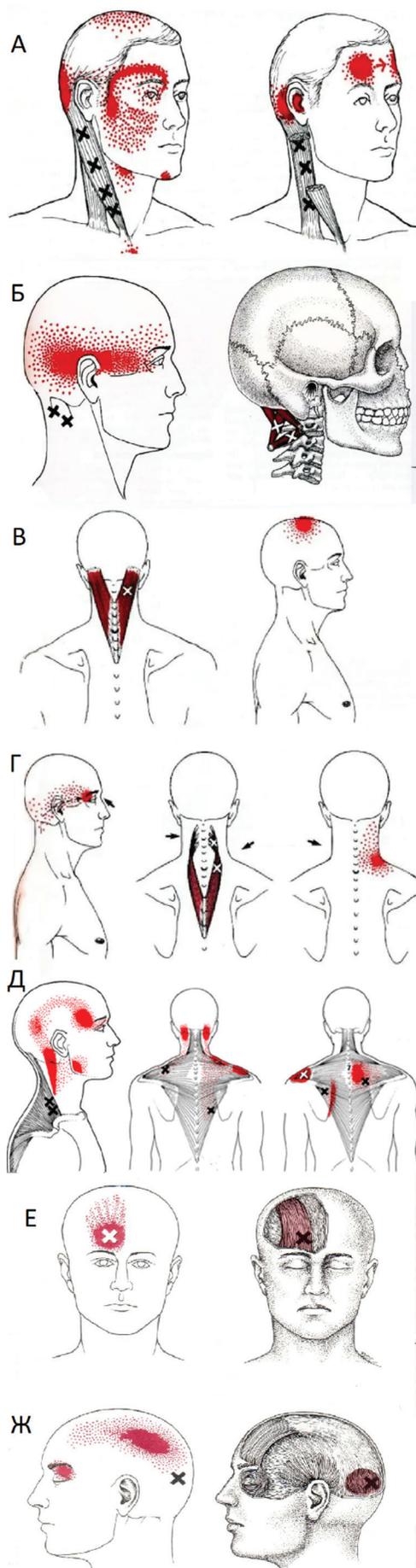


Рис. 1. Наиболее частая локализация и отраженные феномены нескольких часто встречающихся в клинической практике триггерных точек, расположенных в:
А – грудинной и ключичной порциях грудино-ключично-сосцевидной мышцы;
Б – коротких мышцах затылка;
В – ременных мышцах головы;
Г – ременных мышцах шеи;
Д – трапецевидных мышцах;
Е – лобном брюшке надчерепной мышцы;
Ж – затылочном брюшке надчерепной мышцы [адаптировано из 6]

При этом необходимо отметить, что сама гипотония не имеет достаточно четкой и удобной классификации в МКБ-10, согласно которой артериальная гипотензия содержит шифры: I95.0 – идиопатическая гипотензия, I95.1 – ортостатическая гипотензия, I95.2 – лекарственная гипотензия, I95.8 – другие формы гипотензии. В МКБ-11 представлены следующие коды: BA20 – идиопатическая гипотония, BA21 – ортостатическая гипотония, BA2Y – другая уточненная гипотензия, BA2Z – гипотония, неуказанная [1]. В некоторой степени более точна еще советская классификация профессора Н.С. Молчанова [2], однако и она не позволяет раскрыть и закодировать патогенез гипотонии. Наиболее же удобной, хотя также не лишенной недостатков с практической точки зрения, можно считать классификацию его ученика Е.В. Гембицкого [3], основанную на этиологическом признаке, что позволяет акцентировать необходимое внимание на соответствующих патогенетических аспектах ведения пациента. Данная классификация включает в себя:

- 1) гипотонию, возникшую в результате болезни органов кровообращения (первичная гипотензия, врожденная гипоплазия аорты, тонзиллокардиальный синдром);
- 2) гипотонию, возникшую в результате болезней органов дыхания (туберкулез легких, хронические неспецифические болезни легких);
- 3) гипотонию, возникшую в результате болезней органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический холецистит);
- 4) гипотонию, возникшую в результате болезней эндокринных желез и обмена веществ (первичный гипoadостеронизм, Аддисонова болезнь, гипofизарная кахексия, гипотиреоз, алиментарная и эндогенная дистрофия, амилоидоз);

5) ортостатическую гипотензию вследствие атеросклероза сосудов головного мозга, нейроциркуляторную гипотензию, органические болезни головного и спинного мозга, V_{12} -дефицитную анемию, идиопатическую ортостатическую гипотензию, синдром Шая – Дрейджера, длительный постельный режим и состояние после тяжелых операций на брюшной полости.

В большинстве случаев артериальная гипотензия, не обусловленная кардиальной патологией и иными тяжелыми органическими поражениями, ограничивающими возможности роста артериального давления, со временем склонна трансформироваться в гипертензию. Это связано с нарастающей жесткостью сосудистого русла, недостаточностью кровоснабжения мозга, активизацией сосудодвигательного центра и рядом других факторов.

При первично нормальном артериальном давлении большая часть неспецифических цефалгических синдромов обусловлена не чисто сосудистыми механизмами, а вторичными проявлениями биомеханических блоков и триггерных точек. Среди биомеханических нарушений наиболее часто отмечается синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки (ФБ ВАГК) [4].

ВАГК (верхнее отверстие грудной клетки, aperture thoracis superior) образована верхним краем яремной вырезки грудины, первыми ребрами, телом первого грудного позвонка. Через нее в надключичную область выступают куполы правой и левой плевры и верхушки легких, проходят трахея, пищевод, сосуды и нервы, клеточно-фасциальные образования.

Синдром ФБ ВАГК представляет собой совокупность полисистемных клинических проявлений, преимущественно компрессионно-неврального и сосудистого характера, а также респираторных изменений, обусловленных или потенцированных суммарным негативным действием структурных и/или функциональных биомеханических и рефлекторных нарушений в области шеи, плечевого пояса и верхних отделов грудной клетки.

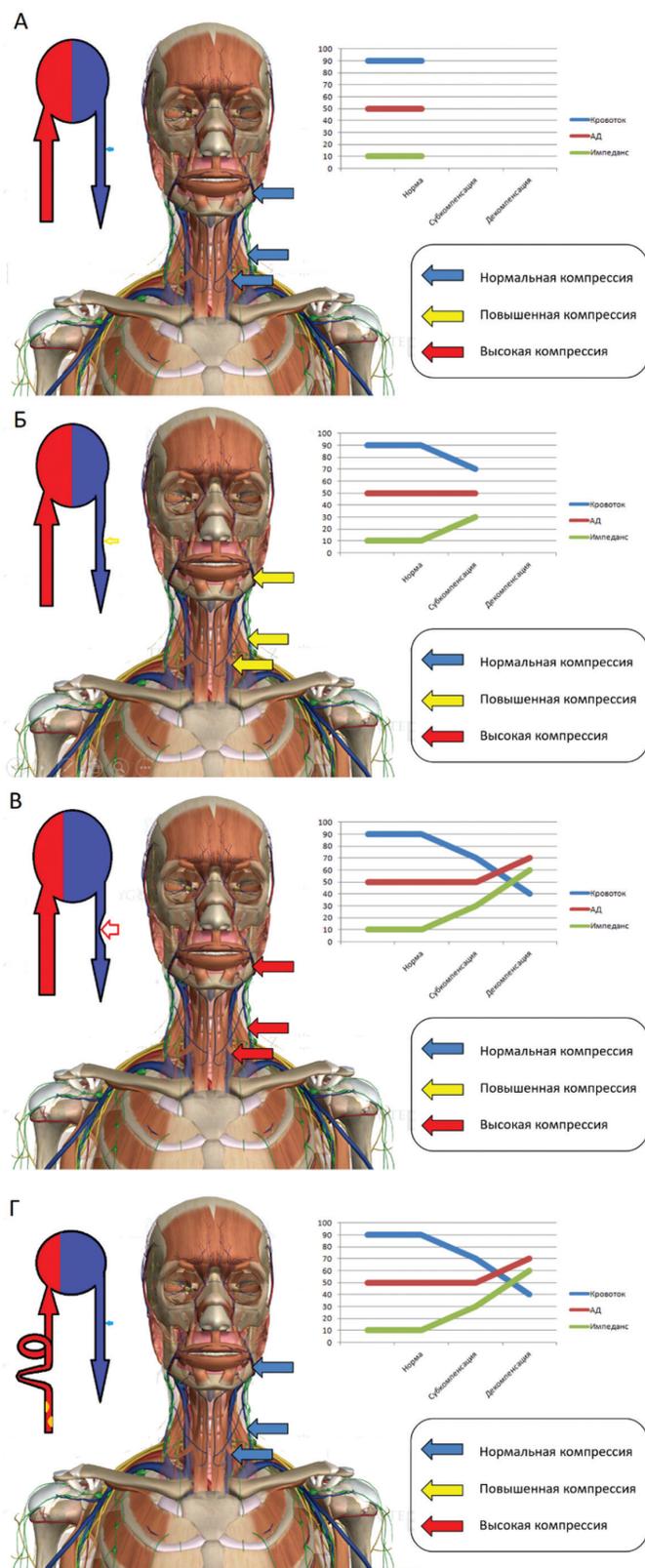
Данный синдром нередко является одной из причин упорных головных болей и головокружений, отека лица, отека мягких тканей в области шеи, надплечий, верхних отделов грудной

клетки (преимущественно в области надключичных ямок), а также цервикалгий, брахиалгий, парестезий и парезов в зоне иннервации шейного и плечевого сплетений.

Синдром ФБ ВАГК чаще встречается у лиц определенных профессий вследствие хронических статико-динамических перегрузок шейного отдела позвоночника и зоны цервико-торакального перехода, мышечно-тонического дисбаланса в области шеи, плечевого пояса и грудной клетки; у пациентов, страдающих бронхолегочными заболеваниями, гипотиреозом, сахарным диабетом, ожирением; у лиц, имеющих краниоцервикальные и торакальные травмы в анамнезе; у женщин в период лактации и кормления ребенка, в иных случаях быстрого увеличения объема молочных желез, а также у пациентов с депрессивными и тревожно-мнительными изменениями личности разного генеза и различной степени выраженности.

При формировании и усугублении синдрома ФБ ВАГК (рис. 2 А, Б) нарастает экстравазальная компрессия в первую очередь вен, имеющих меньшее сопротивление сдавлению, что приводит к росту импеданса сосудистого русла, снижению кровотока и венозному застою с гипоксией тканей мозга и последующим компенсаторным ростом артериального давления. Необходимо отметить, что данный механизм артериальной гипертензии достаточно сложно корректируется фармакологически, так как при снижении АД восстанавливается гипоксия тканей мозга, что приводит к повторному рефлекторному подъему АД, создавая условия для полипрагмазии и «лекарственных качелей». Требуется целенаправленное выявление и устранение биомеханических нарушений.

Необходимо отметить, что при поражении артериального и венозного русла характер изменений микроциркуляции радикально отличается, что может быть выявлено с помощью инструментальных методов обследования [5]. При поражении артериального русла (рис. 2 Г и 3 А) формируются ишемия и гипоксия, а при поражении венозного русла (рис. 2 В и 3 Б) на микроциркуляторном уровне формируется венозное полнокровие, сопровождающееся аналогичной гипоксией, но при этом растет выработка ликвора и интерстициальной жидкости. Последнее в свою очередь приводит к периваскулярным измене-



ниям различной степени выраженности, росту ликворного давления, отеку оболочек и иным неблагоприятным последствиям. При этом общая величина кровотока может быть одинаковой.

При АГ различного генеза изменения в выработке ликвора и интерстициальной жидкости

Рис. 2. Особенности изменения церебрального кровотока при нарастающей экстравазальной венозной компрессии (А–В) и различных гемодинамически значимых артериальных изменениях (Г): А – нормальное состояние, имеет место физиологическая экстравазальная компрессия вен мягкими тканями, гемодинамика оптимальна; Б – умеренная экстравазальная компрессия, рост импеданса сосудистого русла ведет к незначительному снижению кровотока, не требующему клинически значимого роста АД, гемодинамика компенсирована; В – выраженная экстравазальная компрессия, рост импеданса ведет к значимому снижению кровотока и компенсаторному росту АД, венозное полнокровие, декомпенсация гемодинамики; Г – гемодинамически значимые изменения артериального бассейна (атеросклероз, кинкинг, койлинг) ведут к росту импеданса, ишемия, декомпенсация гемодинамики

могут быть аналогичны вышеописанным, однако к ним добавляются характерные для АГ нарушения микроциркуляции. Во многих случаях течение АГ усугубляется при наличии синдрома ФБ ВАГК и иных миофасциальных синдромов, поэтому их устранение должно производиться с учетом возможного влияния на иную патологию и требует контроля адекватности проводимой базовой терапии АГ во избежание гипотензионных кризов, обмороков, падений и т.д.

Необходимо отметить, что как в МКБ-10, так и в МКБ-11 такое состояние, как синдром ФБ ВАГК, не представлено, однако с клинической точки зрения наиболее рационально комплексно рассматривать нозологические формы, которые могут быть как частью его патогенеза, так и одним из его проявлений.

К их числу в рамках МКБ-10 можно отнести шейно-черепной синдром (M53.0), шейно-плечевой синдром (M53.1), дорсалгию (M54), цервикалгию (M54.2), различные миозиты (M60.*), посттравматические (M19.1) и другие вторичные артрозы суставов грудной клетки и плечевого пояса (M19.2), поражения мягких тканей, связанные с их механической перегрузкой (M70.8), и т.д.

В рамках новой МКБ-11 в зависимости от особенностей клинической картины и патогенеза могут применяться различные коды, напри-

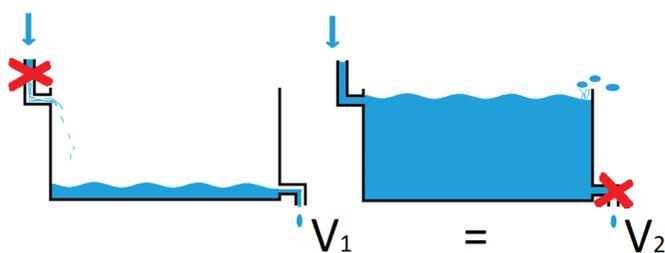


Рис. 3. Физические различия между состоянием церебральной гемодинамики при поражении артериального (А) и венозного (Б) магистрального кровотоков при сохранении равного объема кровотока

мер в разделе МЕ84 «Спинальная боль» — код МЕ84.0 (цервикальная боль), в разделе МG30 «Хроническая боль» — код МG30.3 (хроническая вторичная мышечно-скелетная боль) и т.д. При этом необходимо отметить, что в русской версии часто можно видеть переводы типа «МЕ84 — боль в позвоночнике, МЕ84.0 — боль в шейном отделе позвоночника» и т.д., что в корне неправильно. На сайте ВОЗ [1] в описании раздела МЕ84 указано: «Это состояние характеризуется болью в спине, которая обычно возникает от мышц, нервов, костей, суставов или других структур позвоночника», а в описании кода МЕ84.0 указано: «Это состояние, которое обычно характеризуется болью или дискомфортом в области шеи и может быть вызвано многочисленными проблемами с позвоночником. Это может быть особенностью практически каждого расстройства и заболевания, которое возникает выше уровня лопаток». Таким образом, понимание патогенеза и диагностический поиск не должны ограничиваться патологией позвоночника.

Весьма значимым фактором для развития и хронизации синдрома ФБ ВАГК и головных болей является наличие у пациента изменений психического статуса, в первую очередь невротического регистра (F40—F43) и депрессий (F31—F34) по МКБ-10. В случае применения МКБ-11 это могут быть тревожные и связанные со страхом расстройства (6B20 — генерализованное тревожное расстройство, 6B21 — паническое расстройство, 6B22 — агорафобия, 6B23 — специфическая фобия, 6B24 — социальное тревожное расстройство, 6B25 — разделение тревожного расстройства, 6B26 — селективный мутизм) и аффективные расстройства (6A90 — единичный эпизод депрессивного расстройства, 6A91 — рекуррентное де-

прессивное расстройство, 6A92 — дистимическое расстройство, 6A93 — смешанное депрессивное и тревожное расстройство).

Все эти и многие другие аспекты оказывают большое влияние на патогенез, клинические проявления, прогноз и возможности лечения неспецифических, в первую очередь сосудистых, головных болей. Ведение таких пациентов должно осуществляться междисциплинарной бригадой, включающей как минимум невролога, терапевта, врача функциональной диагностики, мануального терапевта или остеопата и врача восстановительной медицины. Также весьма значимым может быть участие нейропсихолога или психиатра.

Литература

1. *International Classification of Diseases 11th Revision.* // WHO. — 2022. URL: <https://icd.who.int/en>.
2. Молчанов Н.С. Гипотонические состояния. — Л.: Медгиз. — 1962. — С. 203. [Molchanov N.S. Hypotonic states. — Leningrad: Medgiz. — 1962. — P. 203. In Russian].
3. Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // *Клиническая медицина.* — 1997. — Т. 1. — С. 56–60. [Gembitsky E.V. Arterial hypotension // *Clinical Medicine.* — 1997. — V. 1. — P. 56–60. In Russian].
4. Шмырев В.И. и др. Синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки. Неврологические и общеклинические аспекты. Патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика (методические рекомендации). — М: ЦГМА. — 2013. — С. 36. [Shmyrev V.I. et al. Syndrome of the functional block of the upper aperture of the chest. Neurological and general clinical aspects. Pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment, prevention (guidelines). — Moscow: CGMA. — 2013. — P. 36. In Russian].
5. Шмырев В.И. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике цереброваскулярной патологии // *Врач.* — 2011. — № 7. — С. 2–4. [Shmyrev V.I. et al. Perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebrovascular pathology // *Doctor.* — 2011. — № 7. — P. 2–4. In Russian].
6. Travell J.G. et al. *Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual* // Lippincott Williams & Wilkins. — 1983. — V. 2.

РЕКАНАЛИЗАЦИЯ И СТЕНТИРОВАНИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПОДВЗДОШНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТА С РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННЫМ КАВА-ФИЛЬТРОМ

Е.В. Баринов, А.С. Панков, Д.С. Белков, В.Е. Баринов, Н.В. Закарян*, В.В. Бояринцев
ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

RECANALIZATION AND STENTING OF POST-THROMBOTIC OCCLUSIONS OF THE INFERIOR VENA CAVA AND ILIAC VEINS IN A PATIENT WITH A PREVIOUSLY INSTALLED CAVA FILTER

E.V. Barinov, A.S. Pankov, D.S. Belkov, V.E. Barinov, N.V. Zakaryan*, V.V. Boyarintsev
Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: narekz@yahoo.com

Аннотация

Цель – оценить возможность эндоваскулярных вмешательств при хронической окклюзии нижней полой вены (НПВ) у пациента с ранее установленным каво-фильтром.

Материалы и методы. Представлено описание клинического случая реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии НПВ. У больного Б. 62 лет 10.10.2016 развился синдром НПВ с выраженным болевым синдромом, отеками нижних конечностей, половых органов, невозможностью ходьбы. В 2007 г. по поводу флотирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей, осложненного тромбоэмболией легочной артерии, пациенту был имплантирован постоянный каво-фильтр «Корона». По результатам компьютерной томографии диагностированы окклюзия НПВ ниже и включая каво-фильтр, окклюзия правой и левой подвздошных вен на всем протяжении, окклюзия правой общей бедренной вены. Больной поступил в КБ № 1 УДП РФ 12.12.2016. Проведен катетерный тромболизис препаратом Активлизе в области НПВ и подвздошных вен в течение трех суток с повторными ежедневными флебографиями. 16.12.2016 выполнены реканализация, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование НПВ с переходом на левую общую подвздошную вену – наружную подвздошную вену – общую бедренную вену. Имплантирован стент «Egis» размерами 24 × 120 мм, а также стенты «Wallstent» 14 × 60 и 10 × 70 мм.

Результаты. Через три дня после операции на контрольной ультразвуковой доплерографии стентированные сегменты проходимы, отмечено значительное уменьшение отека нижних конечностей (больше слева), полное исчезновение болевого синдрома.

Заключение. Представленный клинический пример иллюстрирует возможность выполнения эндоваскулярных операций у пациентов с хронической окклюзией НПВ и наличием каво-фильтра. Выполнение реканализации, ангиопластики и стентирования НПВ на протяжении с установкой стента сквозь ранее имплантированный каво-фильтр является высокоэффективной методикой восстановления венозного оттока.

Ключевые слова: посттромботическая окклюзия нижней полой вены, каво-фильтр, стентирование нижней полой вены.

Abstract

Purpose. To assess the effectiveness of endovascular interventions in chronic occlusion of the inferior vena cava (IVC) in a patient with a previously installed cava filter.

Material and methods. A clinical case of recanalization and stenting of chronic post-thrombotic occlusion of the IVC is described. On October 10, 2016, patient B., 62 years old, developed the IVC syndrome with severe pain, swelling of lower extremities, genital organs, and inability to walk. In 2007, due to the floating deep vein thrombosis of lower extremities complicated by pulmonary embolism, a permanent cava filter «Crown» was installed in the patient. CT examination revealed IVC occlusion below and in the cava filter as well as occlusion of the right and left iliac veins throughout the length, and occlusion of the right common femoral vein. The patient was admitted to the Clinical Hospital No 1 on December 12, 2016. Catheter thrombolysis with preparation Actilyse in the IVC and iliac vein area for three days with repeated daily phlebography was made. On December 16, 2016, recanalization, transluminal balloon angioplasty and IVC stenting with the transition to the left common iliac vein – external iliac vein – common femoral vein was performed. An «Egis» stent sized 24 × 120 mm as well as «Wallstent» stents sized 14 × 60 and 10 × 70 mm were implanted.

Results. The control ultrasound dopplerography was made in three days after the surgery which showed that the stented segments were passable; there was significantly less edema in the lower extremities (more on the left) as well as complete disappearance of pain.

Conclusion. The presented clinical example illustrates that endovascular surgeries in patients with chronic IVC occlusion and installed cava filters are possible. Recanalization, angioplasty and IVC stenting with the installation of the stent through the previously implanted cava filter is a highly effective technique for restoring venous outflow.

Key words: post-thrombotic occlusion of inferior vena cava, cava filter, stenting of inferior vena cava.

Ссылка для цитирования: Баринов Е.В., Панков А.С., Белков Д.С., Баринов В.Е., Закарян Н.В., Бояринцев В.В. Реканализация и стентирование посттромботической окклюзии нижней полой вены и подвздошных вен у пациента с ранее установленным кава-фильтром. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 108–113

Одним из наиболее значимых заболеваний в структуре сердечно-сосудистой патологии является тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. В общей популяции ежегодно отмечается 160 новых случаев развития ТГВ и 50 случаев возникновения тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) на 100 тыс. населения [1]. Ежегодно в Европе и России от ТЭЛА умирает 340 тыс. человек [2].

Необходимость в разработке метода, создающего в нижней полой вене (НПВ) препятствие эмболам и не требующего лапаротомии, а также появление в практике эндоваскулярных вмешательств привели к созданию в 60-х гг. XX в. устройств, получивших название кава-фильтров. Эти устройства имплантируются эндоваскулярно в инфраренальный отдел НПВ и улавливают тромбоэмболы. Следует отметить, что в последние годы показания для установки кава-фильтров сократились. В настоящее время при эмбологенном флолирующем ТГВ нижних конечностей рекомендовано устанавливать постоянные кава-фильтры только при невозможности проведения или неэф-

фективности адекватной антикоагулянтной терапии [3]. У пациентов молодого возраста при устранимых факторах риска развития повторного ТГВ необходимо имплантировать съемные устройства, которые удаляют обычно в срок до 30 суток после установки [3]. Подобная стратегия связана с рисками развития тромбоза кава-фильтра после его установки.

Посттромботическая окклюзия постоянных кава-фильтров в отдаленном периоде после имплантации наблюдается примерно в 20% случаев [4–6]. Часто окклюзия НПВ в зоне кава-фильтра характеризуется минимальными клиническими проявлениями вследствие хорошего развития коллатералей [4–5]. Однако у ряда пациентов (в особенности при сопутствующей окклюзии подвздошных вен) развивается выраженный синдром НПВ. Если НПВ окклюзирована ниже области отхождения почечных вен, то данный синдром обычно проявляется отеками нижних конечностей и половых органов, выраженным болевым синдромом, увеличением поверхностных вен передней

брюшной стенки и развитием варикозного расширения вен нижних конечностей [5–6]. Следует отметить, что восходящий тромбоз ренального и супраренального сегментов полой вены (выше области кава-фильтра) редко приводит к окклюзии почечных вен. При отсутствии бластоматозного поражения почек мощный кровоток из почечных вен сохраняет проходимость ренального сегмента. Если же почечный венозный отток блокируется, то появляются выраженные боли в поясничной области, микро- и макрогематурия, количество мочи и ее концентрация резко уменьшаются. Значительно возрастает содержание креатинина и мочевины в крови. Олигурия сменяется анурией, появляются тошнота и рвота, прогрессирует интоксикация. Если в течение двух-трех суток улучшение не наступает, у больного развивается уремия. В случае дальнейшего прогрессирования тромбоза возможен переход на печеночный сегмент НПВ. Резкое полнокровие печени, где депонируется до 1,5 л крови, приводит к растяжению фиброзной оболочки печени и появлению интенсивных болей в правом подреберье с иррадиацией в подлопаточную область. Постоянным клиническим признаком является асцит, причем количество жидкости зависит от возможностей коллатерального кровообращения. Распространение тромбоза на печеночные вены приводит к нарушению функции гепатоцитов, что проявляется изменением окраски кожи вплоть до выраженной желтухи. Часто отмечается увеличение селезенки. Характерный симптом – расширение поверхностных вен в верхней половине живота и нижней половине грудной клетки. Появлению этого признака предшествует цианоз передней брюшной стенки [5, 6].

При симптомной окклюзии кава-фильтра в качестве метода лечения в современных условиях обычно используют тромболитический (системный или катетерный), в сложных случаях данные методы лечения дополняют эндоваскулярной тромбэктомией [7–10]. При острых и подострых тромботических окклюзиях НПВ хорошо себя зарекомендовали устройства для реолитической тромбэктомии «Angiojet» и «Trellis» [8–10]. У некоторых

пациентов для дополнительной страховки на случай развития эмболических осложнений устанавливается еще один съемный кава-фильтр выше области тромбоза. Открытые хирургические вмешательства на НПВ у этих пациентов также выполняются, но при этом сопровождаются высокой частотой осложнений [7, 9]. Ситуация ухудшается, если протяженная окклюзия НПВ становится хронической и менее доступной для эндоваскулярных методов лечения. Тем не менее ведущие мировые рентгенохирурги в последние годы сообщили, что при хроническом процессе, даже в случае невозможности тромбэктомии, вполне реально выполнить реканализацию, ангиопластику и стентирование НПВ на протяжении, в том числе с установкой стента сквозь ранее имплантированный кава-фильтр [10–13]. Наибольший опыт выполнения подобных операций в мире имеют P. Neglen и соавт. Они провели 25 реканализаций и стентирований НПВ сквозь ранее имплантированный кава-фильтр [13]. Для успешного прохождения стента через конструктивные элементы кава-фильтра использовали баллонную преддилатацию. Авторы показали, что, несмотря на внешнюю агрессивность метода, риск развития ТЭЛА и других осложнений в ходе подобных операций был минимален, также отмечены отсутствие госпитальной летальности и приемлемая проходимость стентированных сегментов в отдаленном периоде [13]. В случае повторной окклюзии стента авторы успешно корригировали проблему с помощью повторных эндоваскулярных вмешательств [13].

Клинический случай

У больного Б. 62 лет 10.10.2016 развился синдром НПВ с выраженным болевым синдромом, отеками нижних конечностей, половых органов, невозможностью ходьбы. Из анамнеза известно, что в 2007 г. по поводу флотирующего ТГВ нижних конечностей, осложненного ТЭЛА, пациенту был имплантирован постоянный кава-фильтр «Корона». В последующем антикоагулянтная терапия не проводилась. Пациент 11.10.2016 доставлен в сосудистый центр в Краснодаре, где



Рис. 1. Компьютерная томография через месяц после начала консервативной терапии. Визуализируются протяженные тромбы в НПВ, а также в правых и левых подвздошных венах

при КТ диагностированы окклюзия НПВ на всем протяжении ниже кава-фильтра (включая область кава-фильтра), окклюзия правой и левой подвздошных вен на всем протяжении, окклюзия правой общей бедренной вены (ОБВ). Врачами принято решение вести пациента консервативно, назначены ривароксабан 20 мг в сутки, компрессионный трикотаж. После этого клиническая картина несколько улучшилась, больной через месяц мог ходить на небольшие расстояния, но выраженные отеки оставались. На контрольной КТ от 24.11.2016 – небольшое улучшение в виде частичной реканализации левой наружной подвздошной вены (рис. 1). Расположение тромба и фильтра относительно почечных вен показано на рис. 2. Далее больной обращался во многие федеральные сосудистые центры (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск и др.) с просьбой о выполнении операции, однако везде получал отказ в связи со сложностью вмешательства.

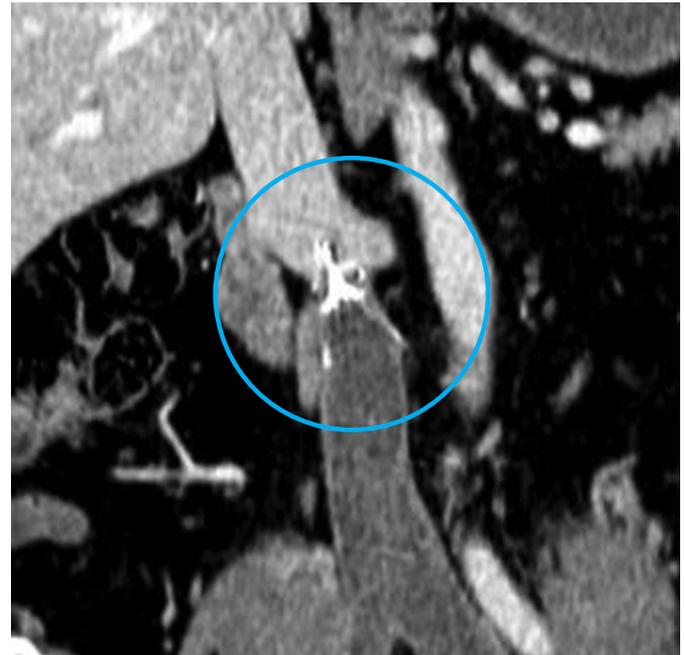


Рис. 2. Компьютерная томография через месяц после начала консервативной терапии. Показано расположение тромба и кава-фильтра в НПВ относительно почечных вен

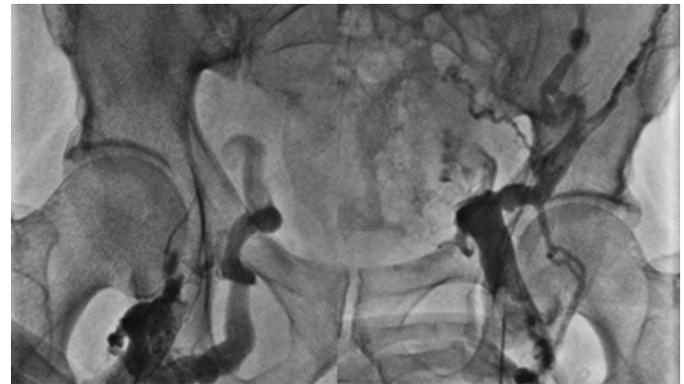


Рис. 3. Флебография из правой и левой ОБВ. Правые и левые подвздошные вены окклюзированы на всем протяжении

12.12.2016 пациент госпитализирован в КБ № 1 УДП РФ для выполнения эндоваскулярной коррекции данной патологии. 13.12.2016 проведена флебография, по данным которой была подтверждена окклюзия НПВ, в том числе и в области кава-фильтра, а также правой и левой подвздошных вен (рис. 3). Далее одновременно выполнены частичная реканализация правой наружной подвздошной вены, реканализация левых наружной подвздошной (НарПВ) и общей подвздошных (ОПВ) вен, а также НПВ до уровня кава-фильтра. Проведен катетерный



Рис. 4. Этап проводниковой реканализации НПВ сквозь область ранее имплантированного кава-фильтра

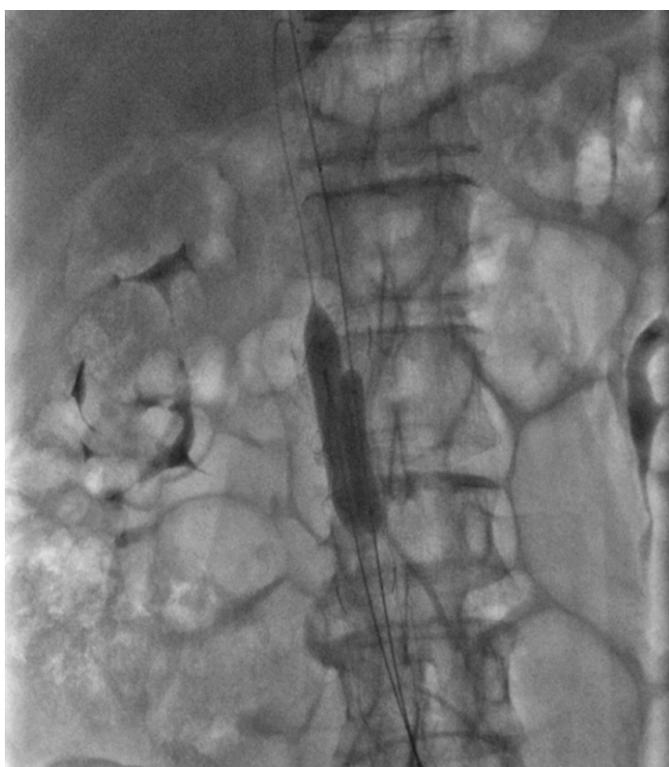


Рис. 5. Баллонная ангиопластика НПВ в области ранее имплантированного кава-фильтра

тромболизис препаратом, содержащим алтеплазу, в области НПВ и подвздошных вен в течение трех суток с повторными ежедневными флебографиями. Алтеплазу вводили



Рис. 6. Финальный результат после установки трех стентов в НПВ с переходом на левые ОПВ – НарПВ – ОБВ

по следующей схеме: исходно введен болюс 5 мг, далее в течение двух суток выполняли постоянную инфузию препарата по 1 мг/ч через интродьюсер в правой ОБВ и через инфузионный катетер в НПВ – левой ОБВ (суммарно 2 мг/ч), на третьи сутки доза снижена в два раза (суммарно 1 мг/ч). На вторые сутки отмечалось отчетливое уменьшение отечности нижних конечностей (больше слева). 16.12.2016 выполнены реканализация (рис. 4), транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование НПВ с переходом на левую общую подвздошную, левую наружную подвздошную и левую ОБВ. Всего было имплантировано три стента. Первый стент «Egis» размерами 24 × 120 мм с наличием короны с более крупными ячейками по краям (для предотвращения компретирования почечных вен) был установлен сквозь кава-фильтр после предварительной ТЛБАП области фильтра баллоном 10 × 40 мм. Далее выполнена одномоментная постдилатация стента в области фильтра баллонными катетерами 10 × 40 и 7 × 30 мм (рис. 5). Затем выполнены последовательная имплантация в левые ОПВ – НарПВ – ОБВ двух стентов «Wallstent» 14 × 60 и 10 × 70 мм и финальная ТЛБАП. На контрольной ангиографии получен хороший результат (рис. 6).

Осложнений в ходе вмешательства отмечено не было. Через три дня после операции на контрольной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) стентированные сегменты проходимы, пациент отмечал значительное уменьшение отеков на обеих нижних конечностях (больше слева) и полное исчезновение болевого синдрома. Больному назначен ривароксабан в дозе 20 мг на неопределенно долгий срок. Через три месяца планируется выполнение контрольной УЗДГ с возможной реканализацией и стентированием правых подвздошных вен.

В доступной нам отечественной литературе мы не нашли сообщений, что кто-либо в Российской Федерации ранее выполнял подобные эндоваскулярные вмешательства (имеются данные о нескольких стентированиях НПВ ниже зоны кава-фильтра). Таким образом, данное сообщение о реканализации, ангиопластике и стентировании НПВ на протяжении с установкой стента сквозь ранее имплантированный кава-фильтр является первым подобным опытом в нашей стране.

Заключение

Синдром НПВ является грозным осложнением у пациентов с ранее установленным кава-фильтром, особенно в случае протяженного окклюзивного тромбоза НПВ. Следует отметить, что количество таких пациентов как в мире, так и в Российской Федерации в последние годы увеличивается в связи с ростом числа пациентов с постоянными кава-фильтрами. Выполнение открытых операций у этих больных сопряжено с высокой частотой осложнений. Представленный нами клинический пример иллюстрирует возможность выполнения эндоваскулярных операций у пациентов с хронической окклюзией НПВ и наличием кава-фильтра. Выполнение реканализации, ангиопластики и стентирования НПВ на протяжении с установкой стента сквозь ранее имплантированный кава-фильтр является высокоэффективной методикой восстановления венозного оттока.

Литература

1. Карташева А. Тромбоэмболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008) // *Medicine Review*. — 2008. — № 4. — С. 56–64. [Kartasheva A. Pulmonary embolism. New ESC Guidelines (2008) // *Medicine Review*. — 2008. — V. 4. — P. 56–64. In Russian].
2. Schulman S. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N Engl J Med*. — 2013. — V. 368. — № 8. — P. 709–718.
3. Angel L. et al. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters // *J Vasc Interv Radiol*. — 2011. — V. 22. — № 11. — P. 1522–1530.
4. Nazzari M. et al. Complications related to inferior vena cava filters: a single-center experience // *Ann Vasc Surg*. — 2010. — № 24. — P. 480–486.
5. Corriere M. et al. Vena cava filters and inferior vena cava thrombosis // *J Vasc Surg*. — 2007. — № 45. — P. 789–794.
6. Eklof B. et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document // *J Vasc Surg*. — 2009. — № 49. — P. 498–501.
7. Raju S. Endovenous treatment of patients with iliac-caval venous obstruction // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. — 2008. — № 49 (1). — P. 27–33.
8. Wahlgren C. et al. Endovascular treatment in postthrombotic syndrome // *Vasc Endovascular Surg*. — 2010. — № 44 (5). — P. 356–360.
9. Hartung O. et al. Mid-term results of endovascular treatment for symptomatic chronic nonmalignant ilio-caval venous occlusive disease // *J Vasc Surg*. — 2005. — № 42. — P. 1138–1144.
10. Vedantham S. et al. Endovascular recanalization of the thrombosed filter-bearing inferior vena cava // *J Vasc Interv Radiol*. — 2003. — № 14. — P. 893–903.
11. Hartung O. et al. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions: long-term results // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. — 2009. — № 39. — P. 118–124.
12. Knipp B. et al. Factors associated with outcome after interventional treatment of symptomatic iliac vein compression syndrome // *J Vasc Surg*. — 2007. — № 46. — P. 743–749.
13. Neglen P. et al. Stenting of chronically obstructed inferior vena cava filters // *J Vasc Surg*. — 2011. — № 54 (1). — P. 153–161.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ГЕНИТАЛЬНОГО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

А.В. Игнатовский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

CLINICAL CASES OF THE HEMORRHAGIC FORM OF GENITAL SCLEROATROPHIC LICHEN

A.V. Ignatovsky

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

E-mail: derm@list.ru

Аннотация

Цель – описать редкую геморрагическую форму генитального склероатрофического лишена (ГСАЛ).

Материалы и методы. Представлены два собственных клинических наблюдения геморрагической формы ГСАЛ.

Результаты. Рассмотрены анамнез, особенности клинической картины и динамика кожных проявлений на фоне проводимой терапии у пациентов мужского и женского пола с геморрагической формой ГСАЛ.

Заключение. Представленные случаи демонстрируют, что геморрагическая форма ГСАЛ существует как самостоятельная, в противовес мнению некоторых авторов, выделяющих такие проявления только как буллезно-геморрагическую форму. Особое внимание уделено быстрому регрессу клинических проявлений на фоне топической терапии глюкокортикостероидами и щадящего ухода за пораженной кожей. Триггерами такой формы могут быть как применение препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, так и травмы кожи в очагах ГСАЛ.

Ключевые слова: склероатрофический лишень, ксеротический баланит, баланопостит, топические глюкокортикостероиды, склероатрофический лишень вульвы.

Abstract

Purpose. To demonstrate a rare hemorrhagic form of genital scleroatrophic lichen (GSAL).

Materials and methods. The author presents his own two clinical observations of hemorrhagic GSAL.

Results. Anamnesis, features of clinical picture and dynamics of skin manifestations under the prescribed therapy in male and female patients with hemorrhagic GSAL were analyzed.

Conclusion. The presented cases demonstrate that GSAL hemorrhagic form can exist as a separate form, in contrast to the opinion of some authors who consider such manifestations to be only manifestations of the bullous hemorrhagic form. The author draws attention to a rapid regression of clinical manifestations under topical therapy with glucocorticosteroids and gentle care of the affected skin. Such form may be triggered by both drugs that affect the blood clotting system and skin damage in GSAL foci.

Key words: lichen sclerosis, balanitis xerotica, balanoposthitis, topical glucocorticosteroids, vulvae lichen sclerosis.

Ссылка для цитирования: Игнатовский А.В. Клинические случаи геморрагической формы генитального склероатрофического лишена. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 114–119

Введение

Склероатрофический лишень — хронический дерматоз, имеющий наряду с типичными клиническими проявлениями несколько атипичных форм. К таким формам относят витилигинозную, отечную, буллезную, геморрагическую, эрозивно-язвенную. Диагностика атипичных форм дерматоза может быть затруднительной по ряду причин: во-первых, редкость таких форм в клинической практике и, как следствие, отсутствие опыта в распознавании этих проявлений, во-вторых, сложности в оценке морфологических изменений кожи при атипичных формах [1]. В некоторых случаях авторы не делают различий между буллезной и геморрагической формами заболевания [2, 3], объединяя их в одну форму, в других — представляют как самостоятельную особую форму, сопровождающуюся геморрагическим характером высыпаний от петехий до экхимозов и не сопровождающуюся образованием пузырей [4].

Цель работы — продемонстрировать редкую геморрагическую форму генитального склероатрофического лишена (ГСАЛ).

Материалы и методы

Представлены два собственных клинических наблюдения геморрагической формы ГСАЛ у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в течение 2019–2022 гг. в ООО «Клиника дерматологии и репродуктивного здоровья доктора Игнатовского» (Санкт-Петербург). Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на фотофиксацию изменений на коже, а также на обработку данных в целях научной работы и их публикацию в обезличенном формате.

Клинический случай 1

Пациентка Т., 25 лет, впервые обратилась с жалобами на сухость, дискомфорт и некоторую отечность половых губ в 2019 г. Врач-гинекологом была выполнена биопсия из очага изменений, гистологически верифицирован диагноз «склероатрофический лишень вульвы», назначен крем с бетаметазоном два раза в сутки в течение 10 дней.



Рис. 1. Состояние кожи при первичном обращении

Соматических заболеваний в стадии обострения при первичном обращении выявлено не было. В клиническом, биохимическом анализе крови — без отклонений. Общий анализ мочи и микроскопическое исследование отделяемого влагалища, цервикального канала и уретры — без патологических изменений.

На фоне проводимого наружного лечения не было достигнуто улучшения, и пациентка обратилась к дерматологу в 2019 г. При осмотре кожа малых половых губ отечна, уплотнена, имеет белесоватый цвет, атрофична, архитектура вульвы не изменена (рис. 1).

Назначена терапия кремом с мометазоном 0.1% два раза в сутки 15 дней, затем — один раз в сутки 15 дней, с последующим уменьшением частоты аппликаций крема до двух раз в неделю на протяжении одного месяца, внутрь — витамин Е по 200 мг в сутки два месяца, пентоксифиллин по 100 мг три раза в сутки, но в связи с плохой переносимостью (головокружение и подташнивание) препарат был отменен. На фоне улучшения самочувствия пациентка прекратила лечение, на контрольные осмотры не приходила, поддерживающую терапию не получала. Повторно обратилась в ноябре 2021 г. в связи с появлением жалоб на кровоизлияние в кожу половых губ, рецидив симптомов сухости, дискомфорт в области половых органов. На вопросы о роли возможных триг-



Рис. 2. Экхимозы в очагах склерозирующего лишена

геров (половой контакт, тесная одежда или нижнее белье) дала отрицательные ответы. Объективно: на коже малых половых губ, больше справа, геморрагические элементы, представленные экхимозами, по периферии геморрагий – очаги белесоватого цвета с явлениями атрофии (рис. 2). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Консультация гематолога: рекомендовано исключить антифосфолипидный синдром.

Результаты обследования: коагулограмма – АЧТВ – 29.2 с, МНО – 0.98, протромбиновое время – 14.3 с, тромбиновое время – 13 с, фибриноген – 2.7 г/л.

Клинический анализ крови: эритроциты – $4.17 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $4.92 \times 10^9/л$, Нв – 123 г/л, гематокрит – 36.5%, тромбоциты – $294 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 39.8%, лимфоциты – 45.2%, моноциты – 14.2%, эозинофилы – 0.8%. СОЭ – 7 мм/ч.

Гомоцистеин – 11.12 мкмоль/л, антитела к бета-2-гликопротеину – 3.12 RU/ml, антитела к фосфолипидам IgG суммарные – 2.98 Ед/мл, антитела к фосфолипидам IgM суммарные – 2.38 Ед/мл, антитела к аннексину V IgG – 1.09 Ед/мл, антитела



Рис. 3. Динамика кожного процесса на фоне терапии

к аннексину V IgM – 1.18 Ед/мл. Данных за патологию системы гемостаза не выявлено, ревматоидный фактор (РФ) – отрицательно, С-реактивный белок (СРБ) – отрицательно, антитела к ДНК не обнаружены.

Мазки из влагалища, цервикального канала и уретры – без патологии. ПЦР на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* – отрицательно.

Назначено лечение: клобетазол крем 0.05% два раза в сутки в течение семи дней, затем один раз в сутки – 10 дней, далее пациентка переведена на проактивный формат терапии кремом с мометазоном 0.05% два раза в неделю в течение двух месяцев. В результате проводимой терапии отмечался выраженный клинический регресс симптомов (рис. 3).

Клинический случай представляется как редкая форма склероатрофического лишена области вульвы.

Клинический случай 2

Пациент И., 62 года. Впервые обратился клинику в 2019 г. по рекомендации врача-уролога для коррекции лечения после вы-



Рис. 4. Состояние кожи при первичном обращении

полнения циркумцизии по поводу фимоза вследствие ксеротического баланита. При осмотре – кожа головки и области внутреннего листка крайней плоти в зоне послеоперационного шва имеет белесоватый цвет, истончена, атрофична (рис. 4).

Первые симптомы заметил около двух лет назад, когда на крайней плоти появились покраснение, отек, трещины, которые частично регрессировали под влиянием наружного лечения. С течением времени заболевание прогрессировало, и открывание головки стало невозможным. Была выполнена циркумцизия с гистологическим исследованием, по результатам которого и была рекомендована консультация дерматовенеролога. Рекомендованное лечение: крем, содержащий мометазон + гентамицин + эконазол + декспантенол, по схеме два раза в неделю 15 дней, затем один раз в сутки 15 дней, далее два раза в неделю четыре недели, витамин Е по 400 мг в сутки два месяца. Следующий визит состоялся через два года – со слов пациента, никакого лечения за это время он не проводил, так как состояние кожного процесса значительно улучшилось (рис. 5).

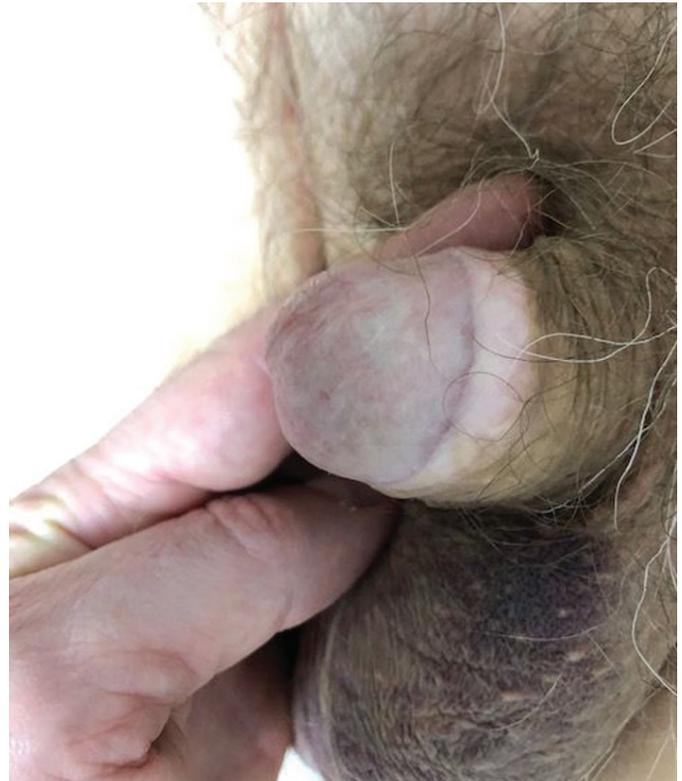


Рис. 5. Динамика через два года после лечения

Повторное обращение связано с изменением клинической картины на головке полового члена, возникшим на третий день после операции по поводу эндопротезирования левого коленного сустава. В послеоперационном периоде пациент получал нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол по 0.5 г два-три раза в сутки, Диклофенак 100 мг один раз в сутки), ацетилсалициловую кислоту 100 мг в сутки до 35-го дня после операции.

Объективно: при осмотре на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти с переходом на тело полового члена неправильной формы экхимоз, а также очаги атрофии белесоватого цвета. Область уретры и значительная часть кожи головки полового члена не изменены (рис. 6). Другие участки кожи интактны, периферические лимфатические узлы не увеличены. Клинический анализ крови: гемоглобин – 145 г/л, эритроциты – 4.72×10^{12} /л, лейкоциты – 6.6×10^9 /л, гематокрит – 0.424, тромбоциты – 176×10^9 /л, нейтрофилы – 58.1%, лимфоциты – 21.6%, моноциты – 14.7%, эозинофилы – 5.1%, базофилы – 0.5%, СОЭ – 17 мм/ч.



Рис. 6. Геморрагические элементы в очагах склерозирующего лишена

Исследование системы гемостаза: протромбин по Квику – 83%, протромбиновое время – 13.3 с, МНО – 1.17%, АЧТВ-SP – 34.6 с, отношение АЧТВ к нормированной плазме – 1.1%, фибриноген по Клаусу – 4.94 г/л, тромбиновое время – 20.7 с. Кровь на антитела к ВИЧ, сифилису, гепатитам В и С – отрицательно, РФ – отрицательно, СРБ – отрицательно, антитела к ДНК не обнаружены.

Рекомендации по лечению: исключить травматизацию – ношение мягкого и свободного нижнего белья, крем с мометазоном 0.1% два раза в сутки 15 дней, затем 10 дней один раз в сутки и далее два раза в неделю в течение месяца.

Повторный осмотр осуществлен через три недели – на фоне терапии геморрагии значительно регрессировали, сохраняются очаги атрофии кожи белесоватого цвета на головке полового члена (рис. 7).

Обсуждение

Склероатрофический лишень, протекающий с поражением генитальной области, рассматривается как дерматоз, оказывающий



Рис. 7. Динамика кожного процесса через месяц терапии

значительное влияние на качество жизни пациентов, а также как дерматоз, имеющий риск малигнизации [5, 6]. Трудности диагностики могут быть обусловлены как множеством клинических форм, так и сложностью трактовки клинических проявлений на коже генитальной области, что связано с естественным анатомическим многообразием вариантов нормального строения кожи этой области. Опубликованы лишь единичные работы, посвященные описанию геморрагической формы ГСАЛ. Представленные нами клинические случаи демонстрируют трудности клинической диагностики ГСАЛ. В приведенных наблюдениях геморрагические очаги настолько обширны, что не позволяют увидеть типичные для данного заболевания участки атрофии кожи. Элементы геморрагического характера скорее могут быть расценены как следствие травматизации, например при сексуальном контакте/насилии или при возможном травматичном проведении медицинских манипуляций (как во втором наблюдении – пациенту выполнялась катетеризация мочевого пузыря), чем как одна из форм склероатрофического лишена. Хотя справедливо было бы отметить, что появление геморрагической формы ГСАЛ чаще является следствием механического воздействия на истонченную кожу в очагах заболевания, в результате чего и возникает подкожное кровоизлияние, а также вследствие влияния нескольких факторов: при-

ма антикоагулянтов и НПВС, влияющих на свертывающую систему крови, и вследствие возможной механической травмы (клинический случай 2).

Приведенные наблюдения также демонстрируют отсутствие буллезных высыпаний, что позволяет согласиться с мнением авторов, выделяющих геморрагическую и буллезную формы как две самостоятельные формы, а появление полостных элементов наряду с геморрагическими выделить в буллезно-геморрагическую форму заболевания. Появление буллезных высыпаний в очагах ГСАЛ обусловлено как активностью аутоиммунного процесса, так и истончением кожи вследствие развития патогистологических изменений кожи в виде атрофии и может протекать без геморрагического компонента, что мы неоднократно наблюдали, в других же случаях возможно появление буллезно-геморрагических элементов. Анамнестические данные, а также тщательное исследование кожи генитальной области (с акцентом на периферическую область геморрагических элементов) позволят специалисту предположить геморрагическую форму ГСАЛ. Указание на прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, также может быть полезным в формировании представления о причинах геморрагического характера изменений кожи. В наших наблюдениях мы не выявили какой-либо патологии системы крови как фактора, влияющего на возникновение этой редкой формы ГСАЛ, но окончательный вывод можно сделать только при анализе большего числа клинических наблюдений. По нашему мнению, исследование системы гемостаза необходимо проводить всем пациентам с геморрагической формой ГСАЛ. В нашем наблюдении также не нашло подтверждения предположение о наличии у пациентки антифосфолипидного синдрома, который, как известно, может сопровождаться геморрагическими проявлениями на коже.

Заключение

Подробный сбор анамнеза, указание на предшествующие изменения кожи в области гениталий, а также внимательное

изучение поражения кожи позволят диагностировать или заподозрить геморрагическую форму ГСАЛ и назначить правильное лечение. Во всех наблюдаемых случаях положительный результат был достигнут только вследствие наружного применения топических глюкокортикостероидов, а также соблюдения общих рекомендаций, заключающихся в щадящем уходе за пораженной кожей.

Литература

1. Khatib J. et al. Hemorrhagic bullous lichen sclerosus: a case report // *Am J Case Rep.* – 2020. – V. 21. – P. e919353.
2. Торшина И.Е. и др. Случай локализованной буллезно-геморрагической формы склероатрофического лишена // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2012. – Т. 10. – № 5. – С. 38–41. [Torshina I.E. et al. A case of localized bullous-hemorrhagic form of lichen sclerosus // *Clinical dermatology and venereology.* – 2012. – V. 10. – № 5. – P. 38–41. In Russian].
3. Зароченцева Н.В. и др. Склероатрофический лишень вульвы: современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2018. – Т. 18. – № 6. [Zarochentseva N.V. et al. Lichen sclerosus et atrophicus: modern view on the problem // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* – 2018. – V. 18. – № 6. In Russian].
4. Lewis F.M. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018 // *Br J Dermatol.* – 2018. – V. 178. – № 4. – P. 839–853.
5. Halonen P. et al. Lichen sclerosus and risk of cancer // *Int J Cancer.* – 2017. – V. 140. – № 9. – P. 1998–2002.
6. Солопова А.Г. и др. Психоэмоциональный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 203–210. [Solopova A.G. et al. Psychoemotional portrait of patients with sclerosing lichen of the vulva // *Obstetrics, gynecology and reproduction.* – 2020. – V. 14. – № 2. – P. 203–210. In Russian].

РЕДКОЕ ПОЗДНЕЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ АППЕНДЕКТОМИИ

С.А. Ахматов¹, М.Ж. Алиев^{2,3*}, К.Т. Туратбекова¹, Б.С. Ниязов², Максут уулу Э.¹

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

² Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Городская клиническая больница № 1, Бишкек, Кыргызская Республика

A RARE AND LATE COMPLICATION AFTER APPENDECTOMY

S.A. Akhmatov¹, M.Zh. Aliev^{2,3*}, K.T. Turatbekova¹, B.S. Niazov², Maksut uulu E.¹

¹ Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ City Clinical Hospital No 1, Bishkek, Kyrgyz Republic

* E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Аннотация

Острый аппендицит – одно из распространенных заболеваний брюшной полости. Несмотря на разработку техники аппендэктомии, частота ранних и поздних послеоперационных осложнений колеблется от 2 до 14%. К очень редким поздним осложнениям относится культит, развивающийся после оставления длинной культы червеобразного отростка, чаще при лигатурном методе обработки культы со сложной диагностикой.

Представлено клиническое наблюдение 16-летней пациентки, у которой после аппендэктомии наблюдались признаки аппендицита. Выполнены рентгенологическое, компьютерно-томографическое исследования, по результатам которых обнаружен культит. Проведена операция: лапаротомия, удаление оставшейся культы, санация и дренирование брюшной полости, а для предотвращения воспалительных осложнений региональная лимфостимуляция. С учетом трудностей в постановке клинического диагноза и сложностей дифференциальной диагностики после аппендэктомии приводим наше клиническое наблюдение.

Ключевые слова: острый аппендицит, оперативное лечение, осложнения, культит, диагностика.

Abstract

Acute appendicitis is one of the most common diseases of the abdominal cavity. Despite of the variety of techniques for appendectomy, the incidence of postoperative complications ranges from 2 to 14%. These complications can be early and late. Cultitis is a very rare late complication which develops if the stump, left after appendectomy, is long. Moreover, it may occur if the ligature is used for stump suturing; plus difficult diagnostics. The article presents a clinical observation of a 16-year-old patient who, after appendectomy, developed signs of appendicitis. X-ray, computed tomography were used to examine the patient; stump pathology was found.

The patient had laparotomy; the left part of the stump was removed; sanitation and drainage of the abdominal cavity were done. In addition, regional lymphostimulation to prevent inflammatory complications was done too. We present our observation because clinical and differential diagnostics after appendectomy is far from being easy.

Key words: acute appendicitis, surgical treatment, complications, stump, diagnostics.

Ссылка для цитирования: Ахматов С.А., Алиев М.Ж., Туратбекова К.Т., Ниязов Б.С., Максут уулу Э. Редкое позднее осложнение после аппендэктомии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 120–124

Аппендэктомия является одной из наиболее часто выполняемых хирургических процедур по всему миру. После этой операции могут возникать ранние (раневая инфекция, внутрибрюшные абсцессы, послеоперационный парез кишечника) и поздние осложнения (инфильтрат, послеоперационная грыжа, лигатурный свищ, невриномы рубцов, келоидные рубцы, культит, спаечная кишечная непроходимость) [1–3].

К поздним послеоперационным относятся осложнения, возникающие позже двухнедельного срока после хирургического лечения. Аппендицит культы относится к очень редким осложнениям аппендэктомии, которое развивается после оставления длинной культы червеобразного отростка, чаще при сложности операции из-за воспалительного процесса слепой кишки, после лигатурного метода обработки культы [3–6]. Воспаление культы червеобразного отростка в отдаленные сроки после операции является довольно редким осложнением [2, 3, 7, 8]. Под культитом понимают продолжение или рецидивирование воспаления в оставленной части червеобразного отростка.

Впервые о возможности гнойного воспаления в оставшейся культе червеобразного отростка сообщил Harte (1898) (цит. по работе И.М. Матяшина) [3]: у двух больных после аппендэктомии возникли боли, причиной которых было воспаление оставшейся культы. Затем появились новые публикации о поздних осложнениях после аппендэктомии (Korte, 1901; П.И. Дьяконов, 1902; Noetzel, 1905; Treves, 1905; цит. по работе И.М. Матяшина) [3]. Поздние осложнения подробно описал T. Rose [4] в 1945 г., и к данному времени в литературе описан всего 61 случай этого осложнения, а в период с 1963 по 1970 г. опубликовано всего два случая [2, 3]. Авторы утверждают, что аппендицит культы из-за сложности диагностики в большинстве случаев остается нераспознанным [5, 6].

При возникновении клинических симптомов аппендицита у больных с ранее выполненной аппендэктомией наиболее часто предполагают правосторонний дивертикулит, спаечную болезнь или воспаление придатков матки (у женщин). Чаще назначают

противовоспалительную терапию и обезболивающие препараты, которые временно купируют болевой синдром [5–7].

Признаки культита могут возникать в различные сроки после операции (от нескольких дней до 40 и более лет) [5, 8]. Фактором риска осложнения считается оставление культы длиной более 5 мм. По данным A. Mangi и соавт. [8], длина культы при повторных операциях составляла от 5 до 65 мм.

По данным авторов [9], причиной возникновения осложнения является перевязка кетгутом и шелком как при лигатурной обработке культы, так и при погружении в кисет, а также оставление лимфоидной ткани отростка [3, 10], в других работах [3, 11] показано, что существенного значения не имеют ни качество лигатурного материала, ни способы обработки культы.

В большинстве случаев течение этой патологии хроническое, с частыми обострениями болей в правой подвздошной области [12–14], а также нередко может проявляться резкой болью в правой подвздошной области, симптомами раздражения брюшины, температурной реакцией, лейкоцитозом [1, 2, 10, 14].

Трудности в диагностике возникают в связи с наличием послеоперационного рубца в правой подвздошной области у пациента и выписки из истории болезни о произведенной аппендэктомии.

Основным методом диагностики является компьютерная томография (КТ), позволяющая установить наличие культы и выявить воспалительные изменения в ней и окружающих тканях, а также рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6, 7, 12, 13].

Причинами этого редкого осложнения могут быть несовершенство методик обработки культы и наличие длительного воспалительного процесса, который остается очагом воспаления в брюшной полости. Профилактика заключается в совершенствовании методики оперативного лечения аппендицита и по возможности полном удалении отростка.

Цель — представить редкий случай возникновения культита после аппендэктомии

и сложности диагностики, а также обратить внимание хирургов на повторное развитие клиники аппендицита после аппендэктомии, которое обусловлено культитом.

Клиническое наблюдение

Больная У., 16 лет, госпитализирована в хирургическое отделение городской клинической больницы № 1 г. Бишкека 17.12.2021 с жалобами на тупые боли в правой подвздошной области, периодически появляющиеся тошноту, рвоту, сухость во рту и слабость. Со слов больной и родителей, три года назад ей была произведена аппендэктомия и дренирование брюшной полости (по поводу деструктивного аппендицита) в районной территориальной больнице. После операции выписана на шестые сутки, но на 16-е сутки появились боли, как до операции. Обращалась за медицинской помощью по месту проживания, назначали противовоспалительные и обезболивающие средства, которые дали временный эффект. Боли, диспепсические явления и субфебрильная температура до 37 °С по вечерам повторялись многократно.

Была направлена на консультацию в Национальный центр охраны материнства и детства г. Бишкека, консультирована детским хирургом, гастроэнтерологом. После обследования выставлен диагноз «спаечная болезнь брюшной полости» и назначено лечение, в результате которого улучшения состояния не наступило.

Больная обратилась в нашу клинику и была госпитализирована. При поступлении состояние больной средней тяжести, беспокойна, кожные покровы бледные, АД 100/60 мм рт. ст., пульс 88 уд/мин. При пальпации живот мягкий, обычной конфигурации, болезненный в правой подвздошной области, где определяется послеоперационный окрепший рубец размером 0.3 × 6.5 см, при перкуссии – обычный перкуторный звук, аускультативно выслушивается периодическая перистальтика кишечника. Предварительный диагноз: «спаечная кишечная непроходимость».

В отделении выполнены обзорная рентгенография грудной клетки и рентгеноскопия ЖКТ с водорастворимым контрастированием (рис. 1). По результатам исследова-



Рис. 1. Рентгенологическое исследование кишечника спустя 24 часа с момента госпитализации

ния в проекции слепого отдела кишечника определяется расширенный червеобразный отросток с уровнем жидкости (гаустры и рельеф толстого кишечника от слепой до прямой кишки сохранены). Заключение: аппендицит?

По результатам УЗИ печени, почек и поджелудочной железы патологии не выявлено, в правой подвздошной области – незначительное количество жидкости. Общий и биохимический анализ крови: гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты – 9.4×10^9 /л, СОЭ – 20 мм/ч, билирубин – 12.9 мкмоль/л, мочевины – 3.7 ммоль/л, протромбиновый индекс – 86%. Кал на яйца гельминтов – результат отрицательный.

С учетом анамнеза, рентгенологического заключения, непрекращающихся болей в животе больной была выполнена КТ органов брюшной полости (рис. 2). В зоне диагностического интереса купола слепой кишки визуализированы деформированная, неправильной формы с неоднородными сигнальными характеристиками структура культи отростка размером 26.0 × 16.0 мм

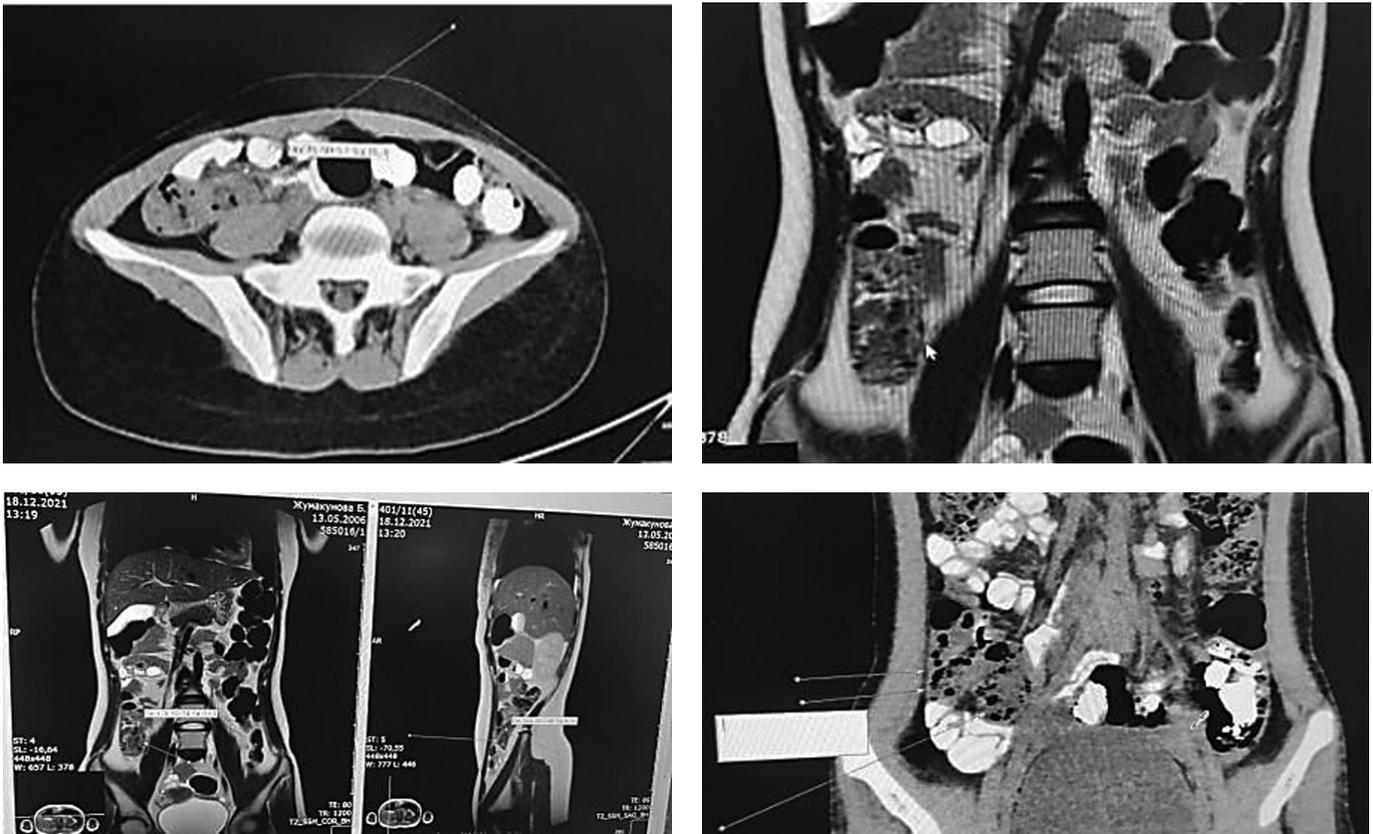


Рис. 2. КТ органов брюшной полости

и лимфатический узел размером 16.5×8 мм, без признаков инфильтративных изменений. В подвздошной области и полости малого таза определяется выпот. Заключение: КТ-данные за состояние после аппендэктомии, признаки опухления культи червеобразного отростка, без признаков инфильтративных изменений подлежащей клетчатки.

Под общей анестезией 21.12.2021 выполнена нижнесрединная лапаротомия, при ревизии петли тонкого и толстого кишечника без патологических образований, в подвздошной области и малом тазу незначительное количество серозной жидкости. Большой сальник припаян к париетальному листку брюшины в правой подвздошной области в виде тяжа, который тупым и острым путем разъединен. В слепой кишке, где ранее располагался червеобразный отросток, имеется образование размером 2.5×1.2 см, умеренно подвижное, плотноэластичной консистенции. Вокруг образования – рыхлые спайки. Ситуация оценена как опухление культи, и по общепринятому методу аппендэктомии удалена оставшаяся часть червеобраз-

ного отростка, культя обработана спиртом и погружена в кисетный шов, укрепленный Z-образным швом. Малый таз дренирован микроиригатором.

С целью профилактики послеоперационных осложнений в брыжейку подвздошного отдела тонкого кишечника ввели антибиотико-лимфотропную смесь, которая состояла из цефазолина 1 г + гепарина 70 МЕ на кг веса + прозерина 2 мл + лидазы 8–12 ед. на 0.5%-ном растворе новокаина 10–15 мл.

Макропрепарат: культя червеобразного отростка размером 2.5×1.2 см с напряженной и утолщенной стенкой, плотноэластичной консистенции, сосуды инъецированы на всем протяжении, при разрезе в просвете культи – каловый камень до 0.3 см и густая слизистая масса.

После операции состояние больной удовлетворительное, получала антибиотики и инфузионную терапию. Через 4 часа после операции активизирована, на вторые сутки начато дозированное энтеральное питание. Течение послеоперационного периода – без осложнений. Газы отошли на вторые сутки,

стул появился на третьи сутки. Состояние постепенно улучшалось, и на пятые сутки пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Явилась на контрольное обследование через 25 дней, жалоб не предъявляла, состояние было оценено как удовлетворительное.

Наше наблюдение подтверждает сложности диагностики воспаления культи червеобразного отростка в связи с наличием послеоперационного рубца в правой подвздошной области, выписки из истории болезни и указанием пациентки о произведенной ранее аппендэктомии.

Заключение

Если после аппендэктомии возникают признаки аппендицита и после консервативного лечения улучшения в динамике не отмечено, необходимо детальное обследование органов брюшной полости с обязательной КТ. При выявлении такого редкого осложнения, как культит, оправдана операция – удаление оставленной и воспаленной культи червеобразного отростка.

Литература

1. Сажин А.В. и др. Аппендицит культи отростка, осложненный анаэробным перитонитом и забрюшинной флегмоной // *Эндоскопическая хирургия*. – 2015. – Т. 21. – № 6. – С. 69–71. [Sazhin A.V. et al. Appendicitis of appendiceal stump complicated by anaerobic peritonitis and retroperitoneal phlegmon // *Endoscopic Surgery*. – 2015. – V. 21. – № 6. – P. 69–71. In Russian].
2. Ефременко А.Д. и др. Случай воспаления культи червеобразного отростка у девочки 15 лет после перенесенной ранее лапароскопической аппендэктомии // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2018. – Т. 1. – № 2. – С. 151–152. [Efremenko A.D. et al. The case of bowel stump inflammation in a 15-year-old girl after a previous laparoscopic appendectomy // *Kremlin Medicine Journal*. – 2018. – V. 1. – № 2. – P. 151–152. In Russian].
3. Матяшин И.М. и др. Осложнения аппендэктомии. – Киев. – 1974. – С. 43. [Matyashin I.M. et al. Complications of appendectomy. – Kiev. – 1974. – P. 43. In Russian].
4. Rose T. Recurrent appendiceal abscess // *Med J Aust*. – 1945. – V. 1. – № 26. – P. 659–662.
5. Papi S. et al. Stump appendicitis: a rare and unusual complication after appendectomy. Case report and review of the literature // *Ann Ital Chir*. – 2014. – V. 85. – (ePub). – P. S2239253X14022270.
6. Rios R.E. et al. Recurrent (stump) appendicitis: a case series // *Am J Emerg Med*. – 2015. – V. 33. – № 3. – P. 480.e1–2.
7. Subramanian A. et al. A 60-year literature review of stump appendicitis: the need for a critical view // *Am J Surg*. – 2012. – V. 203. – № 4. – P. 503–507.
8. Mangi A.A. et al. Stump appendicitis // *Am Surg*. – 2000. – V. 66. – № 8. – P. 739–741.
9. Лукомский Г.И. Воспаление культи червеобразного отростка как позднее осложнение после аппендэктомии // *Казанский медицинский журнал*. – 1960. – № 1. – С. 33–37. [Lukomskii G.I. Inflammation of the appendix stump as a late complication after appendectomy // *Kazan Medical Journal*. – 1960. – № 1. – P. 33–37. In Russian].
10. Truty M.J. et al. Appendicitis after appendectomy // *Arch Surg*. – 2008. – V. 143. – № 4. – P. 413–415.
11. Дьяконов П.И. По поводу заболеваний слепой кишки у лиц с удаленным червеобразным отростком // *Хирургия*. – 1902. – Т. 11. – № 66. – С. 787–796. [D'yakonov P.I. Regarding diseases of the caecum in persons with a removed appendix // *Surgery*. – 1902. – V. 11. – № 66. – P. 787–796. In Russian].
12. Roberts K.E. et al. Stump appendicitis: a surgeon's dilemma // *JSLS*. – 2011. – V. 15. – № 3. – P. 373–378.
13. Hendahewa R. et al. The dilemma of stump appendicitis – a case report and literature review // *Int J Surg Case Rep*. – 2015. – V. 14. – P. 101–103.
14. Hadrich Z. et al. Stump appendicitis, a rare but serious complication of appendectomy: a case report // *Clin Case Rep*. – 2021. – V. 9. – № 9. – P. e04871.

ПСИХОЛОГ В КРАСНОЙ ЗОНЕ: ОПЫТ РАБОТЫ С БОЛЬНЫМИ COVID-19

Г.А. Ткаченко

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента РФ, Москва

A PSYCHOLOGIST IN THE RED ZONE: WORK WITH COVID-19 PATIENTS

G.A. Tkachenko

Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: mitg71@mail.ru

Аннотация

Госпитализация в инфекционную больницу вызывает сильнейший стресс у пациента, в результате чего происходит нарушение взаимодействия когнитивных и аффективных процессов. Психологическая работа с пациентом должна начинаться с проработки переживаемых негативных эмоций сразу же после оказания необходимой медицинской помощи. Важно выяснить у пациента его личные представления о заболевании, лечении, прогнозе, помочь больному отрегулировать эмоции, принять болезнь и мотивировать его на выздоровление, при этом взяв на себя активную роль в этом процессе. Осознание и проговаривание страхов с последующей проработкой негативного опыта способствуют интеграции травмы и более быстрой компенсации психического состояния. В качестве немедикаментозной терапии рекомендуются когнитивно-поведенческая психотерапия и прогрессивная мышечная релаксация.

Ключевые слова: COVID-19, стресс, психические реакции, психологическая помощь.

Abstract

Hospitalization of infectious patients due to the deterioration of their condition is an extremely stressful factor for them. As a result, interaction of cognitive and affective processes is impaired. A psychological support should start immediately after the required medical treatment is performed. It should start from the analysis of negative emotions experienced by patients. It is important to ask them about their personal opinion on the disease, treatment and prognosis, and to help them to regulate their emotions, to accept the disease and to motivate recovery. The psychologist should take an active part in this process. Understanding and speaking through the fears with further analysis of negative experience will support psychological trauma integration and quicker mental improvement. Cognitive behavioral psychotherapy and progressive muscle relaxation are recommended as non-drug therapy.

Key word: COVID-19, stress, mental reactions, psychological support.

Ссылка для цитирования: Ткаченко Г.А. Психолог в красной зоне: опыт работы с больными COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 2: 125–129

COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) – новая вирусная инфекция, которая, кроме определенных медицинских особенностей, отличается социально-психологическими последствиями, носящими исключительно негативный характер. Угроза жизни и здоровью всегда является психотравмирующей ситуацией для человека, и поэтому можно говорить, что все больные COVID-19 переживают психологическую травму, следовательно, имеют высокий риск развития посттравматического стрессового расстройства и других расстройств адаптации [1]. Высокая распространенность и летальность заболевания, значимые изменения социальной жизни, неуверенность и неопределенность в будущем, снижение материального благополучия – дополнительные стрессоры, с которыми может столкнуться каждый.

Кризис, связанный с тяжелым заболеванием, актуализирует все предыдущие психологические травмы человека, а в случае имеющихся психических нарушений вызывает их обострение [2]. Преобладание отрицательных эмоций затрудняет преодоление кризиса. У большинства же людей сформировались именно отрицательные эмоциональные реакции, которые могут приводить к развитию психических расстройств в виде затяжных тревожных расстройств, депрессий, невротических нарушений и личностных деформаций. Специалисты американской ассоциации Mental Health America отметили, что за первые полгода пандемии произошел колоссальный рост обращений в связи с тревожными и депрессивными расстройствами – более чем на 400% по сравнению с предыдущими периодами [3]. По данным ряда авторов, уже сейчас отмечается повышение количества случаев расстройства адаптации, включая паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушение сна, зависимости и т.д. [4–6].

Любая болезнь меняет психический облик человека, но особенно резкой является реакция на серьезное или опасное заболевание. Она лишает человека работоспособности, вызывает дополнительные физические страдания и тревожное ожидание.

Термином «реакция» обозначают последовательность связанных между собой событий с момента постановки диагноза до госпитали-

зации, лечения, выписки, выздоровления или летального исхода [7].

Несмотря на множество индивидуальных особенностей, существуют общие типы реагирования на известие о диагнозе тяжелого заболевания в зависимости от психического состояния пациентов.

В настоящее время клинико-экономических стандартов по лечению коронавирусной инфекции в работе психологов не предусмотрено. Несмотря на это, многие руководители медучреждений приняли решение подключить опытных специалистов для оказания психологической помощи больным с COVID-19. Изначально психологи работали дистанционно, но постепенно стали активными сотрудниками красной зоны.

Психические реакции на заболевание COVID-19 различны и могут включать неадекватное поведение, эмоциональный дистресс, реакции тревоги, страха, депрессии, поведение избегания и др. [5].

К психическим реакциям часто присоединяются физические симптомы: сильное сердцебиение, перепады артериального давления, бессонница, которые в дальнейшем могут перейти в психические расстройства [8].

Психическая и/или соматическая реакция на стресс вполне естественна, то есть ее проявление не стоит всегда рассматривать как патологию. Определенный уровень стресса способствует повышению адаптационных возможностей организма в дальнейшем [9]. Осознание и проговаривание своих страхов с последующей проработкой негативного опыта способствуют интеграции травмы и более быстрой компенсации психического состояния [10]. Именно это и есть основная цель работы психолога в красной зоне с больными COVID-19.

Несмотря на все предостережения, многие считают, что именно они не заболеют коронавирусной инфекцией или заболевание пройдет исключительно в легкой форме, поэтому резкое ухудшение состояния и последующая госпитализация в инфекционную больницу часто бывают неожиданными. Это вызывает сильнейший стресс, в результате чего происходит нарушение взаимодействия когнитивных и аффективных процессов. В психологической концепции стресса – когнитивной теории Р. Лазаруса – показана ведущая роль когнитивно-аффективных

механизмов в субъективной оценке ситуации человеком. Она оценивается как стрессогенная на основе соотнесения воспринимаемого человеком смысла происходящего с доступными ресурсами совладания с затруднениями в эмоционально окрашенной форме («угроза», «потеря», «вызов»), что приводит к актуализации различных видов копинг-стратегий [11].

В связи с этим психологическая работа с больным должна начинаться с проработки переживаемых негативных эмоций на этапе госпитализации сразу же после оказания необходимой медицинской помощи. Психологу важно выяснить у пациента его личные представления о заболевании, лечении, прогнозе, помочь больному отрегулировать его отрицательные эмоции, принять болезнь и мотивировать на лечение, выздоровление, при этом взяв на себя активную роль в этом процессе.

Сложность работы психолога заключается не только в тяжести болезни, но и в измененных условиях работы: психолог обычно работает лицом к лицу с человеком, устанавливая телесный контакт, подстраиваясь под его позу, отражая его мимику, жесты. Но в условиях коронавирусной инфекции общение и взаимодействие с больным совершенно иные: в средствах индивидуальной защиты, в палатах, где находятся другие пациенты, часто с больными, которые не могут встать или присесть. Но больные, как правило, даже в таких условиях охотно идут на контакт и используют предоставленную возможность, чтобы справиться со своими страхами и тревогой.

Тяжелое состояние и отсутствие гарантии излечения вызывают у пациента сильный стресс, который может оказать негативное воздействие на психику. В этой ситуации практически все больные испытывают тревогу, страх, депрессию. Особенно высокий уровень депрессии, как показывает наш собственный опыт, отмечается у больных, которые переживают за своих родных, тоже инфицированных, но находящихся в другой больнице или в реанимации. Человек испытывает тяжелые чувства, связанные с потенциальным риском для своей жизни и жизни близких. Задача психолога на этом этапе — помочь больному выговориться, вербализировать свой страх, свои эмоции.

По нашему опыту, наиболее частыми запросами на консультациях психолога являются

именно переживания, связанные с собственным здоровьем и здоровьем родных (91%), переживание горя и утраты (7%). Наибольшее количество больных, консультируемых нами в красной зоне, — люди старше 60 лет (42%); наименьшее — до 30 лет (5%), что соответствует общим возрастным показателям госпитализированных больных.

У пациентов с диагностированным COVID-19, помимо прочего, отмечается повышение риска суицида [12]. Причинами повышения риска самоубийства являются: обострение психических нарушений, риск потери работы с последующими финансовыми трудностями, ограничение социальной активности, обострение внутрисемейных проблем, нагнетаемая СМИ тревожная информация и др. Поэтому важным компонентом психологической помощи больным COVID-19 является своевременное информирование пациентов. Любую информацию, безусловно, необходимо предварительно обсудить с лечащими врачами.

Важный момент в непосредственном общении с больным — это объяснение, что его подавленное психологическое состояние является нормой при данном заболевании, потому что поведение и психологическое состояние зависят от физического самочувствия человека. Важно рассказать больному о том, что настроение будет становиться лучше по мере того, как его состояние будет улучшаться, попросить вспомнить его о том, как он раньше болел и какое настроение у него при этом было, предложить проанализировать динамику его самочувствия: как меняются температура, дыхание, одышка, аппетит. Фиксировать его внимание именно на положительных моментах и обязательно мотивировать на постепенное повышение физической активности, занятия гимнастикой.

Накоплен первый положительный опыт проведения онлайн-психотерапии для лечения депрессии и тревожных расстройств во время эпидемии COVID-19 в Китае, Южной Корее и США с применением когнитивно-поведенческой психотерапии [13–15].

Главная задача когнитивной терапии — научить пациента овладению следующими навыками: отслеживать негативные автоматические мысли; выявлять и изменять дезорганизирующие мысли относительно болезни, лечения, убеждения,

ведущие к искажению жизненного опыта, что поможет скорректировать когнитивные ошибки и изменить дисфункциональное поведение во время лечения [16].

Наиболее эффективной считается когнитивно-поведенческая терапия с применением нарративного и экспозиционного подходов. Терапия должна быть направлена на принятие пандемии COVID-19 и ее последствий как данности, десенсибилизацию и переработку психотравмы, формирование перспектив будущего, новых паттернов поведения [17].

В некоторых исследованиях рекомендуется использовать прогрессивную мышечную релаксацию (ПМР) как эффективный способ коррекции инсомнии и тревоги у больных COVID-19 [18, 19].

ПМР — это психотерапевтическая техника, которая помогает запустить процесс постепенного последовательного расслабления мышц. Начало научной разработки приемов формирования релаксации связано с именем чикагского врача Э. Джекобсона, установившего, что при отрицательных эмоциональных реакциях всегда выявляется напряжение скелетной мускулатуры.

По мнению Джекобсона, с помощью снятия посредством произвольного самовнушения напряженности определенной группы мышц можно избирательно влиять на отрицательные эмоции [20]. Принцип данного метода состоит в том, что произвольное расслабление мускулатуры сопровождается снижением нервно-эмоционального напряжения, то есть снимает стресс.

В соответствии с этим им была создана специальная система упражнений — техника прогрессивной, или активной нервно-мышечной, релаксации, представляющая собой курс систематической тренировки по расслаблению различных групп мышц.

ПМР в настоящее время широко используется в психотерапии. Исследования показали, что прогрессивная тренировка по расслаблению мышц путем систематического использования напряжения и расслабления мышц эффективна для снижения мышечного напряжения, обеспечения умственного расслабления, повышения толерантности к физическим нагрузкам, функциональных возможностей и качества жизни пациентов [21]. Кроме того, некоторые исследования показали, что тренировки по расслаблению мышц могут улучшить сон [22].

Наиболее подходящая группа пациентов для занятий ПМР — больные с диагнозом COVID-19, обладающие минимальной способностью к общению и пониманию, способные пройти обучение в соответствии с устным руководством психолога.

В некоторых исследованиях описаны и другие психотерапевтические направления, рекомендованные для работы с больными COVID-19, например медитативные техники на основе осознанности [23]. Однако, на наш взгляд, они менее подходят пациентам, испытывающим высокий уровень тревоги, которым очень сложно сконцентрироваться. Кроме того, для выполнения таких техник требуются специальная подготовка и обучение под руководством специалиста.

Таким образом, заболевание COVID-19 и госпитализация в инфекционную больницу являются стрессом, вызывающим нарушение психической деятельности. Основная задача психолога, работающего в красной зоне, — помочь пациенту осознать и проговорить его страхи, что способствует более быстрой компенсации психического состояния. В качестве немедикаментозной терапии рекомендуется использовать когнитивно-поведенческую психотерапию и ПМР. Когнитивно-поведенческая психотерапия способствует принятию заболевания и его последствий как данности, переработке травмы с дальнейшим формированием новых рациональных паттернов поведения. ПМР помогает снизить нервно-эмоциональное напряжение и тревогу, скорректировать сон.

Литература

1. Ткаченко Г.А. Психологическая коррекция кризисного состояния личности женщин, страдающих раком молочной железы // Сибирский психологический журнал. — 2008. — № 30. — С. 97–101. [Tkachenko G.A. Psychological improvement of the crisis state of health women as personality who suffer from breast cancer // Siberian journal of psychology. — 2008. — № 30. — P. 97–101. In Russian].
2. Самушия М.А. и др. Проблемы психоэмоционального благополучия медицинского персонала, работающего в условиях пандемии COVID-19 // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2020. — Т. 75. — № 5. — С. 426–433. [Samushiya M.A. et al. Problems of

- psycho-emotional well-being of medical personnel working in the context of the COVID-19 pandemic // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2020. – V. 75. – № 5. – P. 426–433. In Russian].*
3. World Health Organization. *Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak*. 2020. URL: <https://who.sprinklr.com/>.
 4. Самушия М.А. и др. Нейропсихические расстройства в период COVID-19 пандемии. Клиническая лекция. Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 1. – С. 72–81. [Samuchia M.A. et al. *Neuropsychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. A clinical lecture // Kremlin medicine journal. – 2021. – № 1. – P. 72–81. In Russian].*
 5. Talevi D. et al. *Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic // Riv Psichiatr. – 2020. – V. 55. – № 3. – P. 137–144.*
 6. Самушия М.А. и др. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 4–2. – С. 49–54. [Samuchia M.A. et al. *COVID-19 effect on mental health and sleep disorders // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – V. 1. – № 4–2. – P. 49–54. In Russian].*
 7. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. – СПб.: Речь. – 2007. – С. 162. [Gnezdilov A.V. *Psychology and psychotherapy of toll. – SPb.: Rech. – 2007. – P. 162. In Russian].*
 8. Lai J. et al. *Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // JAMA Network Open. – 2020. – V. 3. – P. e203976–203976.*
 9. Brady F. et al. *Early in-session predictors of response to trauma-focused cognitive therapy for posttraumatic stress disorder // Behav Res Ther. – 2015. – № 75. – P. 40–47.*
 10. Mathew A.R. et al. *Post-traumatic stress disorder symptoms, underlying affective vulnerabilities, and smoking for affect regulation // Am J Addict. – 2015. – № 24 (1). – P. 39–46.*
 11. Рассказова Е.И. и др. Разработка русскоязычной версии опросника когнитивной регуляции эмоций // Вестник психологии. Серия 14. Психология. – 2011. – № 4. – С. 161–179. [Rasskazova E.I. et al. *Development of the Russian version of the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire // Moscow university bulletin. S. 14. Psychology. – 2011. – № 4. – P. 161–179. In Russian].*
 12. Courtet P. et al. *Keep socially (but not physically) connected and carry on: preventing suicide in the age of COVID-19 // J Clin Psychiatry. – 2020. – № 81 (3). – P. 20com13370.*
 13. Duan L. et al. *Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic // Lancet Psychiatry. – 2020. – № 7 (4). – P. 300–302.*
 14. Liu S. et al. *Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak // Lancet Psychiatry. – 2020. – № 7 (4). – P. 17–18.*
 15. Бек Д.С. Когнитивная терапия: полное руководство. – М.: ООО «И.Д. Вильямс». – 2006. – С. 400. [Beck J.S. *Cognitive Therapy: Basics and Beyond. – M.: ООО I.D. Vilyams. – 2006. – P. 400. In Russian].*
 16. Zhou X. *Psychological crisis interventions in Sichuan Province during the 2019 novel coronavirus outbreak // Psychiatry Res. – 2020. – V. 286. – P. 112895.*
 17. Соловьева Н.В. и др. «Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19 // РМЖ. – 2020. – № 9. – С. 18–22. [Solovieva N.V. et al. *«Coronavirus syndrome»: prevention of psychotrauma caused by COVID-19 // RMJ. – 2020. – № 9. – P. 18–22. In Russian].*
 18. Liu K. et al. *Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19 // Complement Ther Clin Pract. – 2020. – № 39. – P. 101132.*
 19. Нельсон-Джоунс Р. Теория и практика консультирования. – СПб.: Питер. – 2000. – С. 464. [Nelson-Jouns R. *Theory and practice of counseling. – SPb.: Piter. – 2000. – P. 464. In Russian].*
 20. Xiao C. et al. *Effects of progressive muscle relaxation training on negative emotions and sleep quality in COVID-19 patients: a clinical observational study // Medicine (Baltimore). – 2020. – № 99 (47). – P. e23185.*
 21. Aksu N.T. et al. *Effects of progressive muscle relaxation training on sleep and quality of life in patients with pulmonary resection // Sleep Breath. – 2018. – № 22. – P. 695–702.*
 22. Chegeni P. et al. *The effect of progressive muscle relaxation on the management of fatigue and quality of sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled clinical trial // Complement Ther Clin Pract. – 2018. – № 31. – P. 64–70.*
 23. Behan C. *The benefits of meditation and mindfulness practices during times of crisis such as COVID-19 // Ir J Psychol Med. – 2020. – № 37 (4). – P. 256–258.*

ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

**А.Ю. Закурдаева¹, Г.В. Неудахин¹, О.Ю. Попов², В.В. Кузнецов⁴,
Л.И. Дежурный^{1*}, В.В. Бояринцев³**

¹ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ, Москва

² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Владивосток

THE FIRST AID IN MEDICAL INSTITUTIONS: PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE

**A.Y. Zakurdaeva¹, G.V. Neudakhin¹, O.Y. Popov², V.V. Kuznetsov⁴,
L.I. Dezhurny^{1*}, V.V. Boyarintsev³**

¹ Central Institute for Healthcare Management and Informatics, Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education, FMBA, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

* E-mail: dl6581111@gmail.com

Аннотация

В жизнеугрожающих ситуациях в соответствии с правилом «золотого часа» необходимо немедленно начинать оказание первой помощи. В медицинской организации, несмотря на компетенции медицинского персонала по оказанию медицинской помощи, в том числе в экстренной форме, это утверждение также не теряет своей актуальности. Авторы поднимают нормативные и практические проблемы оказания первой помощи в медицинской организации, анализируя положения охраны труда, профессиональных стандартов, законодательства в области гражданской обороны и иные правовые и локальные нормативные акты, регулирующие организацию оказания первой помощи в медицинской организации, а также рассматривают имеющиеся проблемы обучения медицинских работников оказанию первой помощи. Авторы дают практические рекомендации по организации обучения и оказания первой помощи в медицинской организации, а также предлагают внести изменения и дополнения в нормативно-правовые акты, регламентирующие данные вопросы.

Ключевые слова: первая помощь в медицинской организации, оказание первой помощи, охрана здоровья, медицинские работники, обучение оказанию первой помощи, компетенции медицинских работников, обязанности медицинских работников.

Abstract

In life-threatening situations, there is a rule that the emergency medical care and first aid must be provided within the «golden hour». This rule does not lose its relevance for medical institutions though they may have competent medical personnel working in the emergency medical care. The authors discuss normative and practical

problems of the first aid in medical institutions, analyze labor protection provisions, professional standards and other legal and local regulations on the first aid in medical institutions. Also, they analyze problems of training of medical personnel on the first medical aid. The article provides practical recommendations on trainings and on the first aid in medical organizations. There are some proposals on amending and supplementing regulations governing these issues.

Key words: first aid in medical institutions, first aid, health protection, medical workers, training in first aid, competence of medical workers, duties of medical workers.

Ссылка для цитирования: Закурдаева А.Ю., Неудахин Г.В., Попов О.Ю., Кузнецов В.В. Дежурный Л.И., Бояринцев В.В., Оказание первой помощи в медицинской организации: проблемы теории и практики. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 130–135

Согласно ст. 29 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организация охраны здоровья осуществляется в том числе путем «организации оказания первой помощи, всех видов медицинской помощи» [1]. Несмотря на то что в медицинской организации оказывается медицинская помощь, в том числе в экстренной форме, одновременно с этим там должна быть организована первая помощь в объеме, установленном приказом Минздравсоцразвития России от 04.05.2012 № 477н «Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечня мероприятий по оказанию первой помощи» [2].

Это обусловлено, во-первых, тем, что первая помощь является начальным звеном организации оказания помощи в экстренной ситуации: при возникновении жизнеугрожающего состояния любой сотрудник медицинской организации, в том числе и немедицинский персонал, может начать оказание первой помощи, не дожидаясь прибытия бригады неотложной помощи [3, 4]. Это актуально при внезапной остановке сердца, потере сознания, попадании инородного тела в верхние дыхательные пути и других состояниях, при которых необходима неотложная помощь. Во-вторых, порядок обучения первой помощи в медицинской организации предусмотрен действующим законодательством. В-третьих, оказание первой помощи медицинскими работниками предусмотрено некоторыми профессиональными стандартами. В статье подробно рассматривается каждый из вышеперечисленных тезисов с точки зрения нормативного регулирования и практической организации.

Результаты и обсуждение

При рассмотрении порядка обучения оказанию первой помощи в медицинской организации с позиции действующего законодательства необходимо отметить, что не все медицинские работники приходят в медицинскую организацию подготовленными к оказанию первой помощи. Согласно действующим федеральным государственным образовательным стандартам, наличие медицинского образования не предполагает автоматически их подготовку по оказанию первой помощи. В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» оказание первой помощи является отдельным видом охраны здоровья граждан, отличным от медицинской помощи [1]. Соответственно, умение оказывать первую помощь должно быть предусмотрено федеральными государственными образовательными стандартами (ФГОС) по медицинским специальностям как отдельная компетенция. Однако действующие ФГОС по клинической медицине (31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 31.05.03 «Стоматология», 31.05.04 «Остеопатия») и фундаментальной медицине (30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика», 30.05.03 «Медицинская кибернетика»), а также ФГОС 34.03.01 «Сестринское дело» не включают компетенцию по оказанию первой помощи.

При этом, согласно ст. 19 Федерального закона от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера», «граждане обязаны изучать ... приемы оказания первой помощи пострадавшим» [5]. Пункт 3 «Положения о подготовке граждан Российской Федерации, иностранных граждан и лиц без гражданства в области защиты от

чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» называет в числе основных задач подготовки населения в области защиты от чрезвычайных ситуаций «обучение приемам оказания первой помощи» [6]. Согласно пп. «в» п. 4 Положения, «подготовка населения в области защиты от чрезвычайных ситуаций предусматривает: для физических лиц, осваивающих ... образовательные программы высшего образования, – проведение занятий в учебное время по соответствующим программам ... учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности» [6].

В связи с вышеизложенным считаем необходимым включить в федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования по специальностям 34.03.01 «Сестринское дело», 30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика», 30.05.03 «Медицинская кибернетика», 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 31.05.03 «Стоматология», 31.05.04 «Остеопатия» компетенцию по оказанию первой помощи.

Обучение оказанию первой помощи на рабочем месте предусмотрено тремя нормативно-правовыми актами: Трудовым кодексом Российской Федерации [7], Федеральным законом от 12.02.1998 № 28-ФЗ «О гражданской обороне» [8] и Федеральным законом от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [5].

Так, в соответствии с Трудовым кодексом Российской Федерации (в редакции Федерального закона от 02.07.2021 № 311) [7] медицинская организация, как любой работодатель, обязана обеспечить: «обучение по оказанию первой помощи пострадавшим на производстве»; «недопущение работников к исполнению ими трудовых обязанностей без прохождения в установленном порядке ... обучения по оказанию первой помощи пострадавшим на производстве»; «принятие мер по оказанию первой помощи пострадавшим» (ст. 214). В данном контексте термин «оказание первой помощи пострадавшим на производстве» применительно к медицинской организации означает, что при несчастных случаях, перечень которых указан в ст. 227 Трудового кодекса Российской Федерации, произошедших в рабочее время с работниками медицинской организации, им должна быть немедленно оказана первая помощь (ст. 228 Трудового кодекса Российской Федерации [7]).

«Правила обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда», утвержденные постановлением Правительства Российской Федерации от 24.12.2021 № 2464 (вступают в силу 01.09.2022) [9], устанавливают, что все работники проходят подготовку по первой помощи в рамках инструктажей по охране труда. Дополнительно к подготовке в рамках инструктажей, перечень которых утвержден п. 33 «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9], проходят обучение по оказанию первой помощи в большем по сравнению с инструктажами по охране труда объеме с обязательной отработкой практических навыков в объеме не менее 50% от общего количества учебных часов следующие категории сотрудников:

- а) работники, на которых приказом работодателя возложены обязанности по проведению инструктажа по охране труда, включающего вопросы оказания первой помощи пострадавшим, до допуска их к проведению указанного инструктажа по охране труда;
- б) трудящиеся рабочих профессий;
- в) лица, обязанные оказывать первую помощь пострадавшим в соответствии с требованиями нормативных правовых актов;
- г) работники, к трудовым функциям которых отнесено управление автотранспортным средством;
- д) работники, к компетенциям которых нормативными правовыми актами по охране труда предъявляются требования уметь оказывать первую помощь пострадавшим;
- е) председатель (заместители председателя) и члены комиссий по проверке знания требований охраны труда по вопросам оказания первой помощи пострадавшим и лица, проводящие обучение по оказанию первой помощи пострадавшим, а также специалисты по охране труда и члены комитетов (комиссий) по охране труда;
- ж) иные работники по решению работодателя.

Таким образом, обучение первой помощи в соответствии с п. 33 «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9] должен пройти персонал медицинской организации, подпадающий под вышеперечисленные критерии: из числа медицинского персонала – фельдшер, санитар и младшая медицинская сестра по уходу. Такая обязанность воз-

никает в соответствии с пп. «в» «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9], так как данные медицинские работники обязаны оказывать первую помощь в соответствии с профессиональными стандартами (подробнее данный вопрос будет рассмотрен ниже). Это обучение должны пройти лица, сами обучающие в медицинской организации оказанию первой помощи и проверяющие знания (члены комиссии), а также специалисты по охране труда и иные лица, перечисленные в п.п. «а» и «е» п. 33 «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9]. Кроме того, должны быть обучены водители и рабочие, если такие специальности есть в штате медицинской организации.

Не входящие в этот перечень медицинские и немедицинские работники медицинской организации могут быть обучены по решению работодателя в соответствии с пп. «ж» п. 33 «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9].

Таким образом, действующее законодательство предусматривает обязательную подготовку к оказанию первой помощи для всех работников медицинской организации в рамках инструктажей по охране труда, дополнительно к инструктажам устанавливает обязательное обучение первой помощи для определенных категорий работников, а для иных категорий работников предоставляет возможность такого обучения по решению работодателя.

По нашему мнению, полноценное обучение всего персонала медицинской организации первой помощи с отработкой практических навыков в порядке, установленном разделом IV «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9], имеет чрезвычайно важное значение для создания безопасных условий нахождения в медицинской организации как для пациентов, так и для работников медицинской организации.

Помимо норм Трудового кодекса Российской Федерации обучение оказанию первой помощи в медицинских организациях предусмотрено ст. 9 Федерального закона от 12.02.1998 № 28-ФЗ «О гражданской обороне» в рамках подготовки работников в области гражданской обороны [8]. Порядок подготовки регламентирован «Положением о подготовке населения в области гражданской

обороны» [10]. МЧС России 20.11.2020 утверждена «Примерная программа курсового обучения работающего населения в области гражданской обороны» № 2-4-71-27-11.

Кроме того, все организации, в том числе медицинские, должны проводить обучение работников в области защиты населения и территорий при чрезвычайных ситуациях в соответствии с Федеральным законом от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [5]. Порядок обучения регламентирован «Положением о подготовке граждан Российской Федерации, иностранных граждан и лиц без гражданства в области защиты от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» и включает обучение по оказанию первой помощи [6].

В связи с тем что оказание первой помощи не входит в ежедневную профессиональную врачебную деятельность, на наш взгляд, медицинский работник нуждается в регулярной переподготовке, которая, согласно действующему законодательству, должна быть организована в рамках охраны труда. Также переподготовка может быть организована в рамках повышения квалификации, конференций и собраний. При этом максимальный упор должен быть сделан на отработку практических навыков. Следует отметить, что для организации подготовки в рамках охраны труда, а также в рамках конференций, собраний, семинаров лицензия на образовательную деятельность не требуется.

Обязанность по оказанию первой помощи медицинскими работниками предусмотрена некоторыми профессиональными стандартами, например профессиональными стандартами для фельдшера (приказ Минтруда России от 31.07.2020 № 470н), санитаря (приказ Минтруда России от 12.01.2016 № 2н) и младшей медицинской сестры по уходу (приказ Минтруда России от 12.01.2016 № 2н).

Для иных категорий среднего медицинского персонала, а также для всех врачебных специальностей обязанность по оказанию первой помощи не установлена. При этом для всех врачебных специальностей (кроме врача-педиатра участкового) и медицинских сестер, а также для медицинских сестер-анестезистов и медицинских сестер-рентгенолаборантов установлены обязанности по оказанию медицинской помощи в экстренной (или в экстренной и неотложной)

формах. При этом в 2022 г. в аккредитацию медицинских работников вводятся тестовые вопросы, станции объективного структурированного клинического экзамена и ситуационные задачи по знаниям и навыкам оказания первой помощи. В соответствии с письмом Минздрава России от 25.12.2021 № 16-7/И/2-21967 в 2022 г. Минздравом России согласовано включение в Банки оценочных средств для первичной и первичной специализированной аккредитации медицинских работников всех специальностей блока тестовых заданий по оказанию первой помощи в количестве 100 шт.; дополнение станции объективного структурированного клинического экзамена «Базовая сердечно-легочная реанимация» дополнительными навыками оказания первой помощи (обеспечение проводимости дыхательных путей, придание пострадавшему устойчивого бокового положения) с внедрением данной станции при первичной аккредитации специалистов с 01.06.2022. Также планируется разработка нового паспорта станции объективного структурированного клинического экзамена для оценки компетенции по оказанию первой помощи медицинскими работниками (остановка наружного кровотечения) с внедрением паспорта в 2023 г. в процедуру первичной специализированной аккредитации 29 неклинических специальностей путем замены паспорта «Экстренная медицинская помощь».

В связи с вышеизложенным авторы считают необходимым внести обязанность по оказанию первой помощи в профессиональные стандарты всех врачебных специальностей, а также в профессиональные стандарты тех специальностей среднего медицинского персонала, для которых обязанность по оказанию первой помощи пока не установлена. Также предлагается исключить обязанность по оказанию медицинской помощи в экстренной форме для 29 специальностей. Для остальных специальностей формулировку «Оказание медицинской помощи в экстренной форме» заменить на «Оказание первой помощи и медицинской помощи в экстренной форме».

Для организации оказания первой помощи в медицинской организации необходимо принять следующие локальные нормативные акты: приказ об организации обучения работников оказанию первой помощи пострадавшим; приказ об организации санитарных постов; порядок пополнения

и списания медицинских изделий аптечки (журнал регистрации медицинских изделий, служебная записка на пополнение), а также внести в должностные инструкции всех работников обязанность по оказанию первой помощи. Для повышения эффективности организации оказания первой помощи в медицинской организации авторы считают целесообразным разработку Минздравом России руководства по организации обучения и оказания первой помощи в медицинской организации и его рассылку по региональным органам управления здравоохранением и медицинским организациям.

Заключение

Несмотря на наличие установленной профессиональными стандартами обязанности по оказанию медицинской помощи в экстренной форме для врачебных специальностей и среднего медицинского персонала, весь персонал медицинской организации, включая немедицинских работников, должен иметь подготовку по оказанию первой помощи, что установлено в Трудовом кодексе Российской Федерации [7], Федеральном законе от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [5] и Федеральном законе от 12.02.1998 № 28-ФЗ «О гражданской обороне» [8].

Авторами обосновывается необходимость обучения первой помощи всех работников медицинской организации с обязательной отработкой практических навыков в объеме не менее 50% от общего количества учебных часов в соответствии с разделом IV «Правил обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» [9], а также отмечается важное значение регулярной переподготовки как в рамках охраны труда, так и на семинарах, собраниях, конференциях.

В статье выявлена серьезная организационно-правовая проблема — отсутствие в новых федеральных государственных образовательных стандартах высшего образования по специальностям 34.03.01 «Сестринское дело», 30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика», 30.05.03 «Медицинская кибернетика», 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 31.05.03 «Стоматология», 31.05.04 «Остеопатия» компетенции по оказанию первой помощи. В результате выпускники медицинских вузов не готовы к оказанию первой помощи. Для решения данной пробле-

мы авторами предлагается дополнить указанные федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования компетенцией по оказанию первой помощи.

Кроме того, в статье предлагается внести обязанность по оказанию первой помощи в профессиональные стандарты всех врачебных специальностей, а также в профессиональные стандарты тех специальностей среднего медицинского персонала, для которых обязанность по оказанию первой помощи пока не установлена.

В целях повышения эффективности организации оказания первой помощи в медицинской организации авторами обоснована необходимость разработки Минздравом России руководства по организации обучения и оказания первой помощи в медицинской организации.

Литература

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – 6724. [On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation. Federal Law of November 21, 2011 № 323-FZ // Collection of Laws of the Russian Federation. – 2011. – № 48. – 6274. In Russian].
2. Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечня мероприятий по оказанию первой помощи. Приказ Минздравсоцразвития России от 04 мая 2012 г. № 477н // Российская газета. – 2012. – № 115. [On the approval of the list of conditions in which first aid is provided, and the list of first aid measures. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of May 04, 2012 № 477n // Russian newspaper. – 2012. – № 115. In Russian].
3. Blewer A.L. et al. Impact of bystander-focused public health interventions on cardiopulmonary resuscitation and survival: a cohort study // *The Lancet*. – 2020. – V. 5. – № 8. – P. e428–e436.
4. Pelinka L.E. et al. Bystander trauma care – effect of the level of training // *Resuscitation*. – 2004. – V. 61. – № 3. – P. 289–296.
5. О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. Федеральный закон от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 1994. – № 35. – 3648. [On the protection of the population and territories from natural and man-made emergencies. Federal Law of December 21, 1994 № 68-FZ // Collection of Laws of the Russian Federation. – 1994. – № 35. – 3648. In Russian].
6. Об утверждении Положения о подготовке граждан Российской Федерации, иностранных граждан и лиц без гражданства в области защиты от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. Постановление Правительства от 18 сентября 2020 г. № 1485 // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2020. – № 39. – 6062. [On the approval of the regulations on the training of citizens of the Russian Federation, foreign citizens and stateless persons in the field of protection against natural and man-made emergencies. Government Decree of September 18, 2020 № 1485 // Collection of Laws of the Russian Federation. – 2020. – № 39. – 6062. In Russian].
7. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30 декабря 2001 г. № 197-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2002. – № 1. – 3. [Labor Code of the Russian Federation. Federal Law of December 30, 2001 № 197-FZ // Collection of Laws of the Russian Federation. – 2002. – № 1. – 3. In Russian].
8. О гражданской обороне. Федеральный закон от 12.02.1998 № 28-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 1998. – № 7. – 799. [About civil defense. Federal Law of December 12, 1998 № 28-FZ // Collection of Laws of the Russian Federation. – 1998. – № 7. – 799. In Russian].
9. Правила обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.12.2021 № 2464 // Официальный интернет-портал правовой информации <http://pravo.gov.ru>. 29.12.2021 [Rules for training in labor protection and testing knowledge of labor protection requirements. Decree of the Government of the Russian Federation of December 24, 2021 // Official Internet portal of legal information <http://pravo.gov.ru>. In Russian].
10. Положение о подготовке населения в области гражданской обороны. Постановление Правительства от 02 ноября 2000 г. № 841 // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2000. – № 45. – 4490. [Regulations on the training of the population in the field of civil defense. Government Decree of November 02, 2000 № 841 // Collection of Laws of the Russian Federation. – 2000. – № 45. – 4490. In Russian].

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ МОСКВЫ

**З.Х. Агамов^{1,2*}, А.Д. Саркисян^{2,3}, С.П. Даренков³, Т.В. Шаповаленко²,
И.Н. Сисюкин¹, А.Л. Кошкакарян⁴, О.А. Зернова¹, М.М. Дзагоев¹, Р.Г. Зулькарнаев¹,
В.С. Гилядов², В.В. Причеп¹**

¹ ГБУЗ «Городская поликлиника № 115 Департамента здравоохранения г. Москвы»

² Клиническая больница № 1, АО «Группа компаний «Медси»

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

⁴ ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения г. Москвы»

IMPLEMENTATION OF THE PROGRAM FOR EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER IN A CITY OUTPATIENT UNIT IN MOSCOW

**Z.Kh. Agamov^{1,2*}, A.D. Sarkisyan^{2,3}, S.P. Darenkov³, T.V. Shapovalenko²,
I.N. Sisuykin¹, A.L. Koshkakaryan⁴, O.A. Zernova¹, M.M. Dzagoev¹, R.G. Zulkarnaev¹,
V.S. Giljadov², V.V. Prichepa¹**

¹ City Polyclinics No 115, Moscow, Russia

² Clinical Hospital No 1, MEDSI Group, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ City Polyclinics No 219, Moscow, Russia

* E-mail: azxur@rambler.ru

Аннотация

В статье представлены результаты организационного эксперимента по программе ранней диагностики рака предстательной железы, выполненного в городской поликлинике Москвы. Проведение данного эксперимента обусловлено выявленными в ходе интервьюирования врачей факторами, способствующими снижению доступности медицинской помощи и, как следствие, превышению сроков ожидания оказания медицинской помощи при подозрении на онкологическое заболевание, регламентированных нормативными документами, что впоследствии может приводить к увеличению количества запущенных случаев. Результаты эксперимента позволили выявить потенциальные ресурсы первичного звена в части возможностей реализации программ по ранней диагностике онкологических заболеваний, а также высокую результативность этих мероприятий, которая выразилась в увеличении выявляемости онкологических заболеваний, в том числе на ранних стадиях. Организационная модель данного эксперимента и его результаты могут быть приняты во внимание органами управления здравоохранением при разработке программ по ранней диагностике онкологических заболеваний.

Ключевые слова: скрининг, рак предстательной железы, доступность медицинской помощи, первичная медико-санитарная помощь.

Abstract

The article discusses results of a managerial experiment on early detection of prostate cancer in a municipal outpatient unit in Moscow-city. Such a project was triggered after interviewing Moscow physicians who defined

factors which could lead to an increased number of advanced prostatic cancer. First of all, it is worse availability of medical care and, as a result, a longer waiting-list for medical examination. Results of the experiment revealed potential primary care resources for implementation of this program for early detection of oncological diseases; they also demonstrated high program effectiveness. It is expected that this work will result in better detection of oncological diseases, including those at an early stage. The proposed managerial model may be used by municipal health authorities when developing programs for early diagnostics of cancer.

Key words: screening, prostate cancer, medical care availability, primary health care.

Ссылка для цитирования: Агамов З.Х., Саркисян А.Д., Даренков С.П., Шаповаленко Т.В., Сисюкин И.Н., Кошкакарян А.Л., Зернова О.А., Дзагоев М.М., Зилькарнаев Р.Г., Гилядов В.С., Причева В.В. Опыт реализации программы ранней диагностики рака предстательной железы в городской поликлинике Москвы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 136–148

Введение

Смертность от онкологических заболеваний занимает лидирующие позиции во всех странах мира, в том числе и в Российской Федерации, где этот показатель с 2011 г. находится на втором ранговом месте и на 2018 г. составил 16.3%. При этом, несмотря на схожую структуру ведущих причин смертности от новообразований, выявляемость онкопатологии в Российской Федерации находится на более низком уровне, чем в странах Европы, а смертность — на более высоком, что определяет необходимость внедрения современных медицинских и организационных технологий оказания помощи онкологическим пациентам с использованием передового опыта зарубежных стран [1, 2].

Разработка и реализация программ по борьбе с онкологическими заболеваниями является одной из задач в части достижения Указа Президента Российской Федерации о снижении показателей смертности от новообразований, при этом существенное внимание должно быть уделено вопросам их ранней диагностики [3–5].

Существующая в Российской Федерации система диспансеризации позволяет увеличивать охват населения медицинскими осмотрами, что способствует выявлению в том числе и онкологических заболеваний, однако диспансеризация не является значимым фактором в выявляемости новообразований и требует более детального анализа организации ее проведения с целью выработки мер по повышению результативности скрининга и ранней диагностики онкологических забо-

леваний, что также должно сопровождаться повышением уровня информированности населения и формированием приверженности к здоровому образу жизни [6, 7].

В Российской Федерации накоплен опыт реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака предстательной железы (РПЖ), который является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин, а в ряде стран выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место с приростом заболеваемости с 2007 по 2017 г. на 70.6%, а смертности — на 13.85% [8].

Несмотря на спорные вопросы и дискуссии относительно популяционного скрининга РПЖ, в целом его проведение способствует снижению смертности от данного заболевания, по данным некоторых работ, реальный эффект от скрининга может достигать 30%. Однако сопряженная со скринингом РПЖ гипердиагностика, отсутствие единой позиции относительно возраста для начала скрининга с использованием онкомаркера — простатического специфического антигена (ПСА) — ограничивают рекомендации по популяционному внедрению данного метода [9]. Ключевое значение для принятия решения о проведении скрининга РПЖ отведено необходимости обсуждения между врачом и пациентом всех положительных и негативных аспектов скрининга. При этом тест на общую фракцию ПСА признается наиболее

предпочтительным инструментом скрининга РПЖ и оценки риска его метастазирования и смерти от него, позволяет повысить выявляемость РПЖ на ранних стадиях, что дает возможность проводить радикальное лечение и таким образом повысить выживаемость [10, 11].

В этой связи показателен опыт московского здравоохранения, где в 2002–2004 гг. реализовывалась программа «Целевая диспансеризация мужского населения по раннему выявлению заболеваний предстательной железы». Предложенный в рамках данной программы алгоритм обследования мужчин старше 50 лет позволил увеличить выявляемость болезней предстательной железы, в том числе и РПЖ, с 38 до 60% [12, 13]. Повышение выявляемости РПЖ также продемонстрировал опыт программы по раннему выявлению злокачественных новообразований предстательной железы с использованием телемедицинских технологий в Воронежской области. Апробированный в данном регионе метод селективного популяционного скрининга РПЖ с использованием телемедицины показал более высокую эффективность, чем традиционная диспансеризация [14].

Необходимость разработки алгоритмов ранней диагностики заболеваний предстательной железы, а также выстраивания правильной маршрутизации пациентов с подозрением на РПЖ определена резолюцией профильной комиссии Минздрава Российской Федерации, основные положения которой были детализированы в методических рекомендациях по ранней диагностике РПЖ [15, 16].

Вместе с тем стоит иметь в виду, что программы по ранней диагностике онкологических заболеваний и снижению смертности от них должны реализовываться посредством не только профилактики, но и обеспечения доступной и квалифицированной медицинской помощи, в том числе быстрого диагностирования заболевания и сокращения сроков между постановкой диагноза и началом лечения, прежде всего в первичном звене [8, 17]. Несмотря на позитивные результаты реформ здравоохранения в части повышения доступности медицинской помощи, сохра-

няются дефицит кадров, высокая нагрузка на медицинский персонал, перегруженность первичного звена обязанностями, не связанными с оказанием медицинской помощи, что в целом препятствует сокращению сроков ожидания медицинской помощи. Эти обстоятельства могут затруднять и реализацию программ по ранней диагностике онкологических заболеваний [18–22].

Одним из направлений по снижению сроков оказания медицинской помощи и повышению ее доступности является государственно-частное партнерство (ГЧП) в сфере здравоохранения, что подтверждено зарубежным опытом [23, 24]. Преимуществами реализации проектов ГЧП в здравоохранении являются более эффективное управление, сбалансированность распределения рисков между инвестором и государством, применение инновационных методов, что будет способствовать удовлетворению потребностей населения в получении качественной медицинской помощи и снижению нагрузки на социальные статьи расхода бюджетов. Несмотря на эти преимущества, широкое распространение ГЧП в Российской Федерации сдерживается несовершенством государственных механизмов регулирования, низкими тарифами на оплату медицинских услуг в рамках ОМС, а также сложной экономической обстановкой в стране, что не позволяет привлечь в этот сектор инвесторов [23, 24]. В этой связи обращает на себя внимание Государственная программа города Москвы «Столичное здравоохранение», в которой предусмотрена подпрограмма по развитию государственно-частного партнерства в сфере охраны здоровья с целью обеспечения лучшей доступности медицинской помощи за счет привлечения федеральных медицинских организаций, медицинских организаций частной системы здравоохранения для реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе. С учетом этого необходимы практики по реализации программ ранней диагностики на основе взаимодействия государства и частного бизнеса [25].

Цель исследования — получение опыта реализации программы ранней диагностики РПЖ с привлечением государственно-частного партнерства.

Материалы и методы

Исследования выполняли на базе городских поликлиник № 115 и № 219 Департамента здравоохранения Москвы и Клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «Медси». Применялись следующие методы исследования: социологический (интервьюирование), организационного эксперимента, аналитический.

На первом этапе в ноябре 2018 г. с целью получения информации о различных аспектах ранней диагностики РПЖ и маршрутизации пациентов с подозрением и выявленным РПЖ в поликлинике проведено интервьюирование с врачами урологических отделений городских поликлиник № 115 и № 219 Департамента здравоохранения Москвы, в котором приняли участие 16 врачей-урологов. При этом использован метод открытых групповых дискуссий с фокус-группой, который предусматривает откровенность респондентов, а участие в дискуссии коллег позволяет получить ответы, не предназначенные для публичных высказываний [26].

Не принимая во внимание медицинскую активность пациентов в части самостоятельного посещения поликлиники с целью ранней диагностики РПЖ (компонент, на который не могут повлиять врачи поликлиники), обсуждению подверглись аспекты, затрудняющие оказание медицинской помощи пациентам на различных этапах в поликлинике и при взаимодействии со стационарными учреждениями.

Выяснено, что сдать кровь на тест ПСА, являющийся маркером РПЖ, пациенты могут, получив направление от врача, к которому необходимо предварительно записаться (участковый терапевт, участковый врач общей практики, уролог), или при прохождении диспансеризации взрослого населения. Таким образом, выделена первая проблема, затрудняющая раннюю диагностику РПЖ, которая заключается в том, что у пациентов отсутствует возможность сдать кровь

на ПСА без предварительного посещения врача. Необходимость предварительной записи к врачу и ожидание даты приема для получения направления на ПСА являются демотивирующими факторами, влияющими на принятие пациентами решения пройти онкоскрининг по ранней диагностике РПЖ. Респонденты были едины во мнении, что для повышения выявляемости РПЖ необходима возможность прохождения теста без предварительного посещения врача.

Также выявлено, что при назначении пациентам анализа крови на ПСА, в зависимости от загруженности процедурного кабинета, где выполняется забор крови, сроки ожидания даты сдачи крови могут составлять от 3 до 14 дней, а в некоторых случаях пациенты не имеют возможности записаться даже в эти сроки. Респонденты отмечают, что в таких случаях среди пациентов распространена практика обращений в частные медицинские лаборатории.

Респонденты отметили, что при получении направлений на сдачу крови на ПСА от участковых терапевтов или врачей общей практики и при получении результатов с отклонениями от нормы на повторных приемах у данных специалистов пациенты направляются на прием к врачам-урологам, что регламентировано соответствующими приказами по маршрутизации пациентов и что также связано с ожиданием приема от 3–5 до 14 дней, в зависимости от загруженности врачей-урологов. На данном этапе респонденты также отмечают учащение обращений пациентов за консультацией к урологам сторонних частных организаций из-за нежелания длительного ожидания приема.

На повторных приемах пациентам с повышенным уровнем ПСА урологи разъясняют необходимость дальнейшей диагностики и выполнения биопсии предстательной железы (БПЖ). Данный этап регламентирован соответствующим приказом, согласно приложению к которому после проведения предварительного обследования пациенты с подозрением на РПЖ направляются для выполнения БПЖ в стационар кратковременного пребывания (СКП) по территориальному принципу (табл. 1) [27].

Сроки актуальности обследований, требующихся для оформления госпитализации с целью выполнения биопсии предстательной железы

Название обследования	Срок актуальности результатов
<i>Обязательные лабораторные обследования</i>	
Определение антител (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека	3 месяца
Исследование на сифилис	3 месяца
Определение антигена к вирусу гепатита В	3 месяца
Определение антител (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С	3 месяца
Определение основных групп крови (А, В, 0)	3 месяца
Определение резус-принадлежности	бессрочно
Общий анализ мочи	бессрочно
Клинический анализ крови	1 месяц
Биохимический анализ крови	2 недели
<i>Дополнительные обследования</i>	
ЭКГ	1 месяц
Рентгенография грудной клетки или флюорография	1 месяц
Заключение врача-терапевта	6 месяцев
Колоноскопия	6 месяцев

Этап предварительного обследования перед предстоящей БПЖ помимо лабораторных анализов (сроки сдачи которых могут составлять от 3 до 14 дней, как было указано выше) включает инструментальную диагностику, которая, по данным интервьюирования, пролонгирует его до трех недель. На данном этапе урологами поликлиники также отмечена практика обращений пациентов в сторонние медицинские организации для дальнейшего обследования и лечения, а также требований пациентов направить их на консультации в федеральные и стационарные учреждения Департамента здравоохранения Москвы вне регламентированной маршрутизации, право на которые закреплено статьей 21 ФЗ № 323 [28]. При этом респонденты отмечают случаи возникновения конфликтных ситуаций с пациентами, связанные с их неудовлетворенностью сроками ожидания оказания медицинской помощи и необходимостью дальнейшего посещения именно СКП, согласно регламентирующим документам, в противоречие праву выбора пациентом медицинской организации. Респонденты были едины во мнении о необходимости пересмотра сроков актуальности результатов предварительного обследования

в сторону их увеличения, а также расширения списка регламентированных учреждений, в которые можно направлять пациентов на госпитализацию для выполнения БПЖ.

На повторных приемах после получения результатов предварительного обследования врачи-урологи оформляют направление на госпитализацию в СКП, где врач-специалист принимающей организации рассматривает представленный комплект документов и принимает решение о подтверждении наличия медицинских показаний для выполнения БПЖ, назначает дату госпитализации в СКП, а также определяет необходимость проведения дополнительного обследования с указанием его необходимого объема.

Респонденты отмечают, что на данном этапе сроки назначения госпитализации врачом-специалистом принимающей стороны могут достигать двух – четырех недель и даже более месяца, что не соответствует регламентирующим документам, согласно которым срок обследования пациента с подозрением на онкологическое заболевание должен составлять не более 10 дней [29].

При этом с учетом ограниченных сроков актуальности результатов предварительного

обследования (табл. 1) ряд пациентов вынуждены повторно обращаться на прием к урологу в поликлинику для обновления результатов анализов перед предстоящей госпитализацией, что сопряжено с необходимостью повторно записываться к урологу поликлиники. Респонденты отмечают практику необоснованных отказов врачами-специалистами принимающих организаций в госпитализации с такими формулировками, как «соответствие полученного значения ПСА возрасту пациента», «необходимость понаблюдать значение уровня ПСА в динамике», «госпитализация в круглосуточный стационар с учетом сопутствующей патологии», «необходимость выполнить дополнительное инструментальное исследование» вне регламента или «предоставить заключение врачей других специальностей об отсутствии противопоказаний к выполнению БПЖ», что также противоречит нормативным документам. Данное обстоятельство формирует недоверие пациентов к врачам-урологам поликлиники, связанное с тем, что, несмотря на преодоление всех этапов подготовки к госпитализации для БПЖ, им отказывают в ней, что обуславливает сформировавшееся в обществе представление о более высоком уровне квалификации врачей стационарных медицинских учреждений и низкий статус врачей первичного звена.

Респонденты были едины в необходимости прямого личного взаимодействия между врачами-урологами первичного звена и СКП для оперативного решения возникающих вопросов по маршрутизации и ведению пациентов.

После выполнения БПЖ пациенту выдается выписной эпикриз с рекомендацией явки для получения результатов гистологического исследования, которое выполняется 10–14 дней. После получения результата гистологического исследования при подтверждении РПЖ пациент направляется к врачу-урологу поликлиники для дальнейшей маршрутизации к онкоурологу в специализированное учреждение, в остальных случаях пациент остается под динамическим наблюдением уролога поликлиники. На данных этапах респонденты отмечают, что, несмотря на установленный порядок маршрутизации па-

циентов с выявленными онкологическими заболеваниями, который предусматривает дальнейшее их направление в специализированные учреждения, в некоторых случаях врачи-специалисты СКП предлагают оперативное лечение в учреждениях вне установленной маршрутизации [29]. При этом пациенты получают рекомендации по дополнительному обследованию в поликлинике для определения распространенности процесса (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, остеосцинтиграфия) с повторной консультацией в данном учреждении, при которой пациентам ставится окончательный диагноз и определяется дата госпитализации, для которой пациент вновь должен предварительно попасть на прием к врачу-урологу в поликлинику с целью вновь получить от него направление на госпитализацию в данное учреждение. Респонденты также отмечают, что в случае направления пациента с выявленным РПЖ в специализированное учреждение дальнейшей диагностикой и ведением пациентов занимается профильный специалист — онкоуролог и вся нагрузка по дальнейшей диагностике ложится на данное учреждение, обладающее соответствующей базой для ее оперативного проведения, а в случае, когда пациент идет вне установленного регламента маршрутизации, нагрузка по диагностике ложится на первичное звено, которое не обладает соответствующими мощностями, и сроки ожидания могут составлять от двух до восьми недель. При этом пациенты вынуждены неоднократно посещать врача-уролога поликлиники для оформления соответствующих направлений, увеличивая таким образом посещаемость и, как следствие, способствуя снижению доступности медицинской помощи для других контингентов населения [21]. В то же время при посещении уролога поликлиники с уже имеющимися результатами гистологического исследования и верифицированным диагнозом РПЖ пациенту выдается направление в специализированное учреждение по оказанию помощи онкологическим пациентам в срок одна-две недели, что также больше регламентированных нормативов и связано с загруженностью данных учреждений.

Стоит отметить, что на всех этих этапах пациенту приходится обращаться к нескольким врачам-урологам: урологу поликлиники, принимающему врачу-урологу СКП, врачу-урологу, выполняющему БПЖ, и врачу-онкоурологу специализированного медицинского учреждения. Респонденты отметили, что существующая маршрутизация пациентов при отсутствии взаимодействия врачей на разных этапах оказания медицинской помощи фрагментирует медицинскую помощь, препятствует созданию доверительных отношений между пациентом и врачом, когда пациент в рамках диагностики и лечения одного и того же состояния вынужден обращаться к разным специалистам.

В целом респонденты сошлись в оценках, что с момента посещения пациентом поликлиники для ранней диагностики РПЖ до обращения в специализированные учреждения с уже подтвержденным диагнозом в среднем проходит один-два месяца; сроки с момента возникновения подозрения на РПЖ до выполнения БПЖ составляют четыре – шесть недель; с момента выявления РПЖ до обращения в специализированное учреждение – одну-две недели, что превышает сроки ожидания медицинской помощи, представленные как в базовой программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г., так и в территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. по г. Москве. При сравнении данных нормативных документов выявлено, что в Москве для пациентов с подозрением и уже выявленным онкологическим заболеванием в 2019 г. сроки ожидания медицинской помощи сокращены. Так, сроки ожидания консультации врачей-специалистов в случае подозрения на онкологическое заболевание уменьшены с 14 до 10 дней, сроки выполнения диагностических инструментальных и лабораторных исследований – с 14 до 7 дней, выполнения компьютерной и магнитно-резонансной томографии – с 30 до 14 дней, сроки оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи для пациентов с онкологическими заболева-

ниями с момента гистологической верификации опухоли или с момента установления предварительного диагноза заболевания – с 14 до 7 дней. В 2020 г. аналогичные изменения внесены и в базовую программу государственных гарантий [30, 31]. Изменения также внесены в действующие приказы Департамента здравоохранения Москвы, в которых помимо существенного сокращения сроков оказания медицинской помощи уточнены и детализированы этапы оказания медицинской помощи [29, 32].

На втором этапе с учетом полученных данных в ходе интервьюирования врачей-урологов с целью повышения доступности и расширения возможностей по ранней диагностике РПЖ на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 115 ДЗМ» (ГП № 115) проведен организационный эксперимент по ранней диагностике мужского населения на РПЖ. При разработке эксперимента руководствовались принципом создания для пациентов доступности проведения лабораторного скрининга ПСА, а при выявлении увеличения его концентрации – обеспечения максимально быстрой диагностики с проведением БПЖ и дальнейшей маршрутизации. На основании предложений был сформирован внутренний приказ по ГБУЗ «Городская поликлиника № 115 ДЗМ» от 24.01.2019 № 129п, в котором отражен регламент мероприятий по проведению онкоскрининга, определены участники и ответственные лица [33].

Путем широкого информирования населения (сайт поликлиники и социальные сети, места массового скопления людей в поликлинике, на приеме врачами всех специальностей), проживающего на территории ГП № 115, распространена информация о проведении онкоскрининга, в рамках которого мужчины старше 40 лет приглашались в отделение медицинской профилактики для прохождения теста на ПСА (каждую вторую субботу месяца с 9.00 до 13.00 без предварительной записи к врачу). Регламентом определено формирование групп пациентов с превышением предельно допустимых значений уровня ПСА крови для возрастной группы 40–49 лет – более 2.5 нг/мл, для мужчин старше 50 лет – более 4 нг/мл, согласно

действующим клиническим рекомендациям. Сроки выполнения и получения результатов составляли не более трех рабочих дней. Всю необходимую информацию по онкоскринингу граждане могли получить по телефону отделения медицинской профилактики.

После прохождения онкоскрининга пациенты с нормальным уровнем ПСА имели возможность получить результат на сестринском посту отделения медицинской профилактики с рекомендацией ежегодного контроля данного анализа. Все пациенты с повышением уровня ПСА были информированы об этом по телефону и приглашались на прием в специально выделенные для этого часы к врачу-урологу для дальнейшей диагностики. Для этого был выбран наиболее опытный профильный специалист, владеющий навыками ультразвукового исследования. На приеме выполнялось ультразвуковое исследование предстательной железы и с учетом особенностей каждого пациента принималось персонализированное решение о дальнейшем выполнении БПЖ для верификации диагноза после предварительного обследования, согласно приказу. С целью сокращения сроков ожидания на всех этапах предварительного обследования (процедурный кабинет, кабинет ЭКГ, рентген-кабинет, консультация терапевта) было выделено время для данной категории пациентов, что позволило без очередей обследовать пациентов в течение не более пяти рабочих дней. Общее время от получения результатов лабораторной диагностики крови на ПСА (подозрение на РПЖ) до направления пациента на БПЖ в среднем составило не более семи дней.

По результатам ранее выполненного интервьюирования, сроки ожидания госпитализации для выполнения БПЖ при направлении в СКП составляли две — четыре недели, что превышает регламентированные сроки. С целью исключения практики необоснованных отказов пациентам в выполнении БПЖ и сокращения сроков ожидания выполнен поиск медицинских организаций, готовых госпитализировать пациентов для выполнения БПЖ без длительных сроков ожидания госпитализации, а также расположенных в территориальной близости от

ГП № 115, в пределах Северо-Западного административного округа Москвы. Одной из таких организаций является Клиническая больница № 1 АО «Группа компаний «Медси» (КБ № 1 «Медси»), которая входит в перечень медицинских организаций, участвующих в системе обязательного медицинского страхования г. Москвы. С учетом имевшегося на тот момент положительного опыта взаимодействия с данной медицинской организацией по госпитализации урологических пациентов в рамках ОМС для выполнения оперативных вмешательств, в том числе высокотехнологичных, между ГП № 115 и КБ № 1 «Медси», на базе которой есть центр урологии и литотрипсии, данной медицинской организации предложено вступить в организационный эксперимент по ранней диагностике РПЖ в части госпитализации пациентов ГП № 115 для выполнения БПЖ. При этом в рамках данного эксперимента врач-уролог, ведущий прием пациентов с повышенным ПСА в ГП № 115, был оформлен в штат центра урологии и литотрипсии КБ № 1 «Медси» для выполнения БПЖ. Таким образом удалось сформировать маршрутизацию пациентов с подозрением на РПЖ, при которой пациент взаимодействует с одним врачом-урологом, что будет способствовать созданию доверительных отношений между пациентом и врачом. Также достигнута договоренность о том, что пациенты с показанием на госпитализацию для выполнения БПЖ будут записываться дистанционно урологом путем взаимодействия с администратором центра урологии и литотрипсии КБ № 1 «Медси». Определены сроки выполнения гистологического исследования — не более семи дней с момента выполнения БПЖ, при этом результаты гистологического исследования по мере готовности пересылались по электронной почте врачу-урологу.

В результате маршрутизация пациентов с подозрением на РПЖ сложилась следующим образом: после получения результата повышенного ПСА — вызов на прием к врачу-урологу, где при определении необходимости выполнения БПЖ сразу назначается дата госпитализации с учетом пятидневного срока выполнения предварительной догоспитальной

диагностики и информированием пациента о правильной подготовке к БПЖ. С учетом объема оперативного вмешательства госпитализация составляла один день (выполнение биопсии в первой половине дня, наблюдение в палате кратковременного пребывания в течение двух – четырех часов с последующей выпиской пациента). Пациента при выписке приглашали на повторный прием в поликлинику через семь дней для ознакомления с результатами гистологического исследования и определения дальнейшей тактики, в зависимости от результата. В случае подтверждения РПЖ пациенту выдавали направление к онкоурологу в поликлиническое отделение Московской городской онкологической больницы № 62 для постановки на учет и определения дальнейшей тактики лечения. В целом срок от получения результата повышенного ПСА (подозрение на РПЖ) до подтверждения диагноза РПЖ составил не более 14 дней, что существенно ниже существующих сроков ожидания, определенных ранее в ходе интервьюирования и представленных в Программе государственных гарантий. В случае если к врачу-урологу, а также участковому терапевту и врачу общей практики обращаются пациенты с повышенным уровнем ПСА, совместно с администрацией принято решение маршрутизировать их по тому же пути, что установлен для пациентов с выявленным в ходе онкоскрининга подозрением на РПЖ.

Таким образом, все пациенты с уровнем ПСА, превышающим предельно допустимые значения, были закреплены за одним врачом-урологом, который занимался как их маршрутизацией, так и диагностикой и лечением с момента выявления повышения уровня ПСА до получения результатов гистологического исследования после БПЖ. Также данным пациентам была предоставлена возможность дистанционного консультирования с врачом-урологом на всех этапах как по порядку маршрутизации, так и по вопросам их состояния.

Результаты

В ходе проведения онкоскрининга с января по май 2019 г. анализ на определение уровня ПСА крови сдали 585 мужчин. У 102 (17,4%)

пациентов было выявлено повышение уровня ПСА крови, из них показания для биопсии простаты определены у 91 пациента, которым эта процедура в дальнейшем выполнена. РПЖ гистологически верифицирован у 60 пациентов, из них у 39 на ранних стадиях. Вне онкоскрининга за данный период на текущих приемах врачей-урологов, участковых терапевтов и врачей общей практики за этот период выявлено 58 пациентов с повышенным ПСА, из которых 28 была показана и выполнена БПЖ, у 18 из них верифицирован РПЖ. Все пациенты с верифицированным РПЖ были направлены к врачу-онкоурологу в профильное учреждение.

Реализация программы ранней диагностики РПЖ в ГП № 115 позволила сформировать для прикрепленного контингента мужского населения дополнительную возможность пройти онкоскрининг на РПЖ, что привело к увеличению числа выявленных пациентов с подозрением на РПЖ, а также сократить сроки ожидания медицинской помощи от получения результата повышенного ПСА (подозрение на РПЖ) до подтверждения диагноза РПЖ – не более 14 дней, что существенно ниже фактических сроков ожидания, определенных ранее в ходе интервьюирования.

Обсуждение

Результаты проведенного интервьюирования врачей-урологов позволили выявить проблемные аспекты, препятствующие ранней диагностике РПЖ и увеличивающие сроки оказания медицинской помощи, которые связаны с ее организацией, материально-техническим обеспечением медицинских организаций, а также с этико-деонтологическими аспектами при взаимодействии врач – пациент и врач – врач.

Выявлено отсутствие возможности у пациентов без предварительного посещения врача сдать кровь на онкомаркер ПСА, что может служить барьером для ранней диагностики РПЖ и является демотивирующим фактором, влияющим на принятие пациентами решения пройти онкоскрининг.

Практически на всех этапах оказания медицинской помощи при ранней диагностике РПЖ ввиду длительных сроков ожидания

среди пациентов распространена практика отказа от дальнейшей диагностики и обращения в сторонние медицинские организации, в том числе негосударственной формы собственности, что сопряжено с личными расходами граждан, а также затрудняет ведение статистической отчетности пациентов с онкологическими заболеваниями.

Определена необходимость увеличения сроков актуальности предварительного обследования, а также расширения списка регламентированных учреждений для выполнения БПЖ. Респонденты также отметили, что алгоритмы маршрутизации пациентов с подозрением на РПЖ должны быть освоены и участковыми врачами-терапевтами, и врачами общей практики с целью ускорения диагностики РПЖ, минуя посещения пациентами урологов поликлиники.

При сопоставлении данных, полученных в ходе интервьюирования, выявлено увеличение сроков ожидания медицинской помощи, не соответствующее как государственной, так и территориальной программе государственных гарантий.

В результате проведенных мероприятий по итогам первого полугодия 2019 г. ГП № 115 заняла первое место в городе Москве по числу выявленных случаев РПЖ на ранних стадиях, а в 2020 г. — второе место и была премирована грантами [34, 35]. Разработанный в ходе данного эксперимента исследования алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением на РПЖ нашел дальнейшее применение в практической работе первичного звена.

Заключение

Таким образом, проведенные мероприятия в рамках программы ранней диагностики РПЖ в ГП № 115 позволили создать условия для прикрепленных жителей беспрепятственно пройти онкоскрининг, оптимизировать маршрутизацию пациентов и получить положительный опыт сотрудничества в рамках государственно-частного партнерства по реализации программ ранней диагностики РПЖ, что позволило существенно сократить сроки ожидания медицинской помощи на всех этапах. В результате эксперимента

выявлены потенциальные ресурсы первичного звена в части возможностей реализации программ по ранней диагностике онкологических заболеваний, а также высокая результативность этих мероприятий, которая выразилась в увеличении обнаружения онкологических заболеваний, в том числе на ранних стадиях. Организационная модель данного эксперимента и его результаты могут быть приняты во внимание органами управления здравоохранения при разработке программ по ранней диагностике онкологических заболеваний.

Литература

1. Какорина Е.П. и др. Особенности структуры смертности в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2019. — № 5. — С. 822–826. [Kakorina E.P. et al. Features of the structure of mortality in Russian Federation // The problems of social hygiene, public health and history of medicine. — 2019. — № 5. — P. 822–826. In Russian].
2. Мадьянова В.В. Смертность лиц старше трудоспособного возраста от новообразований // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2020. — № 3–4. — С. 63–71. [Madyanova M.M. Neoplasms mortality for adults aged 60 and over // Health care standardization problems. — 2020. — № 3–4. — P. 63–71. In Russian].
3. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation on May 7, 2018 № 204 «On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024». In Russian].
4. Паспорт национального проекта «Здравоохранение». — М. — 2019. [Passport of the national project «Health». — Moscow. — 2019. In Russian].
5. Заседание президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам. 24 декабря 2018 года. — Москва. —

2018. [Meeting of the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects. December 24, 2018. In Russian].
6. Захарченко О.О. и др. Выявляемость злокачественных новообразований в процессе диспансеризации взрослого населения в Северо-Западном федеральном округе в 2016–2019 годах // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67. – № 6(5). [Zakharchenko O.O. et al. Detectability of malignant neoplasms in the process of medical examination of the adult population in the northwestern federal district in 2016–2019 // Social aspects of population health. – 2021. – V. 67. – № 6(5). In Russian].
 7. Каприн А.Д. и др. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 34–40. [Kaprin A.D. et al. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms // P.A. Herzen Journal of Oncology. – 2018. – V. 7. – № 1. – P. 34–40. In Russian].
 8. Каприн А.Д. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации // Современная онкология. – 2021. – № 2. – С. 211–247. [Kaprin A.D. et al. Prostate cancer. Clinical recommendation // Journal of Modern Oncology. – 2021. – № 2. – P. 211–247. In Russian].
 9. Барчук А.А. Перспективы популяционного скрининга рака предстательной железы // Демографическое обозрение. – 2017. – № 3. – С. 181–189. [Barchuk A.A. Perspectives on population-based prostate cancer screening // Demographic review. – 2017. – № 3. – P. 181–189. In Russian].
 10. Катибов М.И. Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 68–76. [Katibov M.I. Prostate cancer screening: current state of the problem // Experimental and clinical urology. – 2020. – № 2. – P. 68–76. In Russian].
 11. Киричек А.А. и др. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы // Онкоурология. – 2018. – № 2. – С. 109–121. [Kirichek A.A. et al. Risk-adapted approach to prostate cancer screening // Cancer Urology. – 2018. – № 2. – P. 109–121. In Russian].
 12. Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы от 6 февраля 2002 г. № 50 «О реализации программы «Целевая диспансеризация населения Москвы на 2002–2004 гг.» (Подпрограмма «Целевая диспансеризация мужского населения по выявлению заболеваний предстательной железы»». [Order of the Moscow Health Committee of February 6, 2002 № 50 «On the implementation of the program «Targeted medical examination of the population of Moscow for 2002-2004» (Subprogram «Targeted medical examination of the male population for the detection of diseases of the prostate gland»). In Russian].
 13. Лопаткин Н.А. и др. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса // Урология. – 2009. – № 5. – С. 50–54. [Lopatkin N.A. et al. Optimization of early diagnosis of prostate diseases in the conditions of a megapolis // Urology. – 2009. – № 5. – P. 50–54. In Russian].
 14. Аполихин О.И. и др. Популяционный скрининг злокачественных новообразований предстательной железы с использованием телемедицинских технологий // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 72–85. [Apolikhin O.I. et al. Efficiency of the telemedicine-based population screening of prostate cancer // Current problems of health care and medical statistics. – 2018. – № 2. – P. 72–85. In Russian].
 15. Резолюция профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по ранней диагностике заболеваний предстательной железы в России. – М. – 18 марта 2015 года. [Resolution of the relevant commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the early diagnosis of prostate diseases in Russia. Moscow. – March 18, 2015. In Russian]. <https://uronephro.ru/spetsialistam/rezolyutsiya-profilnoj-komissii-po-urologii-mz-rf.html>.

16. Пушкарь Д.Ю. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19 ДЗМ. – М. – 2015. – С. 52. [Pushkar D.Yu. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. – Moscow. – 2015. – P. 52. In Russian].
17. Ахметова А.И. и др. Международный опыт сокращения сроков ожидания плановой медицинской помощи и возможности его использования в России // Вопросы государственного и муниципального управления. – 2021. – № 4. – С. 137–158. [Akhmetova A.I. et al. International experience in reducing the waiting time for planned medical care: the possibility of applying this experience in Russia // Public administration issues. – 2021. – № 4. – P. 137–158. In Russian].
18. Заздравных Е.А. и др. Удалось ли реформам здравоохранения в России уменьшить очередь к врачу? // Экономическая политика. – 2021. – № 5. – С. 118–143. [Zazdrawnykh E.A. et al. Have healthcare reforms in Russia reduced queues to a doctor? // Economic policy. – 2021. – № 5. – P. 118–143. In Russian].
19. Чижова О.В. Изучение основных показателей здравоохранения г. Москвы в условиях реформы // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2016. – № 24. – С. 53–58. [Chizhova O.V. Study of the main indicators of Moscow's health in the conditions of reform // Fundamental and applied research: problems and results. – 2016. – № 24. – P. 53–58. In Russian].
20. Ярашева А.В. и др. Проблемы и перспективы кадрового обеспечения московского здравоохранения // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2020. – № 1. – С. 174–190. [Yarasheva A.V. et al. Problems and prospects personnel provision of Moscow healthcare // Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast. – 2020. – № 1. – P. 174–190. In Russian].
21. Агамов З.Х. Анализ структуры посещений пациентами врачей городской поликлиники // Исследования и практика в медицине. – 2018. – № 3. – С. 142–148. [Agamov Z.K. Analysis of the structure of patients visits to the city polyclinic // Research and Practical Medicine Journal. – 2018. – № 3. – P. 142–148. In Russian].
22. Гришина Н.К. и др. Результаты изучения мнения пациентов пожилого возраста о качестве организации первичной медико-санитарной помощи в г. Москве // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2017. – № 2. – С. 13–18. [Grishina N.K. et al. Results of study of opinion of patients of aggrersous age on quality of organization of primary health care in Moscow // Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. – 2017. – № 2. – P. 13–18. In Russian].
23. Роднянский Д.В. и др. Государственно-частное партнерство в сфере здравоохранения: региональный анализ // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2019. – № 1. – С. 133–139. [Rodnyansky D.V. et al. Public-private partnership in healthcare: regional analysis // International Journal of Applied Sciences and Technologies «Integral». – 2019. – № 1. – P. 133–139.
24. Смышляев А.В. и др. Государственно-частное партнерство в здравоохранении и его роль в формировании новой модели медицинской организации: отечественная практика и зарубежный опыт // Проблемы экономики и юридической практики. – 2018. – № 5. – С. 292–297. [Smyshlyaev A.V. et al. Public-private partnership in health care and its role in the formation of a new model of medical organization: domestic practice and foreign experience // Economic problems and legal practice. – 2018. – № 5. – P. 292–297. In Russian].
25. Постановление Правительства Москвы от 4 октября 2011 г. № 461-ПП об утверждении государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение) на 2012–2020 годы». [Decree of the Government of Moscow dated October 4, 2011 № 461-PP on the approval of the state program of the city of Moscow «Development of health care in the city of Moscow (Metropolitan health care) for 2012–2020». In Russian].
26. Штейнберг И.Ф. и др. Качественные методы. Полевые социологические исследования //

- СПб.: Алетейя. – 2009. – С. 356. [Shtejnberg I.F. et al. *Quality methods. Field sociological research* // SPb.: Aletejja. – 2009. – P. 356. In Russian].
27. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.10.2016 № 855 «Об организации направления пациентов в стационар кратковременного пребывания по профилю «урология». [Order of the Health Department dated 10/18/2016 № 855 «On organizing the referral of patients to a short-stay hospital in the urology profile». In Russian].
28. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal Law № 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on July 2, 2021) «On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation». In Russian].
29. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18 декабря 2015 г. № 1087 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». [Order of the Department of Health of Moscow dated December 18, 2015 № 1087 «On further improvement of the organization of the provision of specialized medical care in the field of oncology in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow». In Russian].
30. Постановление Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 № 1506 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2019 and for the Planning Period of 2020 and 2021». In Russian].
31. Постановление Правительства Москвы 27.12.2018 № 1703-ПП «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of Moscow dated December 27, 2018 № 1703-PP «On the territorial program of state guarantees of free medical care for citizens in the city of Moscow for 2019 and for the planned period of 2020 and 2021». In Russian].
32. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 15.01.2020 № 16 «Об оказании медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». [Order of the Moscow Department of Health of January 15, 2020 № 16 «On the provision of medical care in the field of oncology in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow»].
33. Приказ главного врача ГБУЗ «Городская поликлиника № 115 ДЗМ» от 24.01.2019 № 129п «Об организации мероприятий по скринингу мужского населения на выявление рака предстательной железы в ГБУЗ «ГП № 115 ДЗМ» в 2019 году». [Order of the chief physician of the City Polyclinic No. 115 DZM dated January 24, 2019 № 129p «On the organization of activities for screening the male population for the detection of prostate cancer in the State Budgetary Healthcare Institution «GP No. 115 DZM» in 2019». In Russian].
34. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.11.2019 № 983 «О получателях грантов Правительства Москвы «Ранняя диагностика. Рак победим» по итогам первого полугодия 2019 года». [Order of the Moscow Department of Health of November 18, 2019 № 983 «On recipients of grants from the Moscow Government «Early diagnosis. We will defeat cancer» based on the results of the first half of 2019. In Russian].
35. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 07.10.2020 № 1171 «О получателях грантов Правительства Москвы «Ранняя диагностика. Рак победим» по итогам первого полугодия 2020 года». [Order of the Moscow Department of Health of October 7, 2020 № 1171 «On recipients of grants from the Moscow Government «Early diagnosis. We will defeat cancer» based on the results of the first half of 2020. In Russian].