

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

КР  
Т  
Ж

№3 / 2021 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

№3

№3 / 2021 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

## Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

## №3, 2021 г.

**Издатель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

**Адрес редакции:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

Е-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)  
Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 20.09.2021 г.

Розничная цена свободная

## Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

## Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

## Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

## Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

## Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

## Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,  
MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after  
S.I. Georgievsky

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass  
Communications of the Russian Federation on 05/18/2015.  
Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific  
publications Higher Attestation Commission of Ministry of  
Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015.  
The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

## #3, 2021

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,  
Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of  
therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family  
medicine)

**Editorial office:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky,  
Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general  
practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia,  
295051

E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Internet site: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

**Phone:** +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations,  
proper names and other data are the authors of  
publications.

Editorial board can not share the views of the authors  
of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the  
accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

**Russian scientific-practical journal**

**Editor-in-Chief**

IL Kiliaritskaia, Simferopol

**Assistant of editor-in-chief**

YA Moshko, Simferopol

**Executive secretary**

IA Iskova, Simferopol

**Executive editor**

EV Maksimova, Simferopol

**Editorial Board**

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

**Editorial Council Members**

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

# Содержание

## В помощь практическому врачу

|                                                                                                         |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Особенности ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом в условиях вирусной пандемии COVID-19 ..... | 5 |
| <i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай</i>                  |   |

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Аллерген-специфическая иммунотерапия .....                     | 11 |
| <i>Н.В. Жукова, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова</i> |    |

## Вести с симпозиумов и конференций

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации ..... | 17 |
| <i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова</i>                                |    |

## Оригинальные исследования

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Показатели образа жизни, уровень учебного стресса и стрессоустойчивости у разнополюх студентов медицинского ВУЗа при дистанционном и очном обучении ..... | 22 |
| <i>И.Б. Бутырская, А.В. Ткач, Г.И. Неуїмина, А.Г. Бутырский</i>                                                                                           |    |

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Особенности комплексной реабилитации пациентов после перенесенного мозгового инсульта на фоне курсов ботулинотерапии ..... | 30 |
| <i>А.В. Меццеракова, А.В. Дворниченко, Е.Б. Пилипенко, А.С. Халилова</i>                                                   |    |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ..... | 36 |
| <i>И.Л. Кляритская, В.М. Андреев</i>                                                       |    |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Кандидозные поражения СОПР у больных с COVID-19: тактика ведения, коррекция терапии ..... | 40 |
| <i>Л.Х. Дурягина, Т.П. Сатаева, Л.А. Дегтярева, О.Н. Постникова, Т.А. Дубровина-Парус</i> |    |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом ..... | 44 |
| <i>Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец</i>                             |    |

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19 ..... | 51 |
| <i>В.А. Черноротов, М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин</i>                                                         |    |

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым ..... | 56 |
| <i>И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева, Н.А. Шадчнева, Э.Н. Лавренчук</i>                                                        |    |

## Опыт клинициста

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Статин-индуцированная миопатия .....                                          | 64 |
| <i>И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, В.В. Кривой, Е.В. Максимова</i> |    |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля. Клинический случай ..... | 71 |
| <i>И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова</i>                         |    |

# Contents

---

## To help the practitioner

---

|                                                                                                                                     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Features of the Maintenance and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus in the Conditions of the COVID-19 Virus Pandemic ..... | 5 |
| <i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.A. Sizova, E.Y. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova</i>                                          |   |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Allergen-specific immunotherapy .....                             | 11 |
| <i>N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova</i> |    |

---

## News From Symposia and Conferencess

---

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| European congress of cardiology 2021, results of the main studies, new clinical guidelines ..... | 17 |
| <i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>      |    |

---

## Original articles

---

|                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Indexes of Life Style, Educational Stress Level and Stress-Resistance in Medical Students of Different Genders in Distant and Full-Time Learning ..... | 22 |
| <i>I.B. Butyrskaya, A.V. Tkach, G.I. Neuymina, A.G. Butyrskii</i>                                                                                      |    |

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Features of comprehensive rehabilitation of patients after a brain stroke against the background of botulinotherapy courses. .... | 30 |
| <i>A.V. Mesheryakova, A.V. Dvornichenko, E.B. Pilipenko, Khalilova A.S.-A.</i>                                                    |    |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease ..... | 36 |
| <i>I.L. Kiliaritskaia, V.M. Andreyev</i>                                                     |    |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Candidiasis lesions of the oral mucosa in patients with COVID-19: tactics of patient management, therapy correction. .... | 40 |
| <i>L.Kh. Duryagina, T.P. Sataeva, L.A. Degtyareva, O.N. Postnikova, T.A. Dubrovina-Parus.</i>                             |    |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Features of Treatment of Generalized Periodontitis in Patients with Metabolic Syndrome ..... | 44 |
| <i>D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets</i>                         |    |

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Analysis of Computed Tomography of the Lungs Parenchyma During Dynamic Observation of Patients with COVID-19 ..... | 51 |
| <i>V.A. Chernorotov, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.</i>                                               |    |

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Clinical and laboratory characteristics and predictors of mortality in patients with viral SARS-CoV-2 lung disease in the Republic of Crimea ..... | 56 |
| <i>I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.P. Nikolaeva, N.A. Shadchneva, E.N. Lavrenchuk</i>                                                             |    |

---

## Clinician Experience

---

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Statin-induced myopathy .....                                                   | 64 |
| <i>I.L. Klaritskaya, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, E.V. Maksimova</i> |    |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Clopidogrel-induced enteropathy. Clinical case .....   | 71 |
| <i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova</i> |    |

# Особенности ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом в условиях вирусной пандемии COVID-19

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

## Features of the Maintenance and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus in the Conditions of the COVID-19 Virus Pandemic

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.A. Sizova, E.Y. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova

*Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, сахарный диабет, лечение

### Резюме

### Особенности ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом в условиях вирусной пандемии covid-19

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

В конце 2019 года человечество столкнулось с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным с вторжением нового коронавируса SARS-COV-2. Это также оказалось вызовом и для мировой системы здравоохранения. Наиболее уязвимыми в данных условиях оказались паци-

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Ицкова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Сизова Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Костюкова Елена Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: lutai2309@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

енты с сахарным диабетом (СД) вследствие чрезмерно высокой активности вируса в условиях гипергликемии, вследствие коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют течению СД, особенностей состояния их иммунного статуса и иммунного ответа на вирусную атаку. Тяжелое и среднее тяжелое течение заболевания COVID-19 требует обязательного пересмотра привычной сахароснижающей терапии. Крайне важным остается сохранение оптимального контроля гликемии, предупреждение развития кетоацидоза, в связи с чем в большинстве случаев приоритетным препаратом для контроля гликемии становится инсулин.

Продолжаются поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом испытываются, в том числе, и инновационные антидиабетические средства.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, сахарный диабет, лечение.

## Abstract

### Features of the Maintenance and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus in the Conditions of the COVID-19 Virus Pandemic

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.A. Sizova, E.Y. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova*

At the end of 2019, humanity faced an unprecedented challenge to the health of people associated with the invasion of the new coronavirus SARS-COV-2. This has also proved to be a challenge for the global health care system. The most vulnerable in these conditions were patients with diabetes mellitus (DM) due to the excessively high activity of the virus in hyperglycemia, due to comorbidity and obesity, which often accompany the course of DM, the peculiarities of their immune status and immune response to viral damage. The severe and moderate course of the COVID-19 disease requires a mandatory review of the usual hypoglycemic therapy. It is extremely important to maintain optimal control of glycaemia, prevent the development of ketoacidosis, and therefore, in most cases, insulin becomes the priority drug for controlling glycaemia.

The search for new drugs to fight coronavirus infection continues, and new randomized clinical trials of drugs are being launched. Innovative antidiabetic agents are also being tested as candidates for potentially effective means to combat coronavirus.

Keywords: coronavirus, COVID-19, diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

В конце 2019 года человечество столкнулось с вспышкой новой коронавирусной инфекции в Китайской Народной Республике. Возбудителю инфекции было присвоено официальное название SARS-CoV-2, и уже в марте 2020 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19 в мире [1].

Сердечно-сосудистые, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД) и онкология были выделены ВОЗ как ведущие неинфекционные заболевания, повышающие вероятность инфицирования COVID-19. У данных пациентов течение COVID-19 осложняется нетипичными проявлениями инфекционного процесса, декомпенсацией хронических заболеваний, прогрессированием осложнений, что является дополнительными факторами риска летального исхода. Необходимо учитывать влияние терапии COVID-19 на течение хронических заболеваний и лекарственные взаимодействия у коморбидных пациентов.

При сравнении данных о распространенности COVID-19 в Китае и США (5,3% и 10,9%, соответственно) с общей распространенностью СД в этих странах (10,9% и 13,3%, соответственно) [2], установлено, что количество инфицированных больных СД не превышает общую распространенность диабета в этих странах. Это показывает, что риски заболеть COVID-19 у больных СД не превышают ри-

ски в общей популяции. Но если пациент с СД уже инфицирован новым коронавирусом SARS COV-2, то болезнь у него протекает гораздо тяжелее, чем у пациентов без СД, и частота летальных исходов у пациентов с СД значимо выше [3,4].

Вирус SARS COV-2 для того, чтобы внедриться в клетки-мишени человека (прежде всего в альвеолярные клетки легких), должен вступить в контакт со своим рецептором. Установлено, что таким рецептором для нового коронавируса является ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) [5]. Экспрессия этого фермента достаточно высока на слизистой полости рта, носоглотки и в ткани легких (в альвеолярных клетках типа 2) [6,7]. Именно поэтому «входными воротами» для вируса являются верхние дыхательные пути, после чего вирус легко проникает в легкие и поражает альвеолы, вызывая быстрое развитие пневмонии и дыхательной недостаточности. Экспрессия АПФ2 также высока в клетках энтероцитов толстой кишки, клетках миокарда, проксимальных почечных канальцах, печени, поджелудочной железы [8]. Такая локализация экспрессии рецептора к новому коронавирусу может объяснять и другие проявления заболевания, такие как диарея, потеря обоняния, впервые возникающая транзиторная гипергликемия.

В экспериментальных исследованиях на мышах

было показано, что в условиях гипергликемии в ряде органов и тканей (почки, печень, поджелудочная железа) экспрессия АПФ2 повышается многократно [9]. При СД повышаются не только экспрессия рецептора, но и его связываемость с коронавирусом. У больных СД выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию происходит гораздо интенсивнее, чем при нормальном углеводном обмене (глюкоза является «источником энергии» для иммунологических реакций). Следовательно, при неудовлетворительном контроле гликемии пациенты с СД подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции. Смертность людей с гликемией 10 ммоль/л (180 мг/дл) в 3 раза выше, чем лиц с гликемией 6,4 ммоль/л (116 мг/дл): 28,8% и 6%, соответственно [10].

Больные СД в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, хроническая болезнь почек), имеют значимые риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В недавно опубликованном метаанализе Wang и соавт. [11], включавшем 1558 больных с COVID-19, было показано, что эти сопутствующие заболевания существенно повышают риски тяжелого течения вирусного заболевания: наличие артериальной гипертензии повышало эти риски в 2,29 раза ( $P < 0,001$ ), ХОБЛ – в 5,97 раза ( $P < 0,001$ ), сердечно-сосудистой патологии – в 2,93 раза ( $P < 0,001$ ), цереброваскулярной болезни – в 3,89 раза ( $P = 0,002$ ).

Наличие ожирения у больных СД2 является дополнительным независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19. Например во Франции, люди с ожирением составляли 47,6% от всех госпитализированных с диагнозом COVID-19, из которых 14,5% больных имели морбидное ожирение ( $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$ ). У лиц с  $ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$  потребность в переводе пациентов на искусственную вентиляцию легких возрастала в 1,6 раза независимо от возраста, наличия артериальной гипертензии и СД [12].

В настоящее время продолжают поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом проходят испытания, в том числе, и инновационные антидиабетические средства. В 2020 году были опубликованы методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы «Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19» [18].

В дебюте COVID-19 пациенты с СД имеют более легкую форму, у большинства пациентов диагностируется бессимптомное течение. Внезапное повышение глюкозы может являться первым симптомом COVID-19. Для пациента с СД характерен ряд особых

симптомов, требующих внимания со стороны врачей: повышение температуры тела, гипергликемия выше 13,0 ммоль/л, быстрое снижение веса, жажда, тошнота, рвота, частое дыхание со специфическим запахом, появление кетонов в моче. При появлении этих симптомов пациенту показана экстренная лабораторная диагностика для верификации вирусной инфекции и госпитализация в стационар [16]. Показаниями к экстренной госпитализации пациентов с СД вне зависимости от подозрения на коронавирусную инфекцию являются: гликемия выше 13,0-15,0 ммоль/л, появление кетонов в моче, тяжелая гипогликемия, синдром диабетической стопы, развивающаяся гангрена пальца, стопы, флегмона и наличие прогрессирующих некротических и/или гнойно-некротических изменений, критическая ишемия нижних конечностей, болевая нейропатия, диабетическая ретинопатия: острое нарушение зрения, болевой синдром, диабетическая нефропатия: олиго- или анурия, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острые сердечно-сосудистые заболевания, острые хирургические заболевания.

Все пациенты с СД с подозрением на COVID-19 должны пройти тестирование путем взятия мазков на обнаружение РНК SARS-CoV-2, что является «золотым стандартом» для его диагностики. При получении отрицательного результата пациенты с СД должны быть протестированы повторно в интервале от 24 до 72 часов (для исключения ложноотрицательного результата). Всем пациентам с необоснованной декомпенсацией СД и подозрительных на COVID-19, а также при получении положительного мазка даже при отсутствии симптоматики рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) для исключения пневмонии вирусного генеза. По результатам КТ ОГК формируется лечебная и диагностическая тактика. Стандартная рентгенография имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений вначале заболевания и не может применяться для ранней диагностики [16, 17].

Пациентам с СД требуется поддержание оптимального гликемического контроля, более частый мониторинг уровня глюкозы в крови и своевременная коррекция сахароснижающей терапии с назначением инсулина. У пациентов с СД, при подтверждении COVID-19, необходимо оценить тяжесть течения заболевания. Тяжесть течения вирусной инфекции обуславливает коррекцию сахароснижающей терапии и ее интенсификацию.

### **По степени тяжести COVID-19 подразделяется на:**

Легкое течение: температура  $< 38^\circ\text{C}$ , кашель, слабость, боли в горле;

Среднетяжелое течение: температура  $> 38^\circ\text{C}$ , ЧДД  $> 22$ , одышка при физических нагрузках, пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких),

Группы препаратов, требующие контроля и наблюдения на фоне лечения COVID-19 при СД

| Группа препаратов | Риски терапии                                       | Легкое течение                                 | Среднетяжелое течение                              | Тяжелое течение<br>Респираторная поддержка |
|-------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ПСМ               | риск гипогликемии<br>тромбоцитопения,<br>лейкопения | контроль<br>гликемии,<br>СКФ                   | контроль гликемии,<br>СКФ, отмена по<br>показаниям | отмена                                     |
| МЕТФОРМИН         | лактатацидоз                                        | продолжение<br>терапии или<br>снижение<br>дозы | отмена                                             | отмена                                     |
| иНГЛТ2            | кетацидоз, дегидратация                             | отмена                                         | отмена                                             | отмена                                     |
| аГПП1             | диспепсические явления<br>(тошнота, рвота)          | следить за<br>симптомами                       | следить за<br>симптомами, отмена<br>по показаниям  | отмена                                     |
| и ДПП4            |                                                     | продолжить                                     | продолжить                                         | отмена                                     |
| ИНСУЛИН           |                                                     | контроль<br>гликемии, по<br>показаниям         | по показаниям базис-<br>болюсная терапия           | непрерывное в/в<br>введение                |

Табл. 2

Целевые показатели гликемического контроля

| Течение COVID-19 | Кратность контроля                                                | Гликемия натощак, ммоль/л                                                                                               | Постприандиальная гликемия, ммоль/л                                                                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкое           | Каждые 6 часов                                                    | 4,4-6,1<br>Целевые уровни гликемии<br>согласно выставленным целевым<br>показателям общепринятой<br>клинической практики | 6,1-7,8<br>Целевые уровни гликемии<br>согласно выставленным<br>целевым показателям<br>общепринятой клинической<br>практики |
| Средней тяжести  | Каждые 4 часа                                                     | 6,1-7,8                                                                                                                 | 7,8-10,0                                                                                                                   |
| Тяжелое          | Каждые<br>2-4 часа                                                | 6,1-7,8                                                                                                                 | 7,8-10,0                                                                                                                   |
| Критическое      | Каждые 3 часа,<br>при гликемии выше<br>13,0 ммоль/л каждый<br>час | 7,8-10,0                                                                                                                | 7,8-11,9                                                                                                                   |

SpO<sub>2</sub> < 95%, СРБ сыворотки крови >10 мг/л;

Тяжелое течение: ЧДД более 30, SpO<sub>2</sub> ≤93%, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤300 мм рт.ст., прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24-48 ч), снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт.ст. или диастолическое АД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч), лактат артериальной крови >2 ммоль/л, qSOFA >2 балла;

Крайне тяжелое течение: ОДН с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ), септический шок, полиорганная недостаточность [18].

При легком течении коронавирусной инфекции пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Особенности ведения пациентов при легком течении коронавирусной инфекции:

Целевая гликемия соответствует утвержденным индивидуальным показателям согласно правилам общепринятой клинической практики;

Рекомендовано чаще проводить самоконтроль гликемии, кратность контроля составляет каждые 4-6 часов с оценкой интервалов приема пищи;

Показано расширить питьевой режим до 2 литров в сутки с учетом сопутствующих заболеваний, не менее 100 мл жидкости каждый час;

Показано рационализировать и сбалансировать питание, необходимо достаточное потребление калорий, дробное употребление углеводов. Не ограничивать пациента в белковых продуктах (за исключением рекомендаций при тяжелой нефропатии);

Рекомендовано регулярно контактировать с врачом посредством телемедицинских и телефонных консультаций;

Рекомендовано назначение симптоматической терапии, при невыраженной интоксикации и при диспепсических явлениях добавить энтеросорбенты, профилактические дозы антикоагулянтов;

Продолжение ранее назначенного лечения СД с учетом профиля безопасности принимаемых пре-

паратов;

Необходимо информировать пациента, что нельзя корректировать и/или отменять самостоятельно компоненты сахароснижающей терапии;

При повышении гликемии выше 13-15 ммоль/л показано добавление к лечению инсулина изофан-человеческий генно-инженерный или аналога инсулина длительного действия, контроль кетонов в моче, телефонная консультация при невозможности самостоятельной коррекции гликемии [18].

Схемы перевода пациентов с СД2 на инсулинотерапию подробно изложены в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск» [15].

Всем пациентам с СД, имеющим среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, показана госпитализация. В стационаре показано выполнение лабораторного теста на ПЦР и КТ ОГК для диагностики пневмонии специфического вирусного генеза. Этот этап необходим для дальнейшей маршрутизации пациента, определения тактики ведения и лечебно-диагностического контроля.

Информация по основным группам сахароснижающих препаратов, рискам, возникающих при лечении данными группами препаратов, контролю и наблюдению за пациентами на фоне лечения COVID-19 при СД представлена в таблице № 1.

### Особенности лечения при среднетяжелом течении COVID-19:

Целевая гликемия определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания. При среднетяжелом течении COVID-19 госпитальная целевая гликемия может соответствовать показателям 6,1-10,0 ммоль/л;

Контроль гликемии проводится каждые 2-4 часа;

Контроль кетонов в моче 1-2 раза в день;

Контроль электролитов крови, газообмена, pH и лактата 1 раз в день (при отсутствии показаний или стабилизации состояния не проводится);

Показано расширить питьевой режим до 2-3 литров в сутки, инфузионная дезинтоксикационная терапия проводится только по показаниям: высокая гипертермия, диарея, затруднения приема жидкости per os;

Всем госпитализированным пациентам рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в профилактических дозах, по показаниям – симптоматической, антибактериальной терапии;

При среднетяжелом течении COVID-19 необходимо отменить прием следующих сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении СД 2 типа: метформина, агПП-1, глифлозинов, иНГЛТ2. Возможно использование препаратов сульфонилмочевины (с низким риском гипогликемии) и ДПП-4 с учетом профиля безопасности и коррекции дозы. При отмене вышеуказанных препаратов к терапии добавляется инсулин в дозах, позволяющих удерживать целевые значения гликемии.

При гипергликемии выше 13,0-15,0 ммоль/л в течение 24 часов, показан перевод на базис-болюсную инсулинотерапию (базальный инсулин старт с 10 Ед в сутки или 0,1-0,2 Ед на кг массы тела, ИКД по 4 Ед перед основными приемами пищи), титрация базального и ИКД (или ИУКД) проводится по общеклиническим правилам.

С учетом назначения противовирусной, иммуномодулирующей терапии COVID-19, а также антибактериальной (при присоединении вторичной инфекции) необходимо учитывать их побочные эффекты и влияние на течение СД, а также на особенности гликемического контроля.

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной, а в дальнейшем и полиорганной недостаточности, лечение проводится в условиях отделений реанимаций и интенсивной терапии с респираторной, нутритивной и вазопрессорной поддержкой. Ведение таких пациентов имеет ряд обязательных особенностей:

В среднем целевая гликемия может соответствовать показателям 7,8-11,9 ммоль/л, определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания;

При гликемии выше 13,0 ммоль/л контроль гликемии проводится ежечасно, при гликемии ниже 13,0 ммоль/л – каждые 3 часа;

Контроль кетонов в моче проводится 2 раза в день;

Контроль электролитов крови, газообмена, pH и лактата проводится 2 раз в день;

Пациенты переводятся на инсулинотерапию (назначить ИКД (или ИУКД) внутривенным введением через инфузомат или капельно со скоростью 0,1 Ед/кг/час, отменяются все ранее принимаемые сахароснижающие препараты кроме инсулина;

Проводится инфузионная дезинтоксикационная терапия (по показаниям);

Показано назначение антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах, назначение симптоматической, антибактериальной терапии, своевременное определение показаний для проведения упредительной терапии «цитокинового шторма»;

С учетом назначения противовирусной, антибактериальной и терапии глюкокортикоидами COVID-19, а также высоким риском развития сепсиса необходимо учитывать побочные эффекты терапии тяжелых осложнений на течение СД и на особенности гликемического контроля [18].

Целевые показатели гликемического контроля у пациентов СД на фоне лечения COVID-19 представлены в таблице № 2.

Критерии выписки из стационара пациентов с СД: нормальная температура тела в течение 3 дней, отсутствие симптомов поражения респираторного тракта, уменьшение уровня СРБ до уровня менее 2-х норм, уровень лейкоцитов выше  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , достижение целевых показателей гликемии, отрицательный результат теста ПЦР.

При выписке из стационара пациенты обеспечи-

ваются препаратами инсулина на время дальнейшей самоизоляции, им рекомендуется продолжить назначенную инсулинотерапию в течение не менее 2 недель под контролем эндокринолога по месту жительства. Возобновление приема метформина, арГПП-1 и ИГЛТ2 возможно через 2 недели в случае полной реконвалесценции пациента.

В связи с повышенным риском манифестации нарушений углеводного обмена рекомендуется контроль глюкозы крови натошак через 3 и 6 месяцев после полного выздоровления от COVID-19.

СД, как и другие сопутствующие заболевания, являются важными предикторами заболеваемости и смертности у пациентов с COVID-19. Режимы ранней изоляции, ранней диагностики и ранней коррекции терапии могут в совокупности способствовать лучшему контролю заболевания и результатов ведения таких пациентов.

### Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium; 2019.
3. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
4. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
6. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
7. Zou X, Chen K, Zou J, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
8. Rabi EA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231-235. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
9. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 287 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3). pii: E563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
10. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020; 1932296820924469. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
11. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(7):6049–6057. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
12. Simmonet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831>
13. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 10-я версия от 08.02.21 (static-1.rosminzdrav.ru). — Минздрав России, 2021. Доступно по: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19)
14. Гринёва Е.Н., Халимов Ю.П., Бабенко А.Ю., и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. — М.: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», 2020. Доступно по: <http://www.almazorcentre.ru/?p=62944>
15. Дедов И.П., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.П. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № S1-1. — С. 1-144.
- [Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
16. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. — М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 2020. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. Rekomendatsii dlya vrachev po lecheniyu endokrinnykh zabolevaniy v usloviyakh pandemii COVID-19.
17. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.П. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — № 2. — С. 132-139. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>
18. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19.- М.: Методические рекомендации Департамент здравоохранения города Москвы, 2020 48с. Available from: [https://remedium.ru/upload/medialibrary/769/MR\\_87\\_diabet\\_COVID-19\\_08-07-2020.pdf](https://remedium.ru/upload/medialibrary/769/MR_87_diabet_COVID-19_08-07-2020.pdf)

# Аллерген-специфическая иммунотерапия

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

## Allergen-specific immunotherapy

N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, антитела, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия

### Резюме

#### Аллерген-специфическая иммунотерапия

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный метод лечения аллергии, воздействующий на все звенья патологического процесса. АСИТ позволяет облегчить симптомы аллергии и снизить потребность в медикаментозной терапии. Аллерген-специфическая иммунотерапия – это потенциально болезнь-модифицирующая терапия, которая эффективна для лечения аллергического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и гиперчувствительности к жалящим насекомым. Решение о назначении или продолжении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента, эффективности применяемой фармакологической терапии и предпочтений пациента. Итогом АСИТ является повышение адаптационного потенциала организма, уменьшается уровень IgE, вырабатываются «блокирующие» IgG-антитела, которые связывают аллерген, но не запускают аллергический ответ. Чем больше молекул аллергена свяжется с IgG, тем меньше их попадет на IgE и тем ниже вероятность возникновения аллергической реакции; в тканях становится меньше тучных клеток (именно они выделяют хемокины – вещества, вызывающие симптомы аллергии). Меньше тучных клеток – меньше хемокинов – меньше симптомов.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, антитела, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия.

**Жукова Наталья Валериевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Килесса Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Костюкова Елена Андреевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Шкадова Марина Геннадьевна** – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

## Abstract

## Allergen-specific immunotherapy

*N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova*

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only method of allergy treatment that affects all links of the pathological process. ASIT allows to relieve allergy symptoms and reduce the need for drug therapy. Allergen-specific immunotherapy is a potentially disease-modifying therapy that is effective in treating allergic rhinitis/conjunctivitis, allergic asthma, and hypersensitivity to stinging insects. The decision to prescribe or continue allergen-specific immunotherapy should be made on a case-by-case basis, taking into account the individual characteristics of the patient, the effectiveness of the pharmacological therapy used and the patient's preferences. The result of ASIT is an increase in the adaptive potential of the body, the level of IgE decreases, and "blocking" IgG antibodies are produced that bind the allergen, but do not trigger an allergic response. The more allergen molecules bind to IgG, the less they will get on IgE and the lower the likelihood of an allergic reaction; there are fewer mast cells in the tissues (they are the ones that release chemokines – substances that cause allergy symptoms). Less mast cells – less chemokines – fewer symptoms.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, antibodies, allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis, insect allergy, sublingual therapy, subcutaneous injections.

**А**ллерген-специфическая иммунотерапия является особым методом лечения, который потенциально модифицирует заболевание и эффективен для лечения аллергического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и инсектной аллергии. Однако, несмотря на его доказанную эффективность, это метод недостаточно часто используется в условиях Республики Крым.

Решение о проведении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных факторов пациента, таких, как степень тяжести заболевания, количество и тип лекарства, необходимые для контроля симптомов, побочных эффектов фармакологического лечения и предпочтений пациента. Поскольку эта форма терапии сопряжена с риском развития анафилактических реакций, ее должны назначать только врачи, прошедшие соответствующую подготовку по лечению аллергических состояний. Кроме того, для подкожной терапии инъекции должны проводиться под медицинским наблюдением в клиниках, которые оборудованы для лечения анафилаксии.

Аллергенспецифическая иммунотерапия – это эффективное лечение, используемое аллергологами и иммунологами при распространенных аллергических состояниях, в частности, при аллергическом рините/конъюнктивите, аллергической астме и инсектной аллергии [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Эта форма терапии обычно включает подкожное введение постепенно увеличивающихся количеств соответствующих аллергенов пациента до тех пор, пока не будет достигнута доза, эффективная для индукции иммунологической толерантности к аллергенам. Сублингвальные составы таблеток также доступны в Республике Крым для лечения аллергии к пыльце растений и клещам домашней пыли. Эти сублингвальные составы включают регулярное самостоятельное введение экстракта аллергена под язык и

не требуют обширной «дозировки». Основными задачами аллерген-специфической иммунотерапии являются уменьшение симптомов, вызываемых аллергенами, и предотвращение рецидива заболевания в долгосрочной перспективе. В настоящее время это единственное доказанное болезнь-модифицирующее вмешательство при аллергическом заболевании [5, 6].

В соответствии с современными представлениями, АСИТ обуславливает два различных, возможно, последовательных механизма – генерацию Т-регуляторных клеток (T-regs) и переключение иммунного ответа с Th2 на Th1. Введение аллергенов активирует секрецию интерлейкина-10 (IL-10) дендритными клетками, которые способствуют индукции Т-регуляторных клеток, секретирующих IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), вызывающих супрессию как Th2-, так и Th1-клеток. Кроме того, IL-10 индуцирует секрецию В-клетками аллергенспецифических IgG1, IgG4, IgA. Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизмах АСИТ специфических IgG1, IgG4, IgA, которым отводится роль блокирующих антител. При проведении АСИТ возможно образование антиизотипических антител, то есть анти-IgE-антител. Так же IL-10 снижает уровни антител, специфичных к аллергену иммуноглобулина Е (IgE), повышает уровни антител иммуноглобулина G4 (IgG4) («блокирующих»), которые играют роль во вторичных иммунных реакциях, и уменьшает высвобождение про-воспалительных цитокинов из тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток. Аллерген-специфическая иммунотерапия уменьшает привлечение тучных клеток, базофилов и эозинофилов к коже, носу, глазу и слизистой бронхов после воздействия аллергенов и уменьшает высвобождение медиаторов, таких как гистамин, из базофилов и тучные клетки [5, 7]. Исследования, касающиеся механизмов иммунотерапии, все еще продолжаются и помогут дополнительно выяснить,

как эта форма терапии оказывает свое благотворное влияние при аллергических заболеваниях.

Перед началом АСИТ необходимо проведение кожных (скарификационных или prick-test) проб для уточнения причинно-значимых аллергенов. Этот метод диагностики считается более чувствительным и экономически эффективным, чем сывороточные тесты IgE [5, 6, 7].

### Показания для проведения АСИТ:

- симптомы аллергического заболевания, которые плохо контролируются фармакологической терапией или мерами элиминации;
- фармакотерапия требует высоких доз лекарств, нескольких лекарств или и того, и другого для поддержания контроля над заболеванием;
- пациенты желают избежать длительного применения фармакологической терапии.

Аллергенспецифическая иммунотерапия противопоказана пациентам с медицинскими состояниями, которые повышают риск смерти пациента от системных реакций, таких как тяжелая или плохо контролируемая астма или значительные сердечно-сосудистые заболевания (например, нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда, значительная аритмия и неконтролируемая артериальная гипертензия) [6, 7].

Воздействие бета-блокаторов было связано с более серьезной и устойчивой к лечению анафилаксией [7, 8]. Следовательно, использование бета-блокаторов является абсолютным противопоказанием к иммунотерапии аллергенами окружающей среды.

Несмотря на то, что не существует конкретного верхнего или нижнего возрастного предела для начала аллерген-специфической иммунотерапии [7], особое внимание следует уделить его применению у детей в возрасте до 6 лет и пожилых людей. Иммунотерапия эффективна у детей и часто хорошо переносится. Тем не менее, дети младше 6 лет могут испытывать затруднения при взаимодействии с режимом иммунотерапии и инъекциями. Следовательно, врачи должны взвесить риски и преимущества терапии в этой популяции пациентов. Риски в сравнении с преимуществами иммунотерапии также необходимо учитывать у пожилых людей, поскольку у этих пациентов часто возникают сопутствующие заболевания, которые могут увеличить риск возникновения побочных эффектов, связанных с иммунотерапией.

Особое внимание следует также уделить применению аллергенспецифической иммунотерапии у беременных женщин и у пациентов со злокачественными новообразованиями или иммунодефицитом/аутоиммунными заболеваниями. Иммунотерапия обычно не начинается у беременных женщин; однако, она может быть продолжена у женщин, которые начали лечение до наступления беременности [7, 9]. Наконец, некоторым врачам неудобно манипулировать иммунной системой у пациентов с ауто-

иммунными нарушениями, синдромами иммунодефицита или злокачественными заболеваниями. Тем не менее, нет убедительных доказательств того, что аллерген-специфическая иммунотерапия действительно противопоказана этим пациентам, при условии, что были рассмотрены риски и преимущества терапии [7].

### Аллергический ринит

Аллергенспецифическая иммунотерапия является эффективным средством лечения аллергического ринита/конъюнктивита, особенно для пациентов с сезонным аллергическим ринитом, вызванным пылью, в том числе пылью деревьев, луговых и сорных трав [3, 5, 6, 10]. Также было показано, что он эффективен для лечения аллергического ринита, вызванного клещами домашней пыли, *Alternaria*, тараканов, перхоти кошек и собак. Симптомы у пациентов часто улучшаются, даже когда они оказываются резистентными к обычной лекарственной терапии [3, 5, 11].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере, 3 года аллерген-специфической иммунотерапии обеспечивают благоприятные эффекты у пациентов с аллергическим ринитом, которые могут сохраняться в течение нескольких лет после прекращения терапии [12, 13]. Например, в Канаде большинство аллергологов рассматривают прекращение иммунотерапии после 5 лет адекватного лечения. Последние данные ясно показали, что только 2 года иммунотерапии, либо подкожным путем, либо подъязычным путем, недостаточно для обеспечения долгосрочных эффектов [14, 23, 24]. Иммунотерапия может также снизить риск развития астмы у детей с аллергическим ринитом [25, 26, 27].

### Бронхиальная астма

Было показано, что иммунотерапия эффективна против аллергической астмы, вызванной травой, амброзией, клещами домашней пыли, перхотью кошек и собак и альтернативой [6, 15]. Кокрановский обзор 88 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучалось применение аллергенспецифической иммунотерапии при лечении астмы, подтвердил ее эффективность в уменьшении симптомов астмы и применении лекарств от астмы, а также в улучшении гиперреактивности дыхательных путей [1]. Данные также свидетельствуют о том, что аллергенспецифическая иммунотерапия может предотвратить возникновение астмы у людей с атопией [17, 18]. Одно исследование детей с аллергией на траву и/или пыльцу березы показало, что только у 26% пациентов, получавших иммунотерапию, развивалась астма через 3 года после завершения лечения, по сравнению с 45% пациентов, которые не получали иммунотерапию [18]. Аллерген-специфическая иммунотерапия может

также изменить прогрессирование установленной астмы у детей [19]. Однако в настоящее время нет доказательств того, что иммунотерапия влияет на развитие установленной астмы у взрослых.

## Атопический дерматит

Иммунотерапия может быть эффективной при атопическом дерматите, когда это состояние связано с чувствительностью к аэроаллергену [6, 7]. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с участием 385 субъектов показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия оказала значительное положительное влияние на атопический дерматит [20]. Следовательно, иммунотерапия может быть рассмотрена для пациентов с атопическим дерматитом, связанным с сенсibilизацией аэроаллергена.

## Отбор пациентов

Решение о проведении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных факторов пациента, таких как степень, до которой симптомы могут быть уменьшены с помощью фармакологической терапии, а также немедикаментозного контроля [7].

Те пациенты, у кого в анамнезе были случаи невосприимчивости или кто умственно или физически не в состоянии четко общаться с лечащим врачом, могут быть плохими кандидатами на иммунотерапию. Неспособность эффективно общаться с врачом затруднит сообщение пациенту о признаках и симптомах, свидетельствующих о системных реакциях [7].

## Аллергический ринит

Принято считать, что всем пациентам с явлениями аллергического ринита, у которых затруднен ночной сон, а также тем, у кого фармакотерапевтические препараты не оказывают значимого эффекта, должен быть предложен метод АСИТ [3, 5].

## Бронхиальная астма

Как и в случае аллергического ринита и аллергии на яд, применение аллерген-специфической иммунотерапии при астме следует рассматривать в каждом конкретном случае. Его можно использовать до назначения терапии ингаляционным кортикостероидом (иГКС) у пациентов с легкой аллергической астмой и сопутствующим аллергическим ринитом и в качестве дополнительной терапии у пациентов, использующих только иГКС [15]. Аллергенспецифическая иммунотерапия может также рассматриваться у пациентов, использующих комбинированные ингаляторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (LTRA) и/или омализумаб,

если симптомы астмы контролируются. Чтобы снизить риск серьезных реакций, необходимо контролировать симптомы астмы, а объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) должен превышать 70%, прогнозируемый на момент введения иммунотерапии [16].

## Контроль над проведением иммунотерапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия сопряжена с риском возникновения анафилактических реакций (серьезных аллергических реакций, которые быстро начинаются и могут привести к смерти), и поэтому ее следует проводить только врачам, которые прошли соответствующую подготовку по лечению аллергии и применению иммунотерапии (например, как аллергологов, так и иммунологов). Инъекции должны проводиться там, где присутствует врач, и в клиниках, оборудованных для управления возможными опасными для жизни реакциями.

Аллерген-специфическая иммунотерапия состоит из двух фаз: фазы наращивания (также называемой повышением дозы или индукции) и фазы поддерживающей терапии. На этапе наращивания пациент получает еженедельные инъекции, начиная с очень низкой дозы, с постепенным увеличением дозы в течение 3-6 месяцев. Частота инъекций на этом этапе обычно колеблется от 1 до 3 раз в неделю, хотя иногда используются более быстрые графики наращивания. После этого периода пациент обычно вырабатывает достаточную толерантность к аллергену, так что достигается поддерживающая (терапевтическая) доза. Во время поддерживающей фазы пациент обычно получает инъекции поддерживающей дозы каждые 4-6 недель для яда и каждые 4 недели для ингаляционных аллергенов, обычно в течение 3-5 лет. После этого периода многие пациенты испытывают длительный защитный эффект и, следовательно, можно рассмотреть возможность прекращения терапии в зависимости от факторов риска рецидива в случае иммунотерапии яда [7].

Пациенты, получающие поддерживающую иммунотерапию, должны регулярно наблюдаться для оценки эффективности лечения; для контроля побочных реакций; оценки соблюдения пациентом терапии и определения, можно ли прекратить иммунотерапию или требуется коррекция дозы. Например, снижение дозы может потребоваться в периоды, когда пациент подвергается воздействию повышенных уровней аллергена или когда он испытывает обострение симптомов.

В настоящее время не существует специальных тестов или клинических маркеров, которые бы различали пациентов с рецидивом и тех, у кого сохранится длительная клиническая ремиссия после прекращения иммунотерапии аллергеном. Следовательно, решение о продолжении иммуноте-

рации после 3-5 лет должно основываться на индивидуальных факторах пациента, таких как тяжесть заболевания, выгоды, получаемые от лечения, история реакций, предпочтения пациента и удобство лечения [7].

## Сублингвальная иммунотерапия

Сублингвальная иммунотерапия является новым способом десенсибилизации пациентов и включает размещение таблетки экстракта аллергена под языком до его растворения. В настоящее время он доступен для лечения аллергии на траву и амброзию, а также аллергического ринита, вызванного клещами домашней пыли (с конъюнктивитом или без него). В настоящее время в Республике Крым доступны препараты ТОО «Бурли» (Казахстан) Антиполлин, а также Alk-Abello, A/S (Дания) Grazax, Ragwizax и Acarizax [22]. Сублингвальный путь иммунотерапии предлагает множество потенциальных преимуществ по сравнению с подкожным путем, включая удобство избегания инъекций, удобство домашнего применения и благоприятный профиль безопасности. Как и подкожная иммунотерапия, подъязычная иммунотерапия показана для лиц с аллергическим ринитом / конъюнктивитом, которые не ответили на традиционную фармакотерапию или не перенесли ее, или которые являются неблагоприятными для использования этих традиционных методов лечения.

Наиболее распространенными побочными эффектами сублингвальной иммунотерапии являются местные реакции, такие как зуд в полости рта, раздражение горла и зуд в ухе [6]. Эти симптомы обычно проходят после первой недели терапии.

## Подкожная иммунотерапия

Подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия, как правило, безопасна и хорошо переносится при использовании у правильно подобранных пациентов. Однако могут возникнуть локальные и системные реакции. Местные реакции, такие как покраснение или зуд в месте инъекции, обычно можно лечить с помощью местного лечения (например, холодных компрессов или местных кортикостероидов) или пероральных антигистаминных препаратов. Системные реакции возникают примерно у 1-4% пациентов, получающих иммунотерапию подкожным аллергеном [6], и могут быть от слабой до тяжелой. Самая тяжелая реакция – анафилаксия. Смертельные анафилактические реакции встречаются редко, примерно в 1 из каждых 8 миллионов введенных иммунотерапевтических доз [6].

## Выводы

Аллерген-специфическая иммунотерапия является потенциально модифицирующей заболевание терапией, которая эффективна для лечения аллер-

гического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и гиперчувствительности жгучих насекомых, а также атопического дерматита, связанного с сенсибилизацией аэроаллергена. Хотя до сих пор неясно, как именно работает эта форма терапии, иммунотерапия связана с переходом от Th2 к Th1 иммунным ответам и продукцией Т-регуляторных клеток, которые ослабляют иммунный ответ на соответствующие аллергены. Аллергенспецифическая иммунотерапия при использовании у правильно подобранных пациентов чрезвычайно безопасна. Эта форма терапии, однако, несет риск анафилактических реакций и, следовательно, должна назначаться только врачами, которые имеют соответствующую подготовку по лечению аллергии. Кроме того, иммунотерапия должна проводиться только врачами, которые оснащены для лечения угрожающей жизни анафилаксии.

## Литература

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186.
2. Abramson MJ, Puy MR, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):969-74.
3. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM. British society for allergy and clinical immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1177-200.
4. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2000;22(3):329-41.
5. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S306-13.
6. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy Manual. 2016. <http://csaci.ca/wp-content/uploads/2017/12/IT-Manual-2016-5-July-2017-ren.pdf>. Accessed 12 July 2018
7. Cox L, Nelson H, Lockett R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55.
8. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Dinakar C, Greenhawt M, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Wallace D. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(1):28-54.
9. Ouyebman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31.
10. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD001936.
11. Frew AJ, Powell RM, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):319-25.
12. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):668-75.
13. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen LA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61(2):198-201.
14. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, Sever ML, Babnson HT, Lawson K, Harris KM, Plough AG, Panza JL, Qin T, Lim N, Tchao NK, Togias A, Durham SR, Immune Tolerance Network GRASS Study Team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the grass randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(6):615-25.
15. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):942-9.
16. Calamita Z, Sacconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using

the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006;61(10):1162-72.

17. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2048-52.

18. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Hast A, Koirikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C, PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-9.

19. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14 year study. *Pediatrics*. 1968;42(5):793-802.

20. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110-7.

21. Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy*. 2015;8:75-86.

22. ALK-Abelló A/S. ACARIZAX Product Monograph. May 2017.

23. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, Soulié S, Zeldin RK. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300 IR 5 grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:568-77.

24. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25.

25. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1361-6.

26. Canonica G, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.

27. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):39-43.

28. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization systemic allergic reaction grading system: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):58-62.

# Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

## European congress of cardiology 2021, results of the main studies, new clinical guidelines

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, рандомизированные клинические исследования

### Резюме

Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Конгресс Европейского общества кардиологов впервые полностью прошел в online-формате с 27 июля по 30 августа 2021 г. На конгрессе впервые были представлены результаты целой серии завершившихся рандомизированных клинических исследований. В исследовании EMPEROR-Preserved эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка независимо от наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета. Исследование MASTER-DAPT показало, что сокращение сроков двойной антитромбоцитарной

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Ицкова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: lutai2309@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Костюкова Елена Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Жукова Наталья Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: corpulmo@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

терапии у пациентов с имплантацией стентов с лекарственным покрытием сопоставимо по эффективности со стандартной терапией. Исследование ACST-2 не выявило у пациентов с тяжелым каротидным стенозом различий частоты фатального или нефатального инсульта, в зависимости от проведения стентирования или каротидной эндоартерэктомии. Замена поваренной соли на альтернативную смесь в исследовании SSaSS подтвердила ценности низкосолевой диеты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность интенсивного контроля артериальной гипертензии у пожилых пациентов продемонстрировало исследование STEP.

Наиболее значимыми итогами Европейского кардиологического конгресса 2021 г. стало принятие четырех новых версий клинических практических рекомендаций, в которых нашли отражение результаты, в том числе и вышеперечисленных исследований. Это Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний; Рекомендации по клапанной болезни сердца; Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности и Рекомендации по кардиостимуляции и кардиосинхронизирующей терапии.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, рандомизированные клинические исследования.

## Abstract

### European congress of cardiology 2021, results of the main studies, new clinical guidelines

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova*

Preserved study, empagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of cardiovascular death and hospitalization due to chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes mellitus in the patient. The MASTER-DAPT study showed that the reduction in the duration of double antiplatelet therapy in patients with drug-coated stent transplantation is comparable in effectiveness with standard therapy. The ACST-2 study did not reveal any differences in the frequency of fatal or non-fatal stroke in patients with severe carotid stenosis, depending on the stenting or carotid endarterectomy. Replacing table salt with an alternative mixture in the SSaSS study confirmed the values of a low-salt diet in the prevention of cardiovascular diseases. The effectiveness of intensive control of arterial hypertension in elderly patients was demonstrated by the STEP study.

The most significant results of the European Congress of Cardiology in 2021 were the adoption of four new versions of clinical practical recommendations, which reflected the results, including the above-mentioned studies. These are Recommendations for the prevention of cardiovascular diseases; Recommendations for valvular heart disease; Recommendations for the treatment of acute and chronic heart failure and Recommendations for pacing and cardiosynchronizing therapy.

Key words: European Congress of cardiology, clinical practice guidelines, randomized clinical trials.

**К**онгресс Европейского общества кардиологов впервые полностью прошел в online-формате с 27 по 30 августа 2021 г. Для участия в этом крупнейшем научном кардиологическом форуме зарегистрировались почти 40 000 делегатов более чем из 160 стран. Основными итогами конгресса являются доложенные результаты 19 крупных рандомизированных клинических исследований и принятие четырех новых клинических рекомендаций.

Из представленных на конгрессе результатов завершившихся рандомизированных клинических исследований особый интерес вызвали результаты исследования EMPEROR-Preserved, в котором эмпаглифлозин – представитель одного из наиболее современных классов сахароснижающих препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа – продемонстрировал положительное влияние на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Этот вариант сердечной недостаточности до недавнего времени оставался

сложной клинической ситуацией, при которой не было подходов к лечению, доказанно улучшающих прогноз. Данное исследование показало способность эмпаглифлозина снижать риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка независимо от наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета. Таким образом, эмпаглифлозин – первый из лекарственных препаратов, улучшающий прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [1]. На конгрессе также были представлены результаты анализа EMPEROR-Pooled, который объединил результаты двух исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, в целом показавших способность эмпаглифлозина снижать риск госпитализации по причине сердечной недостаточности практически на 30% у пациентов широкой выборки фракции выброса левого желудочка – от 65% и ниже [2, 3].

Исследование MASTER-DAPT преследовало цель изучения возможности сокращения сроков двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием коронарного стента с биоразлагающимся покрытием, выделяющим сиролimus. Было показано, что сокращение сроков двойной антитромбоцитарной терапии у данного контингента пациентов до 1 месяца сопоставимо по эффективности со стандартной терапией – частота нежелательных кардиальных и церебральных явлений достоверно не различалась, но превосходило ее по безопасности с более низким риском больших и малых кровотечений [4].

В исследовании FIGARO-DKD была оценена эффективность антагониста нестероидных минералокортикоидных рецепторов – финеренона у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 1-4 стадии. Препарат показал способность снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта. Этот препарат был оценен и в мета-анализе исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, у пациентов с сахарным диабетом и любой стадией ХБП терапия финереноном по сравнению с плацебо сопровождалась снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов [5].

Исследование ACST-2 изучало сравнительную эффективность проведения стентирования или каротидной эндартерэктомии у пациентов с тяжелым стенозом сонной артерии или обеих артерий с целью снижения риска развития мозгового инсульта. Пятилетнее наблюдение не выявило различий частоты фатального или нефатального инсульта, в зависимости от способа вмешательства [7].

В исследовании SSaSS в нескольких провинциях Китая замена поваренной соли смесью 75% хлорида натрия и 25% хлорида калия подтвердила ценность низкосолевой диеты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с инсультом в анамнезе и у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет наблюдалось снижение частоты инсультов, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины [8].

STEP – еще одно исследование, проведенное китайскими учеными, показало эффективность интенсивного контроля артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Достижение целевого уровня систолического артериального давления (АД) менее 130 мм рт.ст. сопровождалось снижением суммарного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности, коронарная реваскуляризация, фибрилляция предсердий, смерть от сердечно-сосудистых причин). При этом безопасность и показатели почечных исходов, по сравнению с менее интенсивным контролем АД, достоверно не различались, за исключением случаев гипотонии, которая чаще наблюдалась в группе интенсивного контроля

АД [9].

Наиболее значимыми итогами Европейского кардиологического конгресса 2021 г. стало принятие четырех новых версий клинических практических рекомендаций, в которых нашли отражение в том числе результаты вышеперечисленных исследований. Это Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний; Рекомендации по клапанной болезни сердца; Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, и Рекомендации по кардиостимуляции и кардиосинхронизирующей терапии.

Наиболее обширными являются изменения Рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в разработке которых Европейское кардиологическое общество сотрудничало с Европейской Ассоциацией профилактической кардиологии и еще с 12 другими медицинскими ассоциациями. Они включают более 50 новых рекомендаций различного класса (от I до III). Появилось несколько новых разделов, посвященных актуальности обсуждения факторов внешней среды, психосоциальных факторов, нарушений сна, мигрени, ментальных расстройств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [10].

В категорию пациентов высокого и очень высокого риска рекомендуется относить не только пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, генетическим нарушением липидного обмена, но и пациентов с сахарным диабетом, ХБП, артериальной гипертензией. Для лиц, не имеющих этих заболеваний, рекомендована оценка 10-летнего риска кардоваскулярной смерти с использованием дифференцированных шкал SCORE для всех возрастных групп – моложе 50 лет, от 50 до 69 лет и старше 70 лет. Представлен подробный пошаговый подход к профилактике у вероятно здоровых лиц различного риска и терапии пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сахарным диабетом. Рекомендованные целевые уровни холестерина липопротеидов высокой плотности приведены в соответствии с принятыми в 2019 г. Рекомендациями Европейского кардиологического общества по дислипидемиям.

Еще один раздел Рекомендаций посвящен выбору оптимальной терапии сахарного диабета. Для пациентов с сахарным диабетом, сочетающимся с сердечно-сосудистыми заболеваниями, препаратами выбора являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонисты глюкагоноподобного пептида 1, доказанно улучшающие сердечно-сосудистые и почечные исходы. Для пациентов с сахарным диабетом, сочетающимся с ХБП, препаратами выбора являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Кроме того, этот класс препаратов звучит в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, что нашло отражение и в Рекомендациях 2021 г. по лечению острой и хронической сердечной недоста-

точности. Вновь появляется рекомендация класса IIb о возможности применения ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике у пациентов с сахарным диабетом высокого кардиоваскулярного риска [10].

Обновленные Рекомендации по клапанной болезни сердца совместно разработаны экспертами Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии. Итоги исследования LAAOC III позволили повысить класс рекомендации до IIa по возможности одновременного проведения окклюзии ушка левого предсердия и оперативной коррекции клапанных пороков у пациентов с фибрилляцией предсердий высокого риска тромбоэмболических осложнений. В Рекомендации внесен ряд коррекций по параметрам показаний для оперативного лечения бессимптомных пациентов с аортальным стенозом и митральной недостаточностью. У пациентов с биологическим протезом аортального клапана, которые не имеют других показаний для терапии антикоагулянтами, в первые три месяца терапии возможно использование как низкодозовой ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг), так и варфарина с тем же классом рекомендаций с выбором препарата на усмотрение лечащего врача [11].

Результаты мультицентрового рандомизированного исследования River стали основой для рекомендации использования прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и биологическими протезами клапанов через 3 месяца после имплантации клапана. Однако, при протезировании митрального клапана по-прежнему препаратом выбора остается варфарин.

На основании многоцентрового рандомизированного исследования Galileo пациентам после транскатетерной имплантации аортального клапана терапия оральными антикоагулянтами проводится только в том случае, если к ним есть еще какие-то показания, в остальных ситуациях препаратами выбора являются дезагреганты. При этом попытка распространить опыт применения комбинированной антитромбоцитарной терапии на эту категорию пациентов себя не оправдала. Двойная терапия дезагрегантами по сравнению с ацетилсалициловой кислотой не приводила к достоверному снижению частоты тромбоэмболических осложнений, но сопровождалась значительным увеличением геморрагического риска.

В лечении аортального стеноза по-прежнему рассматриваются две стратегии оперативной коррекции – транскатетерная имплантация аортального клапана и стандартное протезирование. В решении вопроса о выборе метода оперативного вмешательства должны принимать участие как кардиологическая бригада, так и пациент. Транскатетерная имплантация аортального клапана является методом выбора у пациентов старше 75 лет и у больных высокого риска (STS-PROM/ EuroSCORE II > 8%) [11].

В Европейских Рекомендациях по лечению

острой и хронической сердечной недостаточности в разделе лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка появляется рекомендация использования двух препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 – эмпаглифлазина и дапаглифлазина с классом рекомендаций I, уровнем доказательности A. Основанием стали результаты крупных рандомизированных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в которых, вне зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета, дапаглифлазин снизил вероятность декомпенсации сердечной недостаточности на 30% и сердечно-сосудистой смерти на 18% и эмпаглифлазин – риск серьезных нежелательных событий при сердечной недостаточности на 30%, нежелательных почечных событий на 50%. При обсуждении результатов этих исследований эксперты признают, что механизм полученных эффектов этих препаратов пока не известен, но предположительно он не является глюкозозависимым. Таким образом, алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка предусматривает применение четырех ключевых лекарственных подходов:

- ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или ингибиторов сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина (АРНИ);
- бета-адреноблокаторов;
- антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР);
- ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2.

Пациентам с декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне стандартной медикаментозной терапии появляется рекомендация применения верицигуата. Это совершенно новое направление в лечении сердечной недостаточности. Верицигуат, представляющий собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы, в доклинических моделях продемонстрировал сосудорасширяющие и противofiброзные эффекты, способность улучшать ремоделирование и диастолическое расслабление миокарда, не изменяя гемодинамические параметры [12].

Существенные изменения коснулись категории пациентов с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Уже ставшее привычным название этого варианта сердечной недостаточности изменено, в Рекомендациях 2021 г. предложен термин хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF). В алгоритме диагностики наличие структурного изменения сердца и изменение уровня натрийуретического пептида не является обязательным для постановки диагноза, достаточно данных ЭхоКГ исследования. В подходах к лечению рекомендовано применение большинства препаратов, использующихся у пациентов со сниженной фракцией выброса

левого желудочка: ИАПФ, бета-адреноблокаторов, АМКР (IIb C). Впервые на основании анализа двух исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF появляется рекомендация применения у этой категории пациентов сакубитрила/вальсартана с целью снижения риска госпитализации (IIb C) [12].

В Рекомендациях по кардиостимуляции и кардиосинхронизирующей терапии обращается внимание на необходимость тщательного обследования, в том числе с применением современных визуализирующих методов исследования миокарда, пациентов с брадикардией для диагностики потенциально обратимых причин нарушения проводимости. У пациентов с ночной брадикардией или атрио-вентрикулярной блокадой необходимо дополнительное обследование с целью диагностики синдрома обструктивного апноэ сна. Приведены критерии использования двухкамерной кардиостимуляции у пациентов с обмороками, а также у пациентов с нарушениями проводимости после транскатетерной имплантации аортального клапана [13].

### Литература

1. Stefan D.A., Javed B., Gerasimos S.F., et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019 Oct;21(10):1279-1287. doi: 10.1002/ejhf.1596. Epub 2019 Sep 16.
2. Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 – The Digital Experience.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2022190.
4. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa2108749 [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108749?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108749?query=featured_home)
5. Ruilope L.M., Agarwal R., Stefan D.A., et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):345-356. doi: 10.1159/000503712. Epub 2019 Oct 30.
6. Waard D.D., Halliday A., Boorst G.J., et al. Choices of Stent and Cerebral Protection in the Ongoing ACST-2 Trial: A Descriptive Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 May;53(5):617-625. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.034. Epub 2017 Mar 11.
7. Waard D.D., Halliday A., Boorst G.J., et al. Choices of Stent and Cerebral Protection in the Ongoing ACST-2 Trial: A Descriptive Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 May;53(5):617-625. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.034. Epub 2017 Mar 11.
8. B.Neal «SSaSS: Salt Substitute and Stroke Study into the effect of salt substitutes on cardiovascular events and death» 29.08.21 *Испытания, общественные* <https://digital-congress.escardio.org/>
9. B. Williams «STEP Study: intensive vs. standard blood pressure control among older hypertensive patients», доложено 30.08.21. Доклад, дискуссия: <https://digital-congress.escardio.org/>
10. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227-3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
11. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, ehab395, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
12. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

*European Heart Journal*, ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

13. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 35, 14 September 2021, Pages 3427-3520, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.

## Показатели образа жизни, уровень учебного стресса и стрессоустойчивости у разнополых студентов медицинского ВУЗа при дистанционном и очном обучении

И.Б. Бутырская, А.В. Ткач, Г.И. Неуймина, А.Г. Бутырский

## Indexes of Life Style, Educational Stress Level and Stress-Resistance in Medical Students of Different Genders in Distant and Full-Time Learning

I.B. Butyrskaya, A.V. Tkach, G.I. Neuymina, A.G. Butyrskii

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** студенты, стресс, очное обучение, дистанционное обучение, стрессоустойчивость

### Резюме.

Показатели образа жизни, уровень учебного стресса и стрессоустойчивости у разнополых студентов медицинского ВУЗа при дистанционном и очном обучении

И.Б. Бутырская, А.В. Ткач, Г.И. Неуймина, А.Г. Бутырский

Цель работы: определить уровень повседневного, учебного стресса и его самооценку у студентов при очной и дистанционной форме обучения, выявить гендерные особенности стрессоустойчивости, преобладающие симптомы и наиболее часто используемые стратегии преодоления стресса. Для достижения поставленной цели было проведено анкетирование студентов 3 курса в возрасте от 20 до 24 лет, среди которых юноши составили 40 человек, девушки – 72 человека. Оценка образа жизни и стрессоустойчивости проводилась с помощью Бостонского теста на стрессоустойчивость, уровня стресса – теста L.G. Reeder. Для определения основных причин стресса, его проявлений и приемов снятия стресса использовался «Тест на учебный стресс». Заключение. Уровень повседневного стресса у студентов при дистанционном и очном обучении имеет средние значения, что свидетельствует об удовлетворительной адаптации к учебным нагрузкам и стабильном психологическом состоянии. Основными проявлениями учебного стресса во время экзамена у студентов являются симптомы, связанные с физическим недомоганием (тахикардия и головные боли). Комплекс стресс-факторов учебного процесса оказывает разное воздействие на исследуемую выборку. Нами выявлены гендерные отличия стрессоустойчивости у респондентов в зависимости от формы обучения. При очном обучении стрессовое воздействие значимо выше и проявляется чаще среди

**Бутырская Ирина Борисовна** – кандидат медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра гигиены общей с экологией, E-mail: irynabutyr@gmail.com

**Ткач Антон Владиславович** – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, E-mail: v\_veber@mail.ua

**Неуймина Галина Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра гигиены общей с экологией, E-mail: galina-909@bk.ru

**Бутырский Александр Геннадьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, E-mail: albut@rambler.ru

юношей по сравнению девушками. Напротив, при дистанционном обучении юноши оказываются менее подвержены стрессовым ситуациям, нежели девушки. Способность студентов разного пола сопротивляться воздействиям стресса во многом зависит от особенностей его личностных черт, таких, как тревожность, личностные качества и отношение к социальной среде. Кроме того, преодолевая учебный стресс, девушки и юноши используют разные стратегии и модели поведения: юноши предпочитают использовать для этого сон, физические упражнения, перерывы в работе и отдых, секс; девушки – сон, вкусную еду и сладости.

Ключевые слова: студенты, стресс, очное обучение, дистанционное обучение, стрессоустойчивость

## Abstract

### Indexes of Life Style, Educational Stress Level and Stress-Resistance in Medical Students of Different Genders in Distant and Full-Time Learning

*I.B. Butyrskaya, A.V. Tkach, G.I. Neuymina, A.G. Butyrskii*

**Aim:** to determine the level of daily educational stress and its self-esteem in students in full-time and distance learning, to identify gender characteristics of stress resistance, prevailing symptoms and the most frequently used strategies to overcome stress. To achieve this goal, a study was conducted on 3rd year students at age from 20 to 24 years old, among whom there were 40 boys and 72 girls. The assessment of the lifestyle and stress resistance was carried out using the Boston stress resistance test, the stress level – the Reeder's test. The "Learning Stress Test" was used to determine the main causes of stress, its manifestations and methods of relief. **Conclusion.** The level of daily stress among students in distance and full-time education has average values, which indicates a satisfactory adaptation to training loads and a stable psychological state. The main manifestations of educational stress during the exam in students are symptoms associated with physical ailment (tachycardia and headaches). The complex of stress factors of the educational process has a different effect on the studied cohort. We have identified gender differences in stress resistance among respondents, depending on the form of education. In full-time education, the stress effect is significantly higher and manifests itself more often among boys than girls. On the contrary, with distance learning, young men are less susceptible to stressful situations than girls. The ability of students of different genders to resist the effects of stress largely depends on the characteristics of their personality traits, such as anxiety, personality traits and attitude to the social environment. In addition, overcoming learning stress, girls and boys use different strategies and behaviors: boys prefer to use sleep, exercise, breaks from work and rest, sex; girls – sleep, delicious food and sweets.

**Key words:** students, stress, full-time learning, distant learning, stress-resistance.

## Введение

В нынешних условиях отмечается тенденция к росту стрессовых расстройств среди студентов, причем риск их возникновения выше у обучающихся младших курсов, достигая максимума к третьему курсу [1-5]. Особую актуальность проблема стресса и стрессоустойчивости приобретает в условиях перехода с очного на дистанционный формат обучения, когда существенно изменяются основные параметры образа жизни студентов: усложняются условия учебного процесса, значительно увеличивается время на самоподготовку и работу в интернете, отмечается неравномерность умственной нагрузки, изменяется режим дня, качество питания, время общения с друзьями, двигательная активность [5]. Данные факторы способствуют снижению адаптационных возможностей, создают угрозу физическому и психологическому здоровью обучающихся, способствуют снижению уровня самореализации и успеваемости в учебной деятельности. Кроме того, высокий уровень учебного стресса у студентов коррелирует с эмоциональной дезадаптацией и высокой степенью суицидального риска [6, 7, 8].

Гендерный фактор является важной составляющей реакций на стрессовые воздействия и способности сохранять нормальную работоспособность во время действия стрессора. В ряде исследований выявлены различия между мужчинами и женщинами в подверженности стрессу, уровню тревожности и адаптационных реакциях на изменения условий жизни [3, 9-12]. В связи с этим представляется актуальным изучение уровня учебного стресса студенческой молодежи – представителей разных полов при разных формах обучения.

## Цель работы

Определить уровень повседневного, учебного стресса и его самооценку у юношей и девушек 3 курса Медицинской академии при очной и дистанционной форме обучения, выявить гендерные особенности стрессоустойчивости, преобладающие симптомы и наиболее часто используемые стратегии преодоления стресса.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели было проведено анкетирование студентов 3 курса в возрасте от 20 до 24 лет, среди которых юноши составили 40 человек, девушки – 72 человека. Оценка образа жизни и стрессоустойчивости проводилась с помощью Бостонского теста на стрессоустойчивость [13], уровня стресса – теста L.G. Reeder [14]. Для определения основных причин стресса, его проявлений и приемов снятия стресса использовался «Тест на учебный стресс». Основные причины стресса, его проявления и приемы снятия стресса определяли с помощью теста на учебный стресс по десятибалльной шкале [15].

Результаты исследования (сравнивались гендерные особенности при различных формах обучения) обработаны с помощью параметрических методов вариационной статистики, о достоверности различий между сравниваемыми группами судили по критерию Стьюдента, которые признавались значимыми при  $p < 0,05$  [16].

## Результаты

Результаты исследования представлены в Таблицах 1, 2, 3.

Комментируя отдельные показатели, следует заметить, что для юношей и для девушек характерен высокий уровень потребления крепкого алкоголя и выкуривание более полпачки сигарет в день как при ОО, так и при ДО. Это показатель вредных привычек, близкий к деструктивным методам достижения стрессоустойчивости. Кроме того, юноши при ОО считают, что их вес не соответствует стандарту, но при этом они не напрягаются в плане увеличения физических нагрузок. И еще одна деталь, нуждающаяся в коррекции: юноши при ДО не могут рационально организовать свой рабочий день, что не может не сказываться на повышении утомляемости и интенсификации учебного стресса.

В целом, уровень стресса соответствует у студентов как при ОО, так и при ДО в меру напряженной жизни активного человека. Но при этом есть некоторые гендерные различия: повседневный стресс достоверно выше при ОО у юношей, чем у девушек ( $p < 0,05$ ) и достоверно выше у девушек, чем у юношей ( $p < 0,05$ ) при ДО. То есть при переходе на ДО повседневный стресс у юношей достоверно снижается ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, более низкая стрессоустойчивость девушек при ДО может быть связана с изоляцией и необходимостью больше проводить время в домашней обстановке, дефицитом общения с преподавателями и одноклассниками в неформальной обстановке.

Нами проведена сравнительная оценка повседневного стресса в гендерном аспекте при ДО и ОО. Установлено, что при ДО достоверная разница выявлена при определении следующих показателей: выполнение физических упражнений не менее 2 раз в неделю, курение (меньше половины пачки),

употребление алкогольных напитков, соответствие роста весу, соответствие дохода потребностям, занятие общественной жизнью, оценка себя как открытого человека для общения с другими людьми. Таким образом, при ДО юноши по сравнению с девушками имеют более высокую двигательную активность, больше занимаются общественной жизнью и обсуждают домашние проблемы с друзьями, более открыты для общения с другими людьми, но менее эффективно используют свое время, а также больше курят и употребляют крепкие алкогольные напитки.

При ОО у студентов разного пола статистически достоверная разница выявлена при определении следующих показателей: ощущение любви других, наличие хотя бы одного человека, на которого можно положиться, выполнение физических упражнений не менее 2 раз в неделю, наличие друзей, которым можно полностью доверять. Таким образом, при очном обучении юноши по сравнению с девушками реже ощущали любовь других, меньше имели поддержку от надежного человека, на которого можно было положиться, их двигательная активность была ниже.

Для выявления факторов, вносящих вклад в формирование полученных показателей уровня учебного стресса, провели сравнение полученных результатов у студентов каждого пола в зависимости от формы обучения. Так, у юношей статистически достоверная разница определена в продолжительности сна – при ДО  $1,81 \pm 0,11$  баллов, при ОО –  $2,23 \pm 0,18$  баллов ( $p < 0,05$ ). Количество физических упражнений было выше при ДО  $2,24 \pm 0,12$  баллов по сравнению с ОО ( $3,03 \pm 0,17$  баллов,  $p \leq 0,01$ ). В целом, при ОО юноши реже занимаются общественной деятельностью и чувствуют любовь других, имеют меньше друзей и знакомых, продолжительность сна и их двигательная активность ниже, чем при ДО. Меньший уровень стресса у юношей в связи с переходом на ДО, по-видимому, связан с увеличением онлайн-общения и свободного времени, в частности, с возможностью высыпаться, заниматься спортом.

Аналогичный сравнительный анализ образа жизни и стрессоустойчивости у девушек при ОО и ДО выявил достоверную разницу следующих показателей: реже чувствовали любовь других людей при ДО; больше курили девушки при ОО. Аналогичные данные получены в употреблении крепких алкогольных напитков (при ОО и ДО –  $4,00 \pm 0,22$  баллов и  $5,00 \pm 0,05$  баллов, соответственно) ( $p \leq 0,01$ ). В целом, средние показатели свидетельствуют о хорошей адаптации девушек к меняющимся условиям образа жизни, в том числе изменению формы обучения, а также более эффективных ресурсах для преодоления и снижения негативных последствий стресса.

При анализе самооценки уровня психосоциального стресса (таблица 2) было установлено, что юноши чаще ощущали нервное напряжение при ОО, чувствовали себя истощенными к концу более ча-

Табл. 1.

**Образ жизни и стрессоустойчивость при очном (ОО) и дистанционном обучении (ДО), баллы**

| Показатель (баллы)                                                                         | ОО                |                 | ДО                |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                                                                            | Девушки<br>(n=35) | Юноши<br>(n=40) | Девушки<br>(n=37) | Юноши<br>(n=40) |
| Вы едите, по крайней мере, одно горячее блюдо в день                                       | 1,37±0,22         | 1,40±0,17       | 1,54±0,03         | 1,45±0,06       |
| Вы спите 7-8 часов, по крайней мере, четыре раза в неделю                                  | 2,00±0,23         | 2,23±0,18       | 1,86±0,06         | 1,81±0,11       |
| Вы постоянно чувствуете любовь других и отдаете свою любовь взамен                         | 1,69±0,20         | 2,57±0,17       | 2,11±0,06         | 1,96±0,11       |
| В пределах 50 километров у Вас есть хотя бы один человек, на которого Вы можете положиться | 1,65±0,19         | 2,50±0,18       | 1,89±0,06         | 1,67±0,12       |
| Вы упражняетесь до пота хотя бы два раза в неделю                                          | 2,26±0,22         | 3,03±0,17       | 2,54±0,05         | 2,24±0,12       |
| Вы выкуриваете меньше половины пачки сигарет в день                                        | 4,11±0,23         | 3,90±0,18       | 5,00±0,05         | 4,00±0,06       |
| За неделю Вы потребляете не больше пяти рюмок крепких алкогольных напитков                 | 4,00±0,22         | 4,07±0,18       | 5,00±0,05         | 3,92±0,06       |
| Ваш вес соответствует Вашему росту: Рост (см) — Вес (кг) = 100±10                          | 2,65±0,22         | 3,07±0,17       | 1,86±0,06         | 2,67±0,10       |
| Ваш доход полностью удовлетворяет Ваши основные потребности                                | 1,92±0,18         | 1,53±0,12       | 1,24±0,03         | 2,60±0,17       |
| Вас поддерживает Ваша вера                                                                 | 2,64±0,23         | 2,63±0,18       | 2,27±0,26         | 2,04±0,09       |
| Вы регулярно занимаетесь клубной или общественной деятельностью                            | 2,34±0,20         | 2,13±0,18       | 2,38±0,03         | 1,45±0,12       |
| У Вас много друзей и знакомых                                                              | 2,26±0,23         | 2,33±0,17       | 1,48±0,03         | 1,44±0,12       |
| У Вас есть один или два друга, которым Вы полностью доверяете                              | 2,22±0,20         | 1,60±0,18       | 1,47±0,03         | 1,59±0,06       |
| Вы здоровы                                                                                 | 2,55±0,22         | 2,57±0,17       | 2,32±0,06         | 2,55±0,11       |
| Вы можете открыто заявить о своих чувствах, когда Вы злы или обеспокоены чем-либо          | 2,58±0,23         | 2,67±0,18       | 3,02±0,11         | 2,62±0,11       |
| Вы регулярно обсуждаете с людьми, с которыми живете, Ваши домашние проблемы                | 2,68±0,24         | 2,57±0,18       | 3,24±0,03         | 2,87±0,10       |
| Вы делаете что-то только ради шутки хотя бы раз в неделю или смеетесь три раза в неделю    | 2,27±0,21         | 2,30±0,17       | 1,89±0,03         | 2,40±0,13       |
| Вы можете организовать Ваше время эффективно                                               | 2,66±0,22         | 2,73±0,17       | 2,95±0,13         | 3,34±0,13       |
| За день Вы потребляете не более трех чашек кофе, чая или других содержащих кофеин напитков | 2,35±0,19         | 2,27±0,18       | 2,13±0,06         | 2,36±0,12       |
| У Вас есть немного времени для себя в течение каждого дня                                  | 2,48±0,23         | 2,57±0,18       | 3,12±0,11         | 2,72±0,11       |
| Средний итог группы (сумма баллов):                                                        | 26,19±0,23        | 29,17±0,19      | 27,89±0,06        | 23,81±0,10      |

сто студенты при ОО –  $2,64 \pm 0,08$  по сравнению с ДО –  $2,17 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ). Уровень стресса по среднему баллу при ДО и ОО достоверно не отличался и относился к среднему уровню, не требующему медикаментозной или психологической коррекции.

У девушек при ОО повседневная деятельность чаще вызывала большее напряжение по сравнению с ДО ( $p < 0,05$ ). Чаще у девушек при ДО возникает нервное напряжение при общении с людьми ( $p < 0,05$ ), физическое и психическое истощение к концу дня ( $p < 0,05$ ), а также возникают напряженные отношения с близкими ( $p \leq 0,01$ ). У девушек раз-

личия уровня стресса по среднему баллу при ОО и ДО статистически не значимы.

При переходе с ОО на ДО ни у юношей, ни у девушек значимых изменений в самооценке стресса не возникает.

К обстоятельствам, осложняющим учебную деятельность и обладающим выраженным стрессогенным воздействием на студентов, при ОО относятся большая учебная нагрузка, отсутствие учебников, жизнь вдали от родителей, при ДО – большая учебная нагрузка и нерегулярное питание. Меньше всего студентов волнуют проблемы совместного

## Обсуждение

проживания с другими студентами и конфликты в группе. Остальные проблемы, предлагаемые для оценки (неумение правильно распорядиться ограниченными финансами, организовать свой режим дня, излишне серьезное отношение к учебе, нежелание учиться или разочарование в профессии, стеснительность, застенчивость, страх перед будущим и проблемы в личной жизни), обладали средним уровнем стрессогенности.

При анализе гендерных особенностей учебного стресса при ДО статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ) определена в следующих факторах: жизнь вдали от родителей, страх перед будущим. При ДО средние величины показателей учебного стресса юношей были практически одинаковы и соответствовали среднему уровню учебного стресса.

При ОО статистически достоверная разница в основных причинах стресса у студентов разного пола выявлена только в вопросе, касающегося строгих преподавателей. Средние величины учебного стресса соответствовали среднему уровню и составили у юношей  $5,64 \pm 0,24$  баллов, у девушек  $6,00 \pm 0,05$  баллов, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Наиболее типичными проявлениями учебного стресса во время экзамена являлись учащенное сердцебиение (у 57% респондентов при ДО и у 67% при ОО) и головная боль (при ДО отмечалась у 28% опрошенных, при ОО – у 50%). При ДО 80% девушек ощущали тахикардию, 64% – головные боли, 32% – сухость во рту. При ОО во время экзамена наиболее часто у юношей отмечалось сердцебиение (67%) и головная боль (50%), у девушек – сердцебиение (55%) и головная боль (55%).

Для снятия стресса при ДО 65% юношей используют физические упражнения, 63% – перерыв в работе и отдых, 70% – просматривают разнообразные телевизионные программы, снимают стресс при помощи секса – 61%, общение с друзьями или с любимым человеком предпочитают 54% опрошенных, 24% используют вкусную еду. Большинство девушек (77%) используют вкусную пищу и сладости, 73% – просматривают разнообразные телевизионные программы, 99% – длительный сон.

При ОО в качестве методов борьбы со стрессом 68% юношей используют сон, сладости (60%) и вкусную пищу (55%), общение с друзьями (55%). В то время, как девушки чаще использовали сон (70%), вкусную еду (67%), прогулки на свежем воздухе (60%), употребление сладостей (57%), просмотр интересных телевизионных программ (57%).

В целом, позитивным является то, что молодые люди отдают предпочтение конструктивным способам профилактики и разрешения стрессовых ситуаций, таких как полноценный сон, физическая активность, прогулки на свежем воздухе, общение с друзьями. Однако следует отметить, что много студентов применяет деструктивные способы преодоления стрессов (употребление сладостей); количество выкуриваемых сигарет и алкоголя не увеличивается.

Академический стресс стал повсеместной проблемой для разных стран, культур и этнических групп. Исследование, проведенное нашими индийскими коллегами, выявило, что академический стресс является разрушительной проблемой, влияющей на психическое здоровье и благополучие студентов. Также были отмечены различия в переживании стресса. Управление состоянием становится фундаментальным на всех уровнях, а именно на личном, социальном и институциональном. Установлено, что такие методы, как биологическая обратная связь, обучение жизненным навыкам, медитация осознанности, психотерапия, эффективны в снижении стресса среди учащихся. Улучшение целостного благополучия студента в конечном итоге будет продуктивным не только для индивидуума, но и для общей производительности учебных заведений [17].

А. Thakkar [18] подчеркивает, что чрезмерный уровень академического стресса может привести к увеличению распространенности психологических и физических проблем, таких как депрессия, беспокойство, нервозность и расстройства, связанные со стрессом, что, в свою очередь, может повлиять на их академические результаты. Что, собственно говоря, показывает и наше исследование при изучении экзаменационного стресса.

Беспокойство и стресс оказывают существенное негативное влияние на студенческую социальную, эмоциональную и академическую состоятельность. Депрессия становится самой распространенной проблемой психического здоровья, от которой страдают студенты. Четыре компонента академического стресса, обычно идентифицируемые у студента, – это академическое разочарование, академические конфликты, академическая тревога и академическое давление. Заметим, что лишь некоторые из них присущи студентам-медикам, вероятно, потому, что их востребованность в будущем не вызывает сомнения, но подготовка на должном уровне не может не волновать.

А. Thakkar предлагает несколько реальных способов для управления и преодоления академического стресса: 1) Каждый день ждать что-то с нетерпением, и не всегда это должно быть что-то грандиозное. Это помогает иметь повод с нетерпением ждать следующего дня и таким образом лучше справляться с академическим стрессом. 2) Регулярные упражнения часто уменьшают симптомы депрессии и стресса. Так что упражнения и спорт – всегда хорошее средство от стресса. 3) Правильный режим дня, который поможет вам более эффективно управлять учебной и другой деятельностью. 4) Поймите свои академические способности, чего от вас ждут, и постарайтесь не иметь необоснованных ожиданий. 5) Всегда окружайте себя позитивными людьми. Какие-то варианты из предложенных реализуются и среди изученной нами когорты студентов, но некоторые еще предстоит внедрить, использовать,

Табл. 2.

## Самооценка стресса при ОО и ДО, баллы

|                                                           | Девушки      |              | Юноши        |              |
|-----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                           | ОО<br>(n=35) | ДО<br>(n=37) | ОО<br>(n=40) | ДО<br>(n=40) |
| Пожалуй, я человек нервный                                | 2,31±0,11    | 2,38±0,11    | 2,53±0,13    | 2,58±0,09    |
| Я очень беспокоюсь о своей учебе                          | 2,29±0,12    | 2,11±0,10    | 2,07±0,12    | 1,98±0,08    |
| Я часто ощущаю нервное напряжение                         | 2,36±0,12    | 2,44±0,10    | 2,43±0,12    | 2,48±0,09    |
| Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение | 2,38±0,11    | 2,76±0,11    | 2,60±0,14    | 2,71±0,09    |
| Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение       | 2,38±0,11    | 2,85±0,11    | 2,27±0,11    | 2,85±0,08    |
| К концу дня я совершенно истощен физически и психически   | 2,08±0,08    | 2,55±0,11    | 2,17±0,11    | 2,64±0,08    |
| В моей семье часто возникают напряженные отношения        | 2,42±0,07    | 2,94±0,10    | 2,67±0,15    | 2,81±0,12    |
| Уровень стресса по среднему баллу                         | 2,32±0,10    | 2,58±0,11    | 2,39±0,13    | 2,57±0,09    |

Табл. 3.

## Оценка учебного стресса при ОО и ДО, баллы

| Вопросы                                                  | Девушки      |              | Юноши        |              |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                          | ОО<br>(n=35) | ДО<br>(n=37) | ОО<br>(n=40) | ДО<br>(n=40) |
| Большая учебная нагрузка                                 | 5,07±0,35    | 6,03±0,45    | 6,56±0,39    | 5,95 ±0,25   |
| Страх перед будущим                                      | 6,92±0,32    | 7,44±0,35    | 7,46±0,39    | 7,14 ±0,27   |
| Нежелание учиться или разочарование в профессии          | 6,73±0,23    | 6,38±0,39    | 6,43±0,35    | 6,25 ±0,34   |
| Непонятные, скучные учебники                             | 6,27±0,26    | 5,41±0,33    | 6,63±0,35    | 5,95 ±0,33   |
| Неумение правильно распорядиться ограниченными финансами | 6,97±0,27    | 4,35±0,33    | 6,83±0,39    | 7,21 ±0,32   |
| Строгие преподаватели                                    | 5,48±0,35    | 5,14±0,35    | 5,5±0,39     | 5,11 ±0,33   |
| Проблемы в личной жизни                                  | 5,82±0,29    | 5,29±0,31    | 5,36±0,35    | 5,75 ±0,32   |
| Нерегулярное питание                                     | 6,37±0,35    | 6,67±0,27    | 6,10±0,39    | 7,28 ±0,27   |
| Неумение правильно организовать свой режим дня           | 5,21±0,35    | 4,52±0,39    | 4,26±0,39    | 3,57 ±0,33   |
| Стеснительность, застенчивость                           | 4,47±0,35    | 4,03±0,39    | 4,23±0,39    | 3,97 ±0,36   |
| Излишнее серьезное отношение к учебе                     | 5,60±0,32    | 6,55±0,28    | 4,90±0,39    | 6,25 ±0,33   |
| Отсутствие учебников                                     | 5,12±0,37    | 3,60±0,33    | 4,53±0,39    | 3,77 ±0,31   |
| Жизнь вдали от родителей                                 | 5,32±0,35    | 4,00±0,35    | 4,80±0,39    | 4,06 ±0,26   |
| Конфликт в группе                                        | 5,94±0,36    | 5,44±0,31    | 5,80±0,39    | 6,64 ±0,26   |
| Проблемы совместного проживания с другими студентами     | 5,83±0,35    | 5,50±0,39    | 4,96±0,39    | 4,87 ±0,34   |
| Уровень учебного стресса в группе                        | 6,00±0,05    | 5,37±0,35    | 5,64±0,24    | 5,23 ±0,29   |

распространить.

Наши коллеги [9] выявили гендерные отличия стрессоустойчивости у студентов: юноши оказываются менее подвержены стрессовым ситуациям, нежели девушки. Поддержание высокого уровня стрессоустойчивости способствует повышению как физического, так и психического здоровья молодежи. В качестве профилактики стрессового состоя-

ния рекомендуется физическая активность, соблюдение режима дня, рациональное питание, прогулки на свежем воздухе, полноценный сон. Возможно использование различных способов саморегуляции (аутотренинги, дыхательная гимнастика, релаксация, плавание и др.). Мы согласны с этим, и мнение наших коллег подтверждает наше исследование.

Исследование, проведенное на нашей кафедре,

в «доковидную эпоху» показывает, что среди студентов наиболее распространён средний уровень стрессоустойчивости [10]. Дальнейшее исследование показало, что физические упражнения по утрам способствуют улучшению самочувствия, активизации деятельности, что повышает устойчивость их организма к стрессовым ситуациям. Это совпадает и с нашими выводами.

Л.К. Будук-оол и А.М. Ховалыг [12], изучив гендерные различия стрессогенеза у студентов, считают, что девушки имеют более высокий уровень стрессового напряжения, чем студенты-юноши, для которых характерно состояние эустресса, с оптимальным уровнем реагирования на стрессогенные факторы, т.е. более высокая стресс-резистентность. Авторы, углубляясь в физиологические механизмы стресса, показывают, что, несмотря на более высокий уровень стрессового напряжения у девушек, цена адаптации не одинакова у студентов разных полов, что, вероятно, можно объяснить тем, что организм девушек приспособлен за высокое напряжение «платить» меньшими нарушениями стресс-реализующей системы.

Для современного студента стресс является не сверхъестественным явлением, а скорее реакцией на скопившиеся проблемы, на бесконечный процесс борьбы с повседневными трудностями. Стресс может быть вызван факторами, связанными с работой и деятельностью организации или событиями в личной жизни человека. Стресс в студенческой деятельности представляет собой повседневные перегрузки, связанные с особенностями процесса обучения в ВУЗе и оказывающие непосредственные и независимые эффекты на самочувствие и психические или соматические функции. Итак, стресс – это неотъемлемая часть повседневной жизни каждого студента. Реакция на стресс, как и начало трудового дня, режим питания, двигательная активность, качество отдыха и сна, взаимоотношения с окружающими, являются составными частями образа жизни. От самого студента зависит, каким будет его образ жизни – здоровым, активным или же нездоровым, пассивным, а, следовательно, как часто и продолжительно он будет находиться в стрессовом состоянии.

Проводимое нами исследование ставило перед собой целью исследовать стрессовое состояние студентов в процессе обучения. В результате нашего исследования мы выяснили, что основными причинами стресса у студентов являются большие учебные нагрузки, которые возникают из-за большого количества заданий по разным учебным дисциплинам. Все это приводит к спешке и постоянной нехватке времени. Чаще всего студенты восстанавливают силы крепким сном и общением с друзьями и близкими людьми.

Р.И. Сибгатов [19] показывает, что у современного студента стресс является обычным явлением, реакцией на ежедневные проблемы, на процесс борьбы с их преодолением. Стресс в студенческой деятельности представляет собой повседневные

перегрузки, связанные с особенностями процесса обучения в ВУЗе и оказывающие непосредственные и независимые эффекты на самочувствие и психические или соматические функции.

## Заключение

Уровень повседневного стресса у студентов при ДО и ОО имеет средние значения, что свидетельствует об удовлетворительной адаптации к учебным нагрузкам и стабильном психологическом состоянии. Основными проявлениями учебного стресса во время экзамена у обследуемых студентов являются симптомы, связанные с физическим переутомлением (тахикардия и головные боли).

Комплекс стресс-факторов учебного процесса оказывает разное воздействие на исследуемую выборку. Нами выявлены гендерные отличия стрессоустойчивости у респондентов в зависимости от формы обучения. При ОО стрессовое воздействие значимо выше и проявляется чаще среди юношей по сравнению с девушками. Напротив, при ДО юноши оказываются менее подвержены стрессовым ситуациям, нежели девушки.

Способность студентов разного пола сопротивляться воздействиям стресса во многом зависит от особенностей его личностных черт, таких, как тревожность, личностные качества и отношение к социальной среде. Кроме того, преодолевая учебный стресс, девушки и юноши используют разные стратегии и модели поведения: юноши предпочитают использовать для этого сон, физические упражнения, перерывы в работе и отдых, секс и просмотр телевизионных программ; девушки – сон, вкусную еду и сладости, просмотр телевизионных программ.

## Литература

1. Киселева Е. В., Акутина С. П. Стресс у студентов в процессе учебно-профессиональной подготовки: причины и последствия. Молодой ученый. 2017; 6(140), с. 417-419.
2. Бодров В. А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М.: ПЕР СЭ, 2006. 528 с.
3. Соколов Г. А. Особенности психоэмоциональных состояний студента при дистанционной форме обучения. Современное образование. 2014; 1, с. 1-13. DOI: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
4. Стрижицкая О. Ю., Петраш М. А. Повседневный стресс и особенности самооценки в различные периоды взрослости. Проблемы современной науки и образования. 2016; 80(38), с. 108-110.
5. Новгородцева И. В., Мусихина С. Е., Пьянкова В. О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления. Медицинские новости. 2015; 8, с. 75-77.
6. Щербатых Ю. В. Экзаменационный стресс. Воронеж: ИАН, 2000. 167 с.
7. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер, 2008. 255 с.
8. Золотухина Е. А., Минахметова А. З. Исследование учебного стресса в жизни студентов. Novaint, 2019; 17. Доступно по ссылке <http://novaint.ru/public/p1208>. Ссылка активна 29.01.21.
9. Ретина Е. Н., Рогачевская О. В. Гендерные особенности стрессоустойчивости студентов. Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2. Биология. География. Химия. Экология. 2019; 11, с. 80-85.
10. Полтораки М. С., Грам В. А., Сарчук Е. В. Оценка уровня стрессоустойчивости у студентов медицинского вуза. Juvēnis scientia. 2019; 4, с. 4-7 DOI: 10.32415/jscientia.2019.04.01
11. Пятковский М. Ю., Аракелов Г. Г. Влияние образовательной среды на стрессовое напряжение студентов разной гендерной принадлежности.

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2015; 1, с. 104-109.

12. Будук-оол А. К., Ховалыг А. М. Оценка показателей стресс-резистентности студентов разного пола ТуВГУ. Вестник Тувинского государственного университета. Естественные и сельскохозяйственные науки. 2018; 2, с. 8-15.

13. Бостонский тест на стрессоустойчивость. Доступно по ссылке [http://sc7-kurgan.ru/foto/2020-2021/test\\_na\\_stressoustojchivost.pdf](http://sc7-kurgan.ru/foto/2020-2021/test_na_stressoustojchivost.pdf). Ссылка активна 17.05.2021

14. Опросник на определение уровня стресса. Доступно по ссылке <https://pandia.ru/text/80/468/69125.php>. Ссылка активна 17.05.2021.

15. Психологические тесты: в 2 томах (т 1). М.: Владос, 2018. 312 с.

16. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Аучкевича. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. 44 с.

17. Reddy K. J, Menon K. R, Thattil A. Academic Stress and its Sources Among University Students. Biomed Pharmacol J 2018; 11(1): 531-537. DOI: 10.13005/bpj/1404

18. Thakkar A. Academic stress in students. Available at <https://medium.com/one-future/academic-stress-in-students-498c34f064d7>. Link active 16/05/2021

com/one-future/academic-stress-in-students-498c34f064d7. Link active 16/05/2021

19. Сибгатов Р.И. Исследование психологических особенностей стресса у студентов // Материалы V Междун. студ. науч. конф. «Студенческий научный форум» Доступно по ссылке <https://scienceforum.ru/2013/article/2013007435> (дата обращения: 15.05.2021)

# Особенности комплексной реабилитации пациентов после перенесенного мозгового инсульта на фоне курсов ботулинотерапии.

А.В. Мещерякова, А.В. Дворниченко, Е.Б. Пилипенко, А.С. Халилова

## Features of comprehensive rehabilitation of patients after a brain stroke against the background of botulinotherapy courses.

A.V. Mesheryakova, A.V. Dvornichenko, E.B. Pilipenko, Khalilova A.S.-A.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** ботулинотерапия, мышечная спастичность, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, шкала Эшворта, шкала Тардье, ботулинический токсин, реабилитация

### Резюме

#### Особенности комплексной реабилитации пациентов после перенесенного мозгового инсульта на фоне курсов ботулинотерапии

А.В. Мещерякова, А.В. Дворниченко, Е.Б. Пилипенко, А.С. Халилова

В связи с неуклонным ростом числа пациентов, перенесших церебральный инсульт, вопрос терапии и реабилитации данной патологии является одной из самых важных медико-социальных проблем, как в нашей стране, так и во всем мире. Следует отметить, что заболеваемость инсультом в России составляет около трёх случаев на 1 тысячу населения в год, а смертность в остром периоде достигает 35%. При этом ежегодно в мире регистрируется около 15 млн. пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, из которых 6 млн. умирают. Как известно, среди клинических проявлений церебрального инсульта, приводящим к инвалидизации пациентов, выделяют стойкий неврологический дефицит, одним из симптомов которого является наличие центрального пареза и повышение мышечного тонуса. Исходя из вышеизложенного, снижение спастичности является актуальным в лечении и реабилитации данной категории пациентов. Следует отметить, что одним из эффективных методов снижения повышенного мышечного тонуса является ботулинотерапия, которая в течение последних лет начала успешно применяться в Республике Крым. Цель нашего исследования состояла в том, чтобы изучить клиническую эффективность и безопасность применения ботулинотерапии в лечении спастичности у пациентов в восстановительном периоде инсульта головного мозга.

**Мещерякова Алёна Викторовна** – к.м.н, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии первого медицинского факультета Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: email: Mesheryakova\_A\_V@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Дворниченко Анна Владимировна** – главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская Клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: andvornich@mail.ru

**Пилипенко Екатерина Борисовна** – ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии первого медицинского факультета Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

**Халилова Арзы Сейт-Абляевна** – ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра Нервных болезней и нейрохирургии первого Медицинского факультета. Контактная информация: arzykhalilova.2000@mail.ru.

Ключевые слова: Ботулинотерапия, мышечная спастичность, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, шкала Эшворта, шкала Тардье, ботулинический токсин, реабилитация.

## Abstract

### Features of comprehensive rehabilitation of patients after a brain stroke against the background of botulinotherapy courses.

*A.V. Mesheryakova, A.V. Dvornichenko, E.B. Pilipenko, A.S. Khalilova-A.*

Due to the steady increase in the number of patients suffering from cerebral stroke, the issue of therapy and rehabilitation of this pathology is one of the most important medical and social problems both in our country and around the world. It should be noted that the incidence of stroke in Russia is about three cases per 1,000 population per year, and mortality in the acute period reaches 35%. At the same time, about 15 million patients with acute cerebral circulation are registered annually in the world, of which 6 million die. As is known, among the clinical manifestations of cerebral stroke leading to disabled patients, a persistent neurological deficit is distinguished, one of the symptoms of which is the presence of central paresis and an increase in muscle tone. Based on the above, the reduction of spasticity is relevant in the treatment and rehabilitation of this category of patients. It should be noted that one of the effective methods of reducing increased muscle tone is botulinotherapy, which has been successfully used in the Republic of Crimea in recent years. The aim of our study was to examine the clinical efficacy and safety of botulinotherapy in the treatment of spasticity in patients during the recovery period of cerebral stroke.

Key words: Botulinotherapy, muscular spasticity, hemorrhagic stroke, ischemic stroke, Ashworth scale, Tardier scale, botulinum toxin, rehabilitation.

## Введение

На сегодняшний день по данным экспертного мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт находится на втором месте среди причин смертности в мире, после инфаркта миокарда. По оценкам Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в особом уходе, 20% не могут независимо передвигаться и только 8% могут вернуться к прежней полноценной жизни. Постинсультная инвалидизация в России по-прежнему занимает первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [1, 2, 3].

Следует отметить, что для пациентов, перенесших инсульт, наиболее характерным является наличие стойкого неврологического дефицита, который может проявляться функциональными моторными нарушениями (парезы, нарушение статики и походки) сопровождающиеся изменением мышечного тонуса (спастичностью), когнитивными и афатическими дисфункциями. Кроме того, в клинической картине возможны болевые феномены, различные формы депрессии, атаксии и другие симптомы, которые, безусловно, снижают реабилитационный потенциал и качество жизни пациента [4, 5]. Так, например, в России каждый год [6] регистрируется около 450 тыс. инсультов, при этом примерно у 30% больных сохраняются центральные парезы с формированием повышенного мышечного тонуса. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире наблюдается более чем у 12 млн. больных [6, 7]. Важно отметить, что признаки постинсультной спастичности выявляются в среднем у 27% пациентов в раннем периоде, у 23% па-

циентов в первые 3 месяца после инсульта, и у 30% пациентов через 6 и более месяцев [8, 9]. Одним из критериев определения тяжести двигательных нарушений является степень выраженности спастичности на фоне центральных парезов. В связи с выше изложенным, в контексте современного междисциплинарного подхода к ведению данных пациентов в мировом сообществе широко обсуждается возможность снижения мышечного тонуса конечностей в рамках ранней реабилитации больных, перенесших церебральную патологию.

Следует отметить, что спастичность — это двигательное нарушение, являющееся одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона, клинически проявляющееся как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение при исследовании пассивных движений в конечности. Результаты наблюдений доказывают тот факт, что степень выраженности спастичности взаимосвязана с локализацией и объёмом очага поражения, длительностью заболевания, ведущей этиопатогенетической причиной, наличием коморбидной патологии [10].

Как известно, при продолжительности постинсультного пареза в течение нескольких месяцев вероятно развитие структурных модификаций в спинном мозге — укорочения дендритов  $\alpha$ -мотонейронов, коллатерального ветвления афферентных волокон, что способствует дальнейшему усугублению спастичности. При отсутствии лечения формируются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофии, контрактуры, пролежни, деформации), развиваются различные болевые феномены и, как следствие, происходит утрата функции конечности [11, 12].

Мышечная спастичность, являясь мультифакториальной проблемой, требует комплексного и этапного лечения. Задачами нейрореабилитации при данной патологии выступают улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического несовершенства.

При лечении повышенного мышечного тонуса применяются консервативные и оперативные методы. Так, к медикаментозным методам терапии можно отнести использование центральных и периферических миорелаксантов и, в том числе, применение ботулотоксина типа А, в сочетании с различными методами ЛФК и физиотерапии, массажа, методик с применением биологической обратной связи. Таким образом, комплексная терапия направлена на естественные процессы реабилитации и наиболее результативна, если реабилитация начата в раннюю фазу формирования спастичности [13, 14]. При отсутствии эффективности от консервативного лечения показано использование нейрохирургических методов лечения и химическая денервация.

На сегодняшний день ботулинотерапия включена в европейские клинические рекомендации лечения постинсультной спастичности верхних и нижних конечностей, имеет большую доказательную базу и входит в отечественные стандарты реабилитации. Ботулотоксин типа А имеет ряд преимуществ. Во-первых, он хорошо переносится, и очень редко его введение имеет общее влияние на организм или дает осложнения. Во-вторых, врач имеет возможность выбора мышц и дозы препарата, учитывая патологический паттерн и поставленную цель. Этот метод лечения имеет и недостатки, ограничивающие его применение. К ним относятся краткосрочность эффекта (2-4 месяца) и необходимость повторных введений ботулотоксина, развитие привыкания к препарату с необходимостью увеличения дозировки, болезненность при введении и сравнительно высокая цена. Однако, показано, что у пациентов после комплексной реабилитации с применением ботулотоксина снижаются спастичность парализованной конечности, выраженность болевого синдрома, увеличивается скорость ходьбы, уменьшается эквиноварусная деформация стопы [15, 16].

Механизм действия ботулотоксина при внутримышечном введении заключается в блокировании нервно-мышечной передачи, за счёт подавления высвобождения ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая, таким образом, периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе. Токсин обладает антагонистическим действием по отношению к процессам, приводящим к высвобождению нейромедиатора, триггером которых является ион кальция. Выделение трофических факторов в пресинаптическом окончании при этом не нарушается, и не возникает атрофия мышцы даже после повторных

инъекций препарата. При использовании ботулотоксина в случаях с умеренной спастичностью отмечается снижение мышечного тонуса и увеличение объема движений в паретичной конечности [17, 18]. Проведенные исследования показали, что ботулотоксин типа А также блокирует высвобождение нейромедиаторов, таких, как глутамат и субстанция Р, что объясняет анальгетический эффект препарата, который нередко развивается раньше, чем миорелаксирующий. В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминалы чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов. Ботулотоксин не оказывает прямого нейрхимического воздействия на структуры ЦНС, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Восстановление передачи нервно-мышечного импульса происходит по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой. Данный процесс в среднем занимает 6-8 недель, что говорит о необходимости периодического повторного введения ботулинического токсина типа А через 2-6 месяцев, в зависимости от выраженности спастических явлений [19, 20].

Использование препаратов ботулинического токсина оправданно в ситуациях, когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер. Длительность эффекта определяется дозой введенного препарата, размером мышцы, активностью мышцы и одновременным проведением физиотерапевтических процедур. Эффект от введения препарата сохраняется в течение нескольких месяцев, после чего обычно необходимы последующие инъекции. Однако у части больных вследствие образования антител к ботулотоксину и блокирования его действия повторное введение препарата оказывается менее эффективным.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности препарата ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс 500 ЕД в лечении спастичности у пациентов в восстановительном периоде церебрального инсульта, в рамках комплексной медицинской реабилитации.

## Материал и методы исследования

С соблюдением биоэтических норм, в исследование было включено 45 пациентов с постинсультной спастичностью, из которых мужчин было 30 (67%), женщин — 15 (33%). Средний возраст больных составлял  $53,8 \pm 0,47$  лет. Пациенты получали инъекции препарата ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс в индивидуальной дозировке (от 1000 до 1500 ЕД), распределенной между мышцами, задействованными в инъекционной сес-

сии, с учетом схемы дозировки препарата. Для оценки исходных клинических данных были применены объективные шкалы, позволяющие количественно оценить степень нарушений функций у пациентов со спастичностью: модифицированная шкала оценки спастичности Эшворта (MAS) и шкала Тардье, рассчитанная на каждую группу мышц и включающая оценку угла и скорости движения, что помогает дифференцировать собственно спастичность от изменений в мягких тканях. Переносимость препарата оценивали на основании субъективных ощущений пациентов.

Наблюдение включало 1 курс восстановительной реабилитации в условиях реабилитационного стационара. При первом визите проводился сбор анамнеза, осмотр, регистрировались исходные клинические данные согласно шкалам Эшворта и Тардье. На основе анатомических ориентиров и пальпации выбирались целевые мышцы и под контролем ультразвукового исследования проводилась инъекция ботулинического токсина серотипа А гемагглютинин комплекс (БТА), после чего подбирались реабилитационные технологии. Выбор мышц-мишеней для инъекции БТА в верхние и нижние конечности основывался на индивидуальной оценке степени дефицита моторных функций и паттернов спастичности. Оценка достигнутых результатов проводилась на 14-й день после инъекции и реабилитационного лечения с помощью шкал Эшворта и Тардье. Длительность стационарной реабилитации в реабилитационном центре составляла 18-25 дней в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита. Также в условиях стационара пациенты занимались дополнительной самореабилитацией по предложенным индивидуальным схемам.

Результаты исследований заносятся в индивидуальный протокол пациента, после чего все количественные клинические данные были преобразованы в электронные таблицы в формате Excel 7,0 и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 8,0. Проверив полученные данные на характер распределения (критерии Колмогорова-Смирнова и Лиллефорс), для анализа использовали непараметрические методы статистики (Me [p25; p75]). Сравнительный анализ результатов осуществлялся с использованием критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили по Спирмену ( $r$ ,  $p \leq 0,05$ ). Исследование было проведено на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

## Результаты и их обсуждение

Нами были проанализированы результаты клинико-неврологического обследования 45 пациентов, из которых 18 (40%) находились в восстановительном периоде ишемического мозгового инсульта

и 27 (60%) — после геморрагического инсульта. Установлено, что 80% женщин страдали геморрагическим инсультом, а 20% — ишемическим. Было обнаружено, что у всех пациентов сопутствующим заболеванием являлась артериальная гипертензия. Кроме того, у 47% был выявлен церебральный атеросклероз, у 13% — атеросклероз коронарных артерий и ИБС, а также у 20% — симптоматическая эпилепсия. У всех обследованных пациентов были верифицированы двигательные нарушения в виде спастического левостороннего (у 67% пациентов) или правостороннего (у 33% пациентов) гемипареза. У 21 больного (47%) был выраженный спастический парез (4 балла по шкале Ashworth), у 21 (47%) — умеренно выраженный (3 балла по шкале Ashworth) и у 3 больных (6%) — легкий (2 балла по шкале Ashworth). Наиболее частый патологический паттерн при спастичности ноги — эквиноварусная деформация стопы был обнаружен у 13% пациентов.

Для оценки спастичности, как было указано выше, мы использовали шкалу Эшворта, которая является признанным инструментом для регистрации и контроля клинической динамики спастичности во время лечения. В таблице 1 представлена динамика результатов тестирования больных по шкале Эшворта до инъекции ботулотоксина и после 14 дней реабилитации (табл. 1).

На 14-й день после инъекции и реабилитационного лечения состояние двигательной системы всех исследуемых пациентов существенно улучшилось. Медиана спастичности по шкале Эшворта до лечения составляла 3 [3; 4] балла. Через 2 недели исследования показатель по шкале Эшворта снизился на целый уровень и составил 2 [1; 2] балла.

Оценка функциональной активности по шкале Тардье проводилась по второму варианту применения MTS, то есть с учетом угла остановки движения. Основной расчетной величиной при таком способе исследования является угол спастичности ( $X_s$ ):

$X_s = XV_1 - XV_3$ , где  $XV_1$  — угол диапазона пассивного движения конечности на медленной скорости (angle arrest), а  $XV_3$  — угол остановки движения конечности на высокой скорости (angle catch). Регистрация этих трех параметров и их изменения позволяют в достаточной мере оценить эффективность ботулинотерапии и реабилитационную динамику.

В таблице 1 представлена динамика изменения угла спастичности у больных по шкале Тардье до инъекции ботулотоксина и на 14-й день реабилитационного лечения (табл. 1).

Соответственно, было обнаружено, что спустя 14 дней после применения ботулинического токсина угол спастичности был снижен на 22,3 градусов, что говорит об улучшении двигательной активности постинсультных больных.

Следует отметить, что по субъективным данным пациентов при ботулинотерапии наблюдалось уменьшение болевого синдрома. Кроме того, не было отмечено каких-либо жалоб, побочных реак-

Табл. 1.

**Динамика результатов по шкалам Эшворта и Тардье у больных до и после инъекции препарата ботулинического токсина серотипа А (в баллах, n=45)**

| Показатель             | До лечения (n=45) | На 14-й день после инъекции (n=45) |
|------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Баллы по шкале Эшворта | 3 [3; 4]          | 2 [1; 2]                           |
| Угол спастичности      | 35 [30; 50]       | 15 [10; 20]                        |

Примечание: достоверность различий  $p \leq 0,05$

Табл. 2

**Коэффициенты корреляции показателей спастичности по шкалам Эшворта и Тардье с возрастом пациентов и периодом времени, прошедшим после инсульта у пациентов со спастическим гемипарезом (n=45)**

| Показатели                                          | Угол спастичности после инъекции ботулотоксина | Период времени, прошедший после инсульта | Возраст пациентов              |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
| Баллы по шкале Эшворта после инъекции ботулотоксина | $r_1=0,57$<br>$p_1 \leq 0,05$                  | $r_2=-0,38$<br>$p_2 \leq 0,05$           | $r_3=-0,52$<br>$p_3 \leq 0,05$ |
| Угол спастичности после инъекции ботулотоксина      |                                                | $r_4=-0,15$<br>$p_4 \leq 0,05$           | $r_5=-0,32$<br>$p_5 \leq 0,05$ |

ций и осложнений, связанных с проводимой ботулинотерапией.

Как показали результаты исследования, включение препарата ботулинического токсина серотипа А в комплекс реабилитационных мероприятий у больных со спастическим гемипарезом вследствие ишемического или геморрагического мозгового инсульта способствовало улучшению двигательных функций. Полученные нами данные о клинической эффективности препарата ботулотоксина в лечении спастичности совпадают с мнением и результатами исследований других ученых и специалистов, занимающихся изучением данной проблемы [6, 12, 19]. Также было обнаружено, что в ходе реабилитации статичность стала менее выражена у пациентов с правосторонним гемипарезом, что, на наш взгляд, подтверждает наличие взаимосвязи выраженности спастичности с локализацией очага инсульта. Соответственно, применение данного препарата снижает степень спастичности верхних и нижних конечностей, улучшает повседневную активность больных, облегчает их уход за собой при отсутствии нежелательных явлений в ходе ботулинотерапии.

Для достижения цели исследования нами был выполнен корреляционный анализ показателей спастичности по шкалам Эшворта и Тардье с возрастом и полом пациентов, видом инсульта и периодом времени, прошедшим после инсульта (табл. 2).

С помощью корреляционного анализа нами была установлена слабая, но достоверная взаимосвязь между показателем снижением спастичности по шкале Эшворта и изменением угла спастичности по шкале Тардье после проведения инъекции ботулотоксина, а также обратные взаимосвязи показателей снижения спастичности с возрастом и периодом времени, прошедшим после инсульта. Связь показателей спастичности с видом инсульта и полом не являлась достоверной.

## Выводы

Применение ботулинического токсина серотипа А гемагглютинин комплекс эффективно в качестве начальной терапии у больных со спастическим гемипарезом и способствует восстановлению функции конечности при использовании в комплексе с ЛФК и физиотерапией. Эффективность препарата выражалась в снижении тонуса мышц сгибателей руки и разгибателей ноги, что способствует улучшению опорной функции стопы и походки, а соответственно, и повышению качества жизни пациентов. В то же время, следует отметить, что при лечении постинсультной спастичности невозможно достичь стойкого результата одной процедурой, успех реабилитации заключается в комплексных систематических этапных мероприятиях, которые обязательно должны продолжаться на фоне других реабилитационных методик.

## Литература

1. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашия М. М. Инсульт: пошаговая инструкция. — 2019.
2. Мачинский П. А. и др. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2019. — №. 3 (51).
3. Епифанов В. А., Епифанов А. В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М., 2013
4. Brainin M. Poststroke Spasticity: Treating to the disability. *Neurology* 2013; 80(3):1-4.
5. Шихкеримов Р. К. Современные технологии лечения постинсультной спастичности // Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение. — 2017. — С. 735-761.
6. Хатькова С. Е. Лечение спастичности после инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — №. 3.
7. Хатькова С. Е. и др. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности // Нервно-мышечные болезни. — 2017. — Т. 7. — №. 3.
8. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity // *Neurology*. — 2013. — Т. 80. — №. 3 Supplement 2. — С. S13-S19
9. Urban P.P., Wolf T., Uebele M. Occurrence and cervical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41: 2016-20.
10. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н. К вопросу об эффективности пре-

парата Мускамед у пациентов с постинсультной спастичностью // Международный неврологический журнал. — 2017. — №. 1 (87).

11. Хрипун А. В. и др. Ботулинотерапия постинсультной спастичности: место в концепции успешной реабилитации // Медицинский вестник Юга России. — 2016. — №. 2.

12. Крылова А. В., Хасанова А. Р. Реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности в ранний восстановительный период // Медицинский совет. — 2017. — №. 17.

13. Demetrios M., Khan F., Turner-Stokes L., Brand C., McSweeney S. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013 Jun

14. Костенко Е. В. и др. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью руки в амбулаторно-поликлинических условиях // Неврологические болезни. — 2013. — №. 3.

15. Крылова А. В., Хасанова А. Р. Применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности нижней конечности (клинические наблюдения) // Невро-мышечные болезни. — 2014. — №. 3.

16. Ключкова О. А. и др. Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16. — №. 1.

17. Cardoso E., Pedreira G., Prazeres A et al. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? Arq. Neuropsiquiatr. 2007, 65(3-A): 592-595.

18. Коваленко А. П. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Клинический случай // Невро-мышечные болезни. — 2014. — №. 3.

19. Парфенов В. А. Применение ботулинотоксина при постинсультной спастичности // Клиническая геронтология. — 2001. — Т. 7. — С. 3-4.

20. Bakheit A. M., Fedorova N. V., Skoromets A. A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — Vol. 75. — P. 1558-1561.

# Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

## Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Kliaritskaia, V.M. Andreyev

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** рефрактерная ГЭРБ, 24-часовая рН-импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

### Резюме

#### Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — широко распространенное заболевание, оказывает существенное влияние на качество жизни больных и является ведущим фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются базисной терапией ГЭРБ, однако у 1/3 пациентов наблюдается резистентность к назначенной терапии. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой большую группу гетерогенных факторов, обуславливающих неэффективность ИПП в адекватной терапевтической дозировке. Среди данных факторов выделяют несоблюдение пациентами схемы назначенного лечения, феномен «ночного кислотного прорыва», полиморфизм гена CYP2C19, «перекрест» с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наличие неких рефлюксов у пациента, нарушения моторной активности грудного отдела пищевода, увеличение количества и продолжительности периодов транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также альтернативный диагноз. В настоящее время 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения являются наиболее информативными методами диагностики у пациентов, резистентных к терапии ИПП. Эти диагностические методы позволяют своевременно установить причины рефрактерного течения ГЭРБ, проводить дифференциальную диагностику с другими нозологиями, корректировать и персонализировать терапию для каждого пациента.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, рефрактерная ГЭРБ, 24-часовая импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Андреев Василий Михайлович** – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: xerxeswhy@gmail.com 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

## Abstract

## Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Kiliaritskaia, V.M. Andreyev

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease that has a significant impact on the quality of life of patients and is a leading risk factor for esophageal adenocarcinoma. Currently, proton pump inhibitors (PPIs) are the basic therapy for GERD, however, 1/3 of patients have resistance to prescribed therapy. The causes of refractory GERD are a large group of heterogeneous factors that cause the ineffectiveness of PPIs in an adequate therapeutic dosage. Among these factors, patients' non-compliance with the prescribed treatment regimen, the phenomenon of «nocturnal acid breakthrough», polymorphism of the CYP2C19 gene, «intersection» with functional pathology of the gastrointestinal tract, the presence of non-acid reflux in the patient, violations of motor activity of the thoracic esophagus, an increase in the number and duration of periods of transient relaxation of the lower esophageal sphincter, the presence of a hernia of the esophageal orifice of the diaphragm, as well as an alternative diagnosis. Currently, 24-hour pH-impedance and high-resolution esophageal manometry are the most informative diagnostic methods in patients resistant to PPI therapy. These diagnostic methods allow timely identification of the causes of the refractory course of GERD, differential diagnosis with other nosologies, correction and personification of therapy for each patient.

Keywords: GERD, refractory GERD, 24-hour pH-impedance, high-resolution esophageal manometry

**В** основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), несостоятельность запирающего механизма кардии [1], снижение функции антирефлюксного барьера, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличение числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полная или частичная деструктуризация НПС, ГПОД; снижение клиренса пищевода (как химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, так и объемного; – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода); повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.); снижение резистентности слизистой оболочки пищевода (неспособность противостоять повреждающему действию); нарушения опорожнения желудка; повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (гастростаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

При выборе тактики ведения пациента необходимо учитывать **возрастные патогенетические особенности**. По мере старения человека уменьшается количество слюнных желез и тем самым снижается продукция слюны; из-за уменьшения количества нервных узлов в сплетении Ауэрбаха возникает частичная денервация; нарушаются нормальная микроциркуляция в слизистой оболочке, продукция бикарбонатов и муцина железами подслизистого слоя; происходит снижение перистальтики и тонуса нижнего отдела пищевода, чаще возникает ГПОД и дивертикулы ввиду возрастных изменений соединительной ткани [1].

Серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам у возрастных

пациентов, являются **лекарственные поражения пищевода**. ГЭРБ может возникать вследствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов, снижения эффективности антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии (табл. 1). К препаратам с прямым повреждающим действием на слизистую пищевода относят: ацетилсалициловая кислота, НПВП, бифосфонаты (алендроновая кислота), соли калия, соли железа, кортикостероиды, тетрациклины; к препаратам, снижающие тонус НПС относят: НПВП, нитраты, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, антихолинергические препараты, допаминергические препараты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты [1,2].

Следует отметить, что практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ или с рефрактерной (резистентной) формой ГЭРБ.

По данным публикаций, 40-50% пациентов с ГЭРБ частично или полностью не отвечают на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 8 нед. [6, 7, 8]. У 38% пациентов, принимавших ИПП, отмечаются остаточные проявления болезни, а 47% в целях контроля проявлений заболевания принимают дополнительные медикаментозные средства, чаще всего антациды [8, 9, 10].

Рефрактерная форма ГЭРБ – сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода, значительно снижает качество жизни пациентов, ведет к развитию осложнений (эрозий, язв, пептической стриктуры, пищевода Баррета) после проведения полного курса лечения стандартной (1 р./сут) дозой ИПП в течение 8 недель [1,3,16].

Причины рефрактерности ГЭРБ связаны с пациентом и с терапией [2,3].

У пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ важ-

ную диагностическую роль играет 24-часовая рН-импедансометрия, которая позволяет определить характер патологического рефлюктата и выявить слабощелочные и щелочные рефлюксы, а также можно оценить ассоциацию симптомов с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты и при нормальной эндоскопической картине пищевода и выявить гиперсенситивный пищевод или функциональную изжогу [2, 4, 5].

Во время проведения рН-импедансометрии также необходимо определять индекс симптомов (ИС), с помощью которого возможно определить долю определенных симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса по отношению к общему количеству симптомов одного типа. При его значении выше 50%, связь рефлюксов с симптомами считается установленной. Иногда рассчитываются дополнительные градации 25 и 75%. [4,10,11,17]. Следующим важным показателем считается вероятность ассоциации симптомов (ВАС), его значение выше 95% указывает на корреляцию клинической картины и патофизиологии ГЭРБ.

Немаловажной проблемой является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперсенситивного пищевода и НЭРБ. При всех указанных нозологиях пациента в первую очередь беспокоит изжога, однако при ЭГДС, даже с проведением цитологического исследования, патологических изменений не наблюдается (отсутствуют эрозии, стриктуры, метаплазия). При этом результаты рН-импедансометрии являются ключевыми, так время закисления пищевода (ВЗП) при функциональной изжоге не выходит за пределы референсных значений, а также отсутствует связь между эпизодами рефлюкса и симптомами. Гиперчувствительный пищевод характеризуется нормальными показателями времени закисления пищевода, однако наличием связи симптом-рефлюкс. НЭРБ же характерно увеличение времени закисления пищевода (общее время рН в пищеводе более 6%).

Согласно Лионскому консенсусу, одним из клю-

чевых показателей для верификации диагноза НЭРБ является число эпизодов рефлюкса, регистрируемое во время проведения 24-часовой рН-импедансометрии. Патологическим считается обнаружение более 80 эпизодов рефлюкса за сутки, в то время как обнаружение менее 40 эпизодов является физиологическим показателем. Данный показатель является дополнительным и используется, когда ВЗП не показательно (т.е. составляет 4-6%). Однако, в недавнем исследовании, Anthony J. Horton<sup>1</sup> и Steven B. Clayton, отметили, что показатель ВЗП и общего числа рефлюксов слабо поддаются корреляции, что может создать диагностическую дилемму и отсрочить назначение необходимой пациенту терапии. Авторы определили низкую чувствительность использования предложенных в Лионском консенсусе параметров и считают необходимым уменьшить пороговое число патологических рефлюксов до 41. Таким образом, по утверждениям авторов, чувствительность данного показателя при диагностике НЭРБ увеличится с 22,2 до 52,7%, что наиболее приближено к чувствительности показателя ВЗП. Подсчет общего числа рефлюксов имеет смысл при дифференциальной диагностике указанных нозологий на фоне ИПП терапии, так как при изолированном использовании показателя ВЗП, НЭРБ, гиперсенситивный пищевод и функциональная изжога могут быть недооценены.

Метод рН-импедансометрии постоянно модифицируется, и недавно было также представлено 2 новых параметра: Средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и Индекс пострефлюксной глоток-индуцированный перистальтической волны (ИПГПВ). СНБИ помогает дифференцировать рефлюкс-зависимые синдромы и может быть независимым от ВЗП маркером-предиктором улучшения симптоматики на фоне антирефлюксной терапии. В исследовании Marzio Frazzoni et al. [8, 9, 10] показано, что измененный показатель ИПГПВ может являться независимым от ИПП терапии предиктором рефрактерности ГЭРБ. У лиц, принимавших ИПП-терапию, время закисления пищевода и желудка, а

Табл. 1

**Причины рефрактерности ГЭРБ**

| Причины рефрактерности ГЭРБ, связанные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| С пациентом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | С терапией                                                                                                                                                                   | С ГЭРБ                                                                                                                                                                                                                                    |
| Отсутствие приверженности к терапии<br>Несоблюдение времени и кратности приема препарата<br>ГПОД<br>Ожирение<br>Генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450<br>Цитокиновый профиль пациента<br>Состав рефлюктата и ДГЭР<br>Замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка<br>Особенности микробиоты пищевода | ПРНПС<br>Метаболизм ИПП<br>Наличие ночного кислотного прорыва<br>Постприандиальный кислотный карман<br>Н. pylori-статус<br>Гиперсенситивный пищевод<br>Функциональная изжога | Эозинофильный эзофагит<br>Пищевод Баррета<br>Ахалазия кардии<br>Синдром Золлингера-Эллисона<br>Лекарственный и лучевой эзофагит<br>Инфекционный эзофагит<br>Аденокарцинома пищевода<br>Аутоиммунные заболевания кожи<br>Синдром руминации |

Значение среднего ночного базального импеданса и индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны

| Параметры                                                                   | Описание                                                                                                                                  | Границы нормы                    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Новые показатели                                                            |                                                                                                                                           |                                  |
| Средний ночной базальный импеданс (СНБИ)                                    | Усредненные значения базального импеданса трёх 10-минутных периодов между 1:00 и 3:00 часами от дистальных каналов импеданса (3 или 5 см) | <2292 Ом: патологический, низкий |
| Индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (ИПГПВ) | Простое отношение эпизодов рефлюкса, после которых следует ПГПВ к общему количеству эпизодов рефлюкса                                     | <0.61: патологический            |

также количество кислых рефлюксов статистически не отличались среди групп респондеров и нон-респондеров. Общее число рефлюксов и слабокислых рефлюксов напротив, были значительно чаще представлены у нон-респондеров, в то время как индексы ПГПВ и МНБИ были статистически меньше в отличие от респондеров. Низкий индекс ПГПВ указывает на нарушение очищения пищевода от кислого рефлюктата, т.е. пролонгированное время контакта кислого или слабокислого рефлюктата со слизистой оболочкой пищевода. Сниженный показатель ИПГПВ позволяет дифференцировать рефрактерную форму ГЭРБ от успешно пролеченного эзофагита ингибиторами протонной помпы [10] и может явиться предиктором неоплазии короткого сегмента пищевода Баретта [11,12, 13]. При этом стоит помнить про корректную идентификацию, как эпизодов рефлюкса, так и пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, правильная интерпретация которых была описана в Вингейтском консенсусе 2020г [12,14,15] (Табл.2).

Пациентам с сохраняющимися симптомами на фоне лечения ИПП для определения двигательной функции грудного отдела пищевода, расположения, давления покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, их расслабления во время глотка, наличии ГПОД необходима манометрия пищевода высокого разрешения. Проведение манометрии показано также для исключения моторных нарушений пищевода (например, неэффективной моторики грудного отдела) и решения вопроса об антирефлюксной хирургии [2, 10].

## Заключение

Ведение пациентов с рефрактерной ГЭРБ является сложной задачей, так как даже после устранения известных факторов рефрактерности ГЭРБ, не всегда возможно достигнуть клинической ремиссии заболевания. Использование новых показателей МПВР и 24-часовая рН-импедансометрии в ходе расширенного обследования пациентов с ГЭРБ может способствовать улучшению выявляемости сопутствующей функциональной патологии, что в будущем поможет скорректировать тактику ведения данных пациентов с целью контроля за симптомами и улучшения качества жизни.

## Литература

1. Пахомова И.Г., Барышников Н.В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии. Русский медицинский журнал, 2021, Гастроэнтерология, С-23-27.
2. Ивакин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., Румянцев А.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. – 2018. – №08. С. 4-12.
3. И.А. Кларитская, Ю.А. Мошко, И.А. Псыкова, В.В. Кривой. ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – №2 – С.45-49
4. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring // Gut 2005;54:1810-1817
5. Dent, J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. Gut. 2005;54:710-17;.
6. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: Results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;231:29-37.
7. Ensebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Gut Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/ gujnl-2016-313589
8. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2017;30:1-15
9. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, et al. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. United European Gastroenterol J. 2013;1:21-31.
10. Rengarajan A, Gyanali CP. High-resolution Manometry can Characterize Esophagogastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. J Clin Gastroenterol. 2020 Jan;54(1):22-27. doi: 10.1097/MCG.0000000000001205. PMID: 30939503.
11. Mello MD, Shriver AR, Li Y, et al. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2016;28:292-298.
12. Frangoni, Marzio MD1; Frangoni, Leonardo MD2; Tolone, Salvatore MD3; De Bortoli, Nicola MD4; Savarino, Vincenzo MD5; Savarino, Edoardo MD6 Lack of improvement of impaired chemical clearance characterizes PPI-refractory reflux-related heartburn, American Journal of Gastroenterology: May 2018 – Volume 113 – Issue 5 – p 670-676
13. Frangoni M, Bertani H, Manta R, et al. Impairment of chemical clearance is relevant to the pathogenesis of refractory reflux oesophagitis. Dig Liver Dis. 2014;46:596-612.
14. Frangoni M, Bertani H, Conigliaro R, et al. Neoplastic progression in short-segment Barrett's oesophagus is associated with impairment of chemical clearance, but not inadequate acid suppression by proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:835-42.
15. Inter-reviewer Variability in Interpretation of pH-Impedance Studies: The Wingate Consensus. Gyanali, C. Prakash et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 0, Issue 0
16. Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин АС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕП, Абдулхаков РА, и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45-50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Ju.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Therapeutic Archive. Ter Arkh. 2011;83(1):45-50 (In Russ.).]
17. И.А. Кларитская, В.В. Кривой, Т.А. Цапак, И.А. Псыкова. Значение супраэпастальной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Крымский терапевтический журнал. – 2020. № 4 – С.5-11.

# Кандидозные поражения СОПР у больных с COVID-19: тактика ведения, коррекция терапии

Л.Х. Дурягина, Т.П. Сатаева, Л.А. Дегтярева, О.Н. Постникова, Т.А. Дубровина-Парус

## Candidiasis lesions of the oral mucosa in patients with COVID-19: tactics of patient management, therapy correction.

L.Kh. Duryagina, T.P. Sataeva, L.A. Degtyareva, O.N. Postnikova, T.A. Dubrovina-Parus.

*Кафедра терапевтической стоматологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь; микробиологии, вирусологии и иммунологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь*

**Ключевые слова:** COVID-19, кандидоз СОПР, обследование, терапия

### Резюме

Кандидозные поражения СОПР у больных с covid-19: тактика ведения, коррекция терапии.

*Л.Х. Дурягина, Т.П. Сатаева, Л.А. Дегтярева, О.Н. Постникова, Т.А. Дубровина-Парус.*

В настоящей статье представлены результаты исследования состояния полости рта у больных с новой коронавирусной инфекцией. Целью данного исследования явилась оптимизация оказания помощи пациентам с кандидозом полости рта в условиях COVID-стационара. Основное внимание уделено уровню гигиены и оценке состояния СОПР. Выявлена нуждаемость в стоматологическом лечении. Все обследованные больные COVID-19 в 100% случаев нуждались в лечении кандидоза полости рта. Выявлена необходимость коррекции терапии кандидоза СОПР, развившегося на фоне COVID-19. С целью устранения клинических проявлений заболевания, элиминации грибов, восстановления полноценного стереотипа специфического иммунного ответа на антигены грибов, была предложена коррекция лечения, включающая замену препарата на «Итраконазол» в дозировке 100 мг/сутки в течение двух недель, а также ротовые ванночки с 0,05% раствором хлорексидина, 5 раз в день. Учитывая плохой уровень гигиены, больным с новой коронавирусной инфекцией для

*Дурягина Лариса Хамидуловна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Сатаева Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: tanzcool@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Дегтярева Людмила Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: belludic@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Постникова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: olgapostnikov@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Дубровина-Парус Тамара Анатольевна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: casandra2008@ukr.net, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

ежедневного ухода за полостью рта рекомендовали зубную пасту PresiDENT Classic, ополаскиватель PresiDENT Classic, Plus, зубную щетку PresiDENT Z3, что способствовало элиминации грибов рода *Candida*, которые и являются

причиной развития кандидоза СОПР у пациентов с коронавирусной инфекцией нового типа COVID-19 в период угасания клинических проявлений.

Ключевые слова: COVID-19, кандидоз СОПР, обследование, терапия

## Abstract

### Candidiasis lesions of the oral mucosa in patients with covid-19: tactics of patient management, therapy correction.

*L.Kh. Duryagina, T.P. Sataeva, L.A. Degtyareva, O.N. Postnikova, T.A. Dubrovina-Parus.*

This article presents the results of the state of oral cavity study in patients with a new coronavirus infection. The aim of this study was to optimize the provision of care to patients with oral candidiasis in a COVID-hospital setting. The main attention is paid to the level of hygiene and assessment of the state of the oral mucosa. The need for dental treatment has been identified. Also was revealed the necessity of correcting the therapy of candidiasis of the oral mucosa, which developed against the background of COVID-19. All examined patients with COVID-19 in 100% of cases required treatment for oral candidiasis. the need for correction of therapy for oral mucosa candidiasis that developed against the background of COVID-19 was revealed. In order to eliminate the clinical manifestations of the disease, eliminate fungi, restore a full-fledged stereotype of a specific immune response to fungal antigens, a treatment correction was proposed, including replacing the drug with Itraconazole at a dosage of 100 mg/day for two weeks, as well as oral baths from 0,05% chlorhexidine solution, 5 times a day. Given the poor level of hygiene, patients with a new coronavirus infection were recommended for daily oral care with PresiDENT Classic toothpaste, PresiDENT Classic, Plus mouthwash, PresiDENT Z3 toothbrush, which contributed to the elimination of fungi of the genus *Candida*, which are the cause of the development of oral mucosa candidiasis in patients with a new type of coronavirus infection COVID-19 during the period of extinction of clinical manifestations.

Keywords: COVID-19, candidiasis of the oral mucosa, examination, therapy

Известно, что 8 января 2020 года Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний официально сообщил об идентификации нового штамма коронавируса (SARS-CoV-2) в качестве патогена, явившегося причиной глобальной пандемии COVID-19 [4]. Основные клинические проявления SARS-CoV-2 довольно подробно описаны в современной литературе [3, 10, 11, 12]. Ряд исследователей указывает на то, что в связи с распространением новой коронавирусной инфекции растет и число заболеваний слизистой полости рта [1, 3, 4]. Однако такие данные являются противоречивыми. В частности, было высказано предположение, что полость рта является идеальной средой для инвазии SARS-CoV-2 из-за особого сродства вируса к клеткам с рецепторами преобразованного фермента ангиотензина (ACE2). Эти клетки могут присутствовать в дыхательных путях, слизистой оболочке полости рта, языка и слюнных железах, влияя на вкусовую и обонятельную чувствительность, а также на целостность слизистой оболочки полости рта (СОПР). Такие симптомы как расстройство вкуса, сухость и жжение во рту (ксеростомия) могут наблюдаться в качестве вторичных проявлений инфекции, а также как побочные эффекты от приема медикаментов, в частности, антибиотиков [2, 12].

Новый штамм коронавируса может обладать способностью изменять баланс микробиоты полости

рта, что в сочетании с угнетением иммунной системы может способствовать колонизации оппортунистическими патогенами [9]. Многие исследователи отмечают, что у пациентов с COVID-19 могут развиваться грибковые инфекции на средних и поздних стадиях этого заболевания [7, 8, 9]. Кроме этого, ксеростомия является дополнительным фактором риска различных инфекций полости рта, среди которых лидирующее место занимает кандидоз [5, 6].

В связи с вышесказанным, целью данного исследования явилась оптимизация оказания помощи пациентам с кандидозом полости рта в условиях COVID – стационара.

### В задачи исследования входило следующее:

Предложить оптимальную методику обследования полости рта у пациентов с COVID-19 в условиях стационара.

Выявить наиболее распространенную патологию СОПР у больных с COVID-19.

Определить преобладающие виды грибов рода *Candida* в полости рта и их чувствительность к противогрибковым препаратам у больных с COVID-19.

Изучить эффективность применения противогрибковых препаратов при лечении кандидоза СОПР, развившегося у пациентов с новой коронави

русной инфекцией.

Разработать алгоритм лечения кандидоза СОПР у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в условиях стационара.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) в возрасте 37-54 лет с кандидозом СОПР в период угасания клинических проявлений COVID-19, проходящих лечение в инфекционном отделении ГБУЗ РК КРКГВВ г. Симферополя.

Осмотр рта является частью каждого общего физикального обследования. Оральные симптомы для многих системных заболеваний являются уникальными, иногда патогномичными. Для тщательного осмотра требуется хорошее освещение, поэтому осмотр полости рта проводили с использованием надеваемого на голову стоматологического сферического зеркала (врач смотрит через отверстие в центре зеркала, так что освещение всегда направлено вдоль зрительной оси). Рефлектор отражает свет, исходящий из источника света (любая лампа накаливания), расположенного сзади и немного сбоку от пациента.

Пациентам проведено стандартное стоматологическое обследование (осмотр слизистой оболочки полости рта: цвет, влажность, наличие и локализация элементов поражения, оценка гигиенического состояния полости рта, твердых тканей зубов и пародонта, качества имеющихся ортопедических конструкций). Для тщательного осмотра требуется хорошее освещение, шпатель, перчатки и марлевая прокладка. Полные или частичные протезы удаляют, чтобы можно было увидеть лежащие под ними мягкие ткани.

Осмотр полости рта проводили с использованием надеваемого на голову стоматологического сферического зеркала, при этом врач смотрит через отверстие в центре зеркала, так что освещение всегда направлено вдоль зрительной оси. Рефлектор отражает свет, исходящий из источника (любая лампа накаливания), расположенного сзади и немного сбоку от пациента.

Изучение стоматологического статуса больных стационара показало, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладают тяжелая и средняя степень воспаления слизистой оболочки полости рта, характерная для кандидоза. Учитывая значение гигиены полости рта в развитии и усилении патологического процесса слизистой оболочки полости рта, гигиеническое состояние полости рта у пациентов с COVID-19 оценивали с помощью индекса Грина-Вермильона.

С целью обнаружения грибов рода *Candida* в полости рта проведен магнитно-резонансный анализ. Для определения вида возбудителя использовались стандартные микробиологические методы. Материал из полости рта натошак забирали сте-

рильным тампоном. Чувствительность к противогрибковым препаратам (итраконазол, флюконазол, клотримазол, нистатин, амфотерицин В) определяли диск-диффузионным методом с помощью анализа диффузии антибиотика в агар Мюллер-Хинтона в соответствии с клиническими рекомендациями (Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2018).

Для выявления сопутствующей патологии больным были рекомендованы консультации врачей интернистов (эндокринолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, гематолога). По результатам обследования больным назначалось комплексное патогенетическое и этиотропное лечение с учетом принципов индивидуального подхода.

## Результаты

Полноценно проведенное обследование больного позволяет установить не только локализацию и природу патологического процесса, т. е. обосновать диагноз, но и предусмотреть дальнейшее течение заболевания, его вероятный исход. На основании результатов обследования больного врач выбирает тактику лечения, устанавливает показания и противопоказания к тем или иным лечебным мероприятиям.

В условиях работы стационара врач-стоматолог сталкивается с трудностями обследования пациентов с COVID-19, обусловленными ограничением транспортировки пациентов в стоматологический кабинет, наличием плохой освещенности при обследовании полости рта, тяжестью общего состояния. Тем не менее, врачу необходимо применить все умения и навыки в общении и осуществлении медицинских манипуляций, проявляя особую внимательность и тактичность.

Анализ показателей индекса Грина-Вермильона позволил выявить удовлетворительный уровень гигиены полости рта ( $1,89 \pm 0,04$  ( $p < 0,001$ )) у всех обследованных больных ( $n=17$ ). Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне гигиены ротовой полости у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что может способствовать созданию неблагоприятной ситуации в этой биологической среде и отрицательно влиять на течение заболеваний слизистой оболочки полости рта. Это указывает на необходимость коррекции уровня гигиены в комплексном лечении.

У всех пациентов были выявлены жалобы на дисгевзию (расстройство вкуса), сухость, жжение и неприятный запах изо рта. Объективно: слизистая оболочка губ, щек, неба и спинки языка гиперемирована и отечна. На фоне гиперемии – большое количество молочно-белого творожистого налета, при снятии которого обнаруживалась эрозивная кровоточащая поверхность.

В результате лабораторных исследований отмечено, что у пациентов чаще всего обнаружива-

лись виды *C. albicans* и *C. tropicalis*, в одном образце присутствовал вид *C. famata*. При микроскопии мазков со слизистой полости рта наблюдалась смешанная грибково-бактериальная флора (грамположительные кокки *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и незначительное количество грамотрицательных палочек). Устойчивость к полиеновым антимикотикам (нистатин, амфотерицин В) отмечалась у 60% изолятов грибов, к имидазолам (клотримазол) – у 80%, к триазолам (флюконазол) все выделенные культуры были резистентны.

Все обследованные больные COVID-19 в 100% случаев нуждались в лечении кандидоза полости рта. Препарат «Флюконазол» в дозировке 50 мг/сутки, назначенный лечащим врачом, эффекта не дал.

С целью устранения клинических проявлений заболевания, элиминации грибов, восстановления полноценного стереотипа специфического иммунного ответа на антигены грибов, нами была предложена коррекция лечения, включающая замену препарата на «Итраконазол» в дозировке 100 мг/сутки в течение двух недель, а также ротовые ванночки с 0,05% раствором хлоргексидина, 5 раз в день. Учитывая плохой уровень гигиены, больным с новой коронавирусной инфекцией для ежедневного ухода за полостью рта рекомендовали зубную пасту PresiDENT Classic, ополаскиватель PresiDENT Classic, Plus, зубную щетку PresiDENT Z3.

Спустя месяц после окончания лечения, бактериологическое исследование не выявило грибов рода *Candida*.

Таким образом, причиной развития кандидоза СОПР у пациентов с коронавирусной инфекцией нового типа COVID-19 в период угасания клинических проявлений являются грибы рода *Candida*.

## Выводы

В условиях пандемии COVID-19 весьма актуальным представляется изучение влияния коронавируса нового типа на состояние слизистой оболочки полости рта.

Обследование пациентов в условиях стационара сопряжено с некоторыми трудностями и в большей степени зависит от тяжести общего заболевания, формы и степени компенсации, а также от уровня физической и социальной адаптации пациентов. Объем диагностических процедур необходимо подобрать оптимально для каждого конкретного пациента, чтобы получить максимально возможный объем информации для постановки диагноза и составления плана лечения, не подвергая его тяжелым процедурам.

При осмотре полости рта рекомендуется использовать налобный осветитель. Лучшего освещения удастся добиться с использованием надеваемого на голову стоматологического сферического зеркала.

С целью своевременного выявления и лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта целесообразно включить в план обследования больных с

COVID-19 обязательный осмотр стоматолога.

В наших исследованиях подтверждена целесообразность применения «Итраконазола» и 0,05% раствора хлоргексидина при лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных новой коронавирусной инфекцией в условиях COVID – стационара.

## Литература

1. Алешина О.А., Горячева Т.П. Оказание стоматологической помощи населению на фоне распространения коронавирусной инфекции. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(5): 6-13. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-6-13>
2. Маковская Н.И., Васильев А.В. Особенности работы врача-стоматолога и челюстно-лицевого хирурга в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Мировой опыт и собственная практика. Пародонтология*. 2020;25(3):185-188. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-185-188>
3. Разумова С.Н., Бразо А.С., Козлова Ю.С., Манвелян А.С., Разумов Н.М., Байкулова М.Д. Пандемия Covid-19 и стоматологическая практика (обзор публикаций). *Медицинский алфавит*. 2020;1(12):5-7. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-5-7>
4. Силин А.В., Зуева А.П., Сатыго Е.А., Малчановская М.А. Эпидемиологические особенности и инфекционный контроль при COVID-19 в стоматологической практике (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;2(75):5-10.
5. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Айдакова А.В. и др. Заболевания полости рта: методы лечения и перспективы создания эффективных лекарственных препаратов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018. Т. 21. № 3. С. 11-15.
6. Amorim dos Santos, J. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review. *J. Dent. Res.* 382, 141-154 (2020).
7. Hocková B, Riad A, Valkey J, et al. Oral complications of ICU patients with COVID-19: case-series and review of two hundred ten cases. *J Clin Med*. 2021; 10(4): 581.
8. Kottmann HE, Derman SHM, Noack MJ, Barbe AG. The underestimated problem of oral *Candida* colonization—An observational pilot study in one nursing home. *Clin Exp Dent Res*. 2019; 5(6): 683- 691
9. La Rosa, G. R. M., Libra, M., De Pasquale, R., Ferlito, S. & Pedullà, E. Association of viral infections with oral cavity lesions: role of SARS-CoV-2 infection. *Front. Med.* 7, 1059 (2020).
10. Maret D, Peters O, Vaysse F, Vigarios E. Integration of telemedicine into the public health response to COVID-19 must include dentists. *Int Endod J*. 2020;53(6):880-881. <https://doi.org/10.1111/iej.13312>
11. Salehi M, Ahmadi K, Mahmoudi S, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*. 2020; 63(8): 771-778. <https://doi.org/10.1111/myc.13137>
12. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol – Head Neck Med Surg*. 2020; 41(6): 102721. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102721>

# Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

## Features of Treatment of Generalized Periodontitis in Patients with Metabolic Syndrome

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, метаболический синдром, лечение

### Резюме

#### Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Цель исследования: Оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома с использованием препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину.

Материал и методы: в исследование было включено 96 мужчин с генерализованным пародонтитом хронического течения, I–II степени тяжести на фоне метаболического синдрома. Первичное пародонтологическое лечение сочеталось с местным и системным применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Использовали терапию метформином и инстилляции и аппликации с раствором мексидола. Через 30 дней оценивали динамику пародонтологических индексов, уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости. Состояние процессов микроциркуляции анализировали на основании данных реопародонтографии. Отдаленные результаты оценивали через 12 месяцев.

Результаты: Использование предложенного способа лечения сопровождалось достоверным снижением исследуемых клинических пародонтологических индексов, уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и секреторного IgA, что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительных

**Крючков Дмитрий Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Горобец Светлана Михайловна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

изменений в тканях пародонта. Изменение качественных и количественных характеристик реограмм свидетельствовало об улучшении процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе, выразившемся в снижении сосудистого спазма, периферического сопротивления, стабилизации тонуса сосудов и улучшения кровоснабжения тканей пародонта.

**Выводы:** применение способа лечения заболеваний пародонта у больных с метаболическим синдромом, направленного на повышение чувствительности тканей к инсулину, позволяет наиболее эффективно уменьшить проявления цитокинового дисбаланса, ускорить купирование клинических проявлений воспалительной реакции в тканях пародонта и достигнуть стойкой клинико-рентгенологической ремиссии у большинства пациентов на протяжении 12 месяцев.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, метаболический синдром, лечение

## Abstract

### Features of treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome

*D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets*

**Objective:** To evaluate the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis against the background of metabolic syndrome using drugs that increase the sensitivity of peripheral tissues to insulin. **Material and methods:** 96 men with generalized periodontitis of chronic course, I-II severity on the background of metabolic syndrome were included in the study. Primary periodontal treatment was combined with local and systemic use of drugs that increase the sensitivity of tissues to insulin. Metformin therapy and instillation and applications with mexidol solution were used. After 30 days, the dynamics of periodontal indices, the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood serum and oral fluid were evaluated. The state of microcirculation processes was analyzed on the basis of rheoparodontography data. Long-term results were evaluated after 12 months. **Results:** The use of the proposed method of treatment was accompanied by a significant decrease in the studied clinical periodontological indices, levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and an increase in the content of anti-inflammatory cytokine IL-4 and secretory IgA, which indicated a decrease in the severity of inflammatory changes in periodontal tissues. The change in the qualitative and quantitative characteristics of rheograms indicated an improvement in the microcirculation processes in the periodontal complex, expressed in a decrease in vascular spasm, peripheral resistance, stabilization of vascular tone and improvement of blood supply to periodontal tissues. **Conclusions:** the use of a method for the treatment of periodontal diseases in patients with metabolic syndrome, aimed at increasing tissue sensitivity to insulin, makes it possible to most effectively reduce the manifestations of cytokine imbalance, accelerate the relief of clinical manifestations of an inflammatory reaction in periodontal tissues and achieve stable clinical and radiological remission in most patients for 12 months.

**Keywords:** generalized periodontitis, prediabetes, metabolic syndrome, treatment

Установлено, что на фоне сахарного диабета 2 типа рано формируются выраженные воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта, обусловленные инсулинорезистентностью и последующими метаболическими изменениями периферических тканей [1, 2, 3]. При этом, клинические и патогенетические аспекты возникновения и развития генерализованного пародонтита (ГП) у пациентов с преддиабетом и клиническими проявлениями метаболического синдрома в настоящее время изучены недостаточно. Учитывая, что распространенность такой коморбидной патологии увеличивается, а системные гормональные и метаболические изменения, сопровождающие инсулинорезистентность, способствуют активации воспаления в тканях пародонта, изменениям микроциркуляции, минерального обмена и метаболизма костной ткани, актуальной является также проблема поиска патогенетически обоснованных способов лечения заболеваний пародонта у данной категории больных [4, 5].

В настоящее время широко используются разнообразные методы лечения ГП, способствующие уменьшению проявлений воспаления в тканях пародонта [1, 6]. Но отсутствие влияния на обусловленные инсулинорезистентностью механизмы формирования воспалительных изменений в тканях пародонта может приводить к увеличению продолжительности лечения и повышению вероятности рецидивов заболевания [4, 5].

### Цель исследования.

Оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома (МС) с использованием препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину.

## Материал и методы

В исследование было включено 96 мужчин, больных ГП хронического течения, I–II степени тяжести на фоне МС, в возрасте 40–55 лет. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Для диагностики МС использовались критерии Международной федерации диабета [7, 8]. Критериями исключения из исследования были установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Используемый нами способ комплексного лечения ГП у больных на фоне МС с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, включал инстилляции и аппликации с 5% раствором мексидола и терапию метформином.

Учитывая, что системная гиперинсулинемия на фоне абдоминального ожирения инициирует окислительный стресс, уменьшает активность антиоксидантной системы, патогенетически обосновано включение в комплексную терапию МС препаратов с антиоксидантной активностью [9]. Ряд исследований продемонстрировал эффективность комплексной терапии МС с использованием мексидола [10]. Это препарат, относящийся к группе антиоксидантов и антигипоксантов прямого действия, положительно влияющий на обменные процессы, состояние сосудистой стенки, активность эндотелия, что повышает чувствительность тканей к инсулину [11].

Применение метформина в настоящее время является одним из наиболее перспективных фармакологических направлений снижения инсулинорезистентности. Это представитель класса бигуанидов, обладающий эффектом улучшения чувствительности печеночных клеток к инсулину, способствующий угнетению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Метформин улучшает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани, способствует снижению системной гиперинсулинемии, оказывает гиполипидемическое действие, повышает фибринолитическую активность крови. Продemonстрировано, что использование метформина при МС снижает риск развития сахарного диабета, что позволило Международной федерации диабета включить использование метформина в рекомендации по лечению лиц с высоким риском развития диабета [7, 12].

Всем больным, включенным в исследование, предварительно проводилось первичное пародонтологическое лечение, направленное на ликвидацию патогенного действия микробного фактора. В комплексе местных лечебных мер применялись санация и профессиональная гигиена полости рта: снятие над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера и ручных инструментов, кюретаж и местное медикаментозное лечение пародонтальных карманов. При проведении инстилляций ватные турунды, смоченные 5% раствором мексидола, закладывали в пародонтальные

карманы на 20–30 мин. Для аппликаций смоченную 5% раствором мексидола салфетку накладывали на 15–20 мин на предварительно высушенную поверхность десны. Системно с целью снижения выраженности инсулинорезистентности использовали препарат метформина («Сиофор») – 500 мг в сут в течение 6 мес.

Изучаемый способ лечения был использован у 33 больных (группа А). У пациентов группы В (32 больных) первичное пародонтологическое лечение сочеталось с местным применением мексидола. Пациентам группы С (31 больной) проводилось только первичное пародонтологическое лечение.

Эффективность лечения оценивалась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 мес. Пациентам проводилось клиническое обследование с определением пародонтологических индексов. Оценивали индекс гигиены Green-Vermillion (ОHI-S), пародонтальный индекс по Russel (PI), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (PMA), индекс кровоточивости по Muchlemann (ИК). Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости проводилось определение интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и секреторного IgA (SIgA). Состояние процессов микроциркуляции анализировали на основании данных реопародонтографии с определением реологического индекса (РИ), индексов эластичности (ИЭ), периферического сопротивления (ИПС) и показателя тонуса сосудов (ПТС).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica V.6. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Как показано в табл. 1, предметом анализа было изменение после использования предложенного способа лечения показателей клинических пародонтологических индексов, содержания в ротовой жидкости про- и противовоспалительных цитокинов, секреторного IgA, а также динамики микроциркуляторных нарушений по данным реопародонтографии.

Использование предложенного способа лечения сопровождалось достоверным снижением исследуемых клинических пародонтологических индексов, уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и секреторного IgA, что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительных изменений в тканях пародонта. Изменение качественных и количественных характеристик реограмм свидетельствовало об улучшении процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе, выразившемся в снижении сосудистого спазма, периферического сопротивления, стабилизации тонуса сосудов и улучшении кровоснабжения тканей пародонта.

Табл. 1

**Оценка эффективности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом ( $M \pm m$ )**

| Показатель                         | До лечения         | Через 30 дней       | Через 12 мес.       |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| PI, баллов                         | 3,17 $\pm$ 0,70    | 1,93 $\pm$ 0,42*    | 2,08 $\pm$ 0,41*    |
| PMA, %                             | 55,06 $\pm$ 5,04   | 27,84 $\pm$ 3,27*   | 27,93 $\pm$ 2,43*   |
| Гигиенический индекс ОНI-S, баллов | 2,7 $\pm$ 0,3      | 1,21 $\pm$ 0,27*    | 1,23 $\pm$ 0,27*    |
| Индекс кровоточивости, баллов      | 1,95 $\pm$ 0,55    | 0,90 $\pm$ 0,14*    | 0,97 $\pm$ 0,16*    |
| ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл              | 195,70 $\pm$ 24,53 | 146,78 $\pm$ 20,02* | 499,05 $\pm$ 25,25* |
| ИЛ-6, пкг/мл                       | 290,29 $\pm$ 19,28 | 225,92 $\pm$ 25,46* | 229,76 $\pm$ 26,41* |
| ФНО- $\alpha$ , пкг/мл             | 203,63 $\pm$ 12,35 | 152,79 $\pm$ 11,29* | 154,63 $\pm$ 10,92* |
| ИЛ-4, пкг/мл                       | 5,56 $\pm$ 1,19    | 9,2 $\pm$ 1,1*      | 9,00 $\pm$ 0,97*    |
| SIgA, г/л                          | 0,107 $\pm$ 0,010  | 0,134 $\pm$ 0,005*  | 0,131 $\pm$ 0,020*  |
| РИ, Ом                             | 0,051 $\pm$ 0,004  | 0,061 $\pm$ 0,002*  | 0,059 $\pm$ 0,004*  |
| ИЭ, %                              | 72,00 $\pm$ 4,42   | 80,87 $\pm$ 2,27*   | 79 $\pm$ 2,62*      |
| ИПС, %                             | 90,72 $\pm$ 3,59   | 79,69 $\pm$ 2,36*   | 82,34 $\pm$ 3,58*   |
| ПТС, %                             | 17,33 $\pm$ 1,40   | 14,51 $\pm$ 1,22*   | 14,93 $\pm$ 1,57*   |

Примечание. \* – достоверные различия между показателями состояния тканей пародонта до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

Табл. 2

**Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом ( $M \pm m$ ), пкг/мл**

| Интер-лейкины | Группа А (n=33)    |                      | Группа В (n=32)   |                     | Группа С (n=31)   |                      |
|---------------|--------------------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
|               | до лечения         | после лечения        | до лечения        | после лечения       | до лечения        | после лечения        |
| ИЛ-1 $\beta$  | 195,70 $\pm$ 10,53 | 146,78 $\pm$ 8,02**  | 183,38 $\pm$ 6,08 | 150,05 $\pm$ 5,25** | 184,40 $\pm$ 8,98 | 157,07 $\pm$ 5,64**  |
| ИЛ-6          | 290,29 $\pm$ 9,28  | 225,92 $\pm$ 15,46** | 289,80 $\pm$ 7,82 | 249,33 $\pm$ 6,41** | 281,10 $\pm$ 7,99 | 263,98 $\pm$ 7,13*   |
| ФНО- $\alpha$ | 203,63 $\pm$ 5,34  | 152,79 $\pm$ 6,29**  | 199,79 $\pm$ 3,75 | 173,13 $\pm$ 3,35** | 201,00 $\pm$ 9,58 | 183,52 $\pm$ 10,93** |
| ИЛ-4          | 5,56 $\pm$ 0,59    | 9,20 $\pm$ 0,51**    | 5,75 $\pm$ 0,43   | 8,65 $\pm$ 0,47**   | 6,01 $\pm$ 0,22   | 7,57 $\pm$ 0,29**    |

Примечание. Статистически значимые различия между уровнями интерлейкинов до и после лечения при: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Табл. 3

**Динамика количественных показателей реопародонтограмм у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом после лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатель РПГ | Группа А (n=33)   |                     | Группа В (n=32)   |                     | Группа С (n=31)     |                       |
|----------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
|                | до лечения        | после лечения       | до лечения        | после лечения       | до лечения          | после лечения         |
| РИ, Ом         | 0,051 $\pm$ 0,001 | 0,061 $\pm$ 0,001** | 0,052 $\pm$ 0,001 | 0,059 $\pm$ 0,001** | 0,0520 $\pm$ 0,0006 | 0,0560 $\pm$ 0,0007** |
| ИЭ, %          | 72,00 $\pm$ 1,42  | 80,90 $\pm$ 1,27**  | 71,80 $\pm$ 1,78  | 79,80 $\pm$ 1,62**  | 72,40 $\pm$ 0,88    | 74,80 $\pm$ 0,55*     |
| ИПС, %         | 90,70 $\pm$ 1,59  | 79,70 $\pm$ 1,36**  | 90,20 $\pm$ 1,58  | 81,20 $\pm$ 1,02**  | 90,60 $\pm$ 1,04    | 89,20 $\pm$ 1,19      |
| ПТС, %         | 17,3 $\pm$ 0,4    | 14,50 $\pm$ 0,22**  | 17,00 $\pm$ 0,57  | 15,20 $\pm$ 0,34*   | 17,2 $\pm$ 0,4      | 16,60 $\pm$ 0,37      |

Примечание. Статистическая значимость различий количественных показателей реопародонтограмм до и после лечения при: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

После проведенного лечения во всех группах больных наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта, что сопровождалось снижением выраженности цитокинового дисбаланса. На фоне различных режимов лечения было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и увеличение содержания ИЛ-4 и секреторного IgA. Однако степень достигнутых изменений уровней цитокинов была различной – более выраженной в группе А, что также позволяло оценить эффективность исследуемого лечебного комплекса (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости больных, статистически значимо не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил  $146,78 \pm 8,02$  пкг/мл. Но при этом более высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  в группе В ( $150,05 \pm 5,25$  пкг/мл) и группе С ( $157,07 \pm 5,64$  пкг/мл) статистически значимо не отличались от достигнутого уровня в группе А.

Достигнутый уровень ИЛ-6 в группе А был статистически значимо ниже, чем в группах С ( $p < 0,001$ ) и В ( $p < 0,05$ ). В группе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения составлял  $290,29 \pm 9,28$  пкг/мл, после лечения снизился в 1,28 раза и составил  $225,92 \pm 15,46$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе В уровень ИЛ-6 снизился в 1,16 раза: с  $289,80 \pm 7,82$  до  $249,33 \pm 6,41$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе С наблюдалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с  $281,10 \pm 7,99$  до  $263,98 \pm 7,13$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. в 1,06 раза. Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выраженно снизился уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов, которым в комплексном лечении ГП были предложены инстилляции и аппликации 5% раствора мексидола и метформин. Достигнутый уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов данной группы, как и уровень ИЛ-6, статистически значимо отличался от показателей групп В и С.

После проведенного лечения во всех исследуемых группах уровень противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов группы А ( $9,20 \pm 0,51$  пкг/мл) статистически значимо превышало данный показатель группы В ( $8,65 \pm 0,47$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ) и группы С ( $7,57 \pm 0,29$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-4 в группе С был статистически значимо ниже не только по сравнению с группой А, но и группой В ( $p < 0,05$ ). Гуморальным фактором, определяющим колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта, является секреторный IgA, играющий важную роль в нейтрализации антигенов. До лечения у больных ГП в сочетании с МС наблюдалось достоверное снижение уровня SIgA, что свидетельствовало об угне-

тении защитных механизмов местного иммунитета полости рта, обусловленном значительной антигенной нагрузкой. После лечения отмечалось статистически значимое увеличение данного показателя во всех группах. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе А, где уровень SIgA увеличился до  $0,134 \pm 0,003$  г/л ( $p < 0,001$ ;  $\Delta\% = 25,23\%$ ). В группах В и С наблюдалось менее выраженное увеличение уровня SIgA: в группе В до  $0,128 \pm 0,003$  г/л ( $p < 0,001$ ;  $\Delta\% = 23,07\%$ ) и группе С до  $0,123 \pm 0,002$  г/л ( $p < 0,001$ ;  $\Delta\% = 14,95\%$ ). При сравнении достигнутых результатов нами наблюдался статистически значимо более высокий уровень данного показателя эффективности местного иммунитета в группе А по сравнению с группами В и С ( $p < 0,001$ ). Уровень SIgA в группе В также достоверно превышал данный показатель в группе С ( $p < 0,001$ ).

С целью оценки изменения степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта была прослежена динамика индекса гингивита. После проведенного лечения наблюдалось уменьшение выраженности признаков воспаления, что отразилось в достоверном снижении показателей индекса РМА у пациентов всех групп. На фоне использования препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, наблюдалась наиболее выраженная динамика индекса РМА. До лечения средний показатель индекса РМА составлял  $55,10 \pm 5,04\%$ , после лечения он снизился в 1,97 раза (до  $27,80 \pm 3,27\%$ ,  $p < 0,001$ ). В группе В индекс РМА до лечения составлял  $54,40 \pm 5,44\%$ , после лечения он снизился в 1,83 раза (до  $29,60 \pm 4,64\%$ ,  $p < 0,001$ ). В группе С, где было использовано только первичное пародонтологическое лечение, достигнутое снижение показателя индекса РМА было наименьшим, хотя также достоверным. До лечения в этой группе средний показатель индекса РМА составлял  $54,00 \pm 5,76\%$ , после лечения он снизился в 1,72 раза и составил  $31,30 \pm 4,01\%$  ( $p < 0,001$ ). Анализируя полученные результаты, мы выявили, что средний показатель индекса РМА после проведенного лечения в группе А ( $27,80 \pm 3,27\%$ ) был значительно ниже, чем в группе С ( $31,3 \pm 4,01\%$ ,  $p < 0,05$ ). Разница между уровнями индекса РМА в группах А и В была недостоверной.

Эффективность проводимого лечения оценивалась также на основании динамики PI, позволяющего определить распространенность и интенсивность воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. В результате проведенного лечения у пациентов всех исследуемых групп отмечалось достоверное уменьшение среднего показателя PI, наиболее значимое в группе А, где показатель снизился в 1,64 раза: с  $3,17 \pm 0,70$  балла до лечения до  $1,93 \pm 0,42$  после лечения ( $p < 0,001$ ). В группе В средний показатель PI уменьшился в 1,5 раза: до лечения –  $3,20 \pm 0,06$  балла, после проведенного лечения –  $2,120 \pm 0,043$  ( $p < 0,001$ ). Наименьшее снижение среднего показателя PI наблюдалось в группе С – в 1,38 раза: с  $3,050 \pm 0,064$  до  $2,21 \pm 0,05$  балла ( $p < 0,001$ ). Значения PI после лечения в группе

А ( $1,930 \pm 0,042$  балла) были статистически значимо ниже, чем в группе С ( $2,21 \pm 0,05$  балла,  $p < 0,05$ ).

Вазопротекторную, антигеморрагическую эффективность изучаемых методов лечения оценивали с помощью индекса кровоточивости по Muchleemann. До лечения у пациентов всех групп, согласно оценке ИК, наблюдалась умеренная кровоточивость десны. После проведенного лечения во всех группах отмечалось достоверное снижение ИК. Наиболее значимо ИК после лечения снизился в группе А. Так, до лечения в данной группе ИК составлял  $1,85 \pm 0,23$  балла, проведенное лечение способствовало его снижению в 2,05 раза – до уровня  $0,90 \pm 0,04$  балла ( $p < 0,001$ ), что соответствовало показателю «слабая кровоточивость». В группах В и С также наблюдалась достоверная положительная динамика ИК на фоне проведенного лечения, но средние показатели ИК после лечения были статистически значимо выше, чем в группе А, и свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях в тканях пародонта средней степени выраженности.

Оценка количественных показателей реопародонтограмм показала существенные изменения реографических показателей после проведенного лечения. Однако выраженность этих изменений у пациентов различных групп отличалась (табл. 3).

Как видно из табл. 3, количественные характеристики реограмм после проведенного лечения во всех группах претерпели существенные изменения. Так, РИ, статистически значимо не отличавшийся до лечения, увеличился в группе А до  $0,061 \pm 0,001$  Ом, в группе В до  $0,059 \pm 0,001$  Ом и в группе С до  $0,0560 \pm 0,0007$  Ом. При этом наблюдались статистически значимые различия показателя РИ до и после лечения во всех группах ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало об активизации и улучшении кровообращения в тканях пародонта. При этом в группе А РИ возрос на 19,6% и достоверно превысил показатель РИ в группе В ( $p < 0,05$ ), где наблюдалось увеличение данного показателя на 13,5%. В группе С динамика РИ была наименьшей: наблюдалось его увеличение на 7,7%. Достигнутые показатели РИ во всех группах достоверно различались между собой.

После проведенного лечения во всех группах наблюдалось статистически значимое увеличение среднего показателя ИЭ. Так, в группе А ИЭ, до лечения составлявший  $72,00 \pm 1,42\%$ , на фоне использования в комплексном лечении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, увеличился до  $80,90 \pm 1,27\%$  ( $p < 0,001$ ). В группе В местное применение антиоксидантной терапии сопровождалось увеличением ИЭ с  $71,80 \pm 1,78$  до  $79,80 \pm 1,62\%$  ( $p < 0,001$ ). Проведение первичного пародонтологического лечения в группе С привело к наименее выраженному, хотя также достоверному увеличению ИЭ: с  $72,40 \pm 0,88$  до  $74,80 \pm 0,55\%$  ( $p < 0,05$ ). В группах А и В были достигнуты достоверно более высокие показатели ИЭ, чем в группе С ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о более интенсивном восстановлении эластичности сосу-

дистой стенки при использовании предлагаемого лечебного комплекса. В то же время значения ИЭ в группах А и В между собой достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

В результате проведенного лечения наблюдалось снижение выраженности периферического сопротивления, что отразилось в уменьшении ИПС. При этом достоверные изменения среднего показателя ИПС до и после лечения нами были выявлены только в группах А и В. Так, в группе А ИПС, составлявший до лечения  $90,70 \pm 1,59\%$ , уменьшился в 1,13 раза – до  $79,70 \pm 1,36\%$  ( $p < 0,001$ ). В группе В наблюдалось снижение ИПС в 1,11 раза: с  $90,20 \pm 1,58\%$  до лечения до уровня  $81,20 \pm 1,02\%$  после него ( $p < 0,001$ ). В группе С ИПС до лечения составлял  $90,60 \pm 1,04\%$ , на фоне лечения наблюдалось статистически незначимое снижение данного показателя до  $89,20 \pm 1,19\%$  ( $p > 0,05$ ). После лечения ИПС в группе А был достоверно ниже, чем данный показатель как в группе С, так и в группе В. Различия в уровне ИПС в группах В и С также были статистически значимы, что свидетельствует о более эффективном снижении периферического сопротивления на фоне лечения с использованием препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

До лечения у пациентов основной группы отмечалось выраженное повышение ПТС, характеризующего степень тонического напряжения стенок сосудов. После проведенного лечения данный показатель достоверно снизился только в группах А и В. Так, в группе А наблюдалось снижение ПТС в 1,19 раза – с  $17,3 \pm 0,4$  до  $14,50 \pm 0,22\%$  ( $p < 0,001$ ). В группе В исходный уровень ПТС составлял  $17,00 \pm 0,57\%$ , после проведенного лечения он снизился в 1,12 раза и составил  $15,20 \pm 0,34\%$  ( $p < 0,001$ ).

Достигнутый показатель ПТС в группе А был статистически значимо ниже, чем в группе В и группе С ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось достоверное различие ( $p < 0,05$ ) данного показателя реограмм в группах В и С.

Наблюдение за пациентами в течение 12 мес. выявило у большинства больных группы А отсутствие признаков обострения генерализованного пародонтита, что свидетельствовало о стабилизации воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Так, у 21 (87,5%) больного, получавшего лечение в соответствии с предложенным способом, наблюдались клиническая стабилизация и улучшение рентгенологической картины, только у 3 (12,5%) пациентов было выявлено обострение хронического течения ГП. Тогда как в группе, получавшей традиционное лечение, достижение стойкой клинко-рентгенологической ремиссии наблюдалось у 11 (47,8%) больных, и достоверно чаще – у 12 больных (52,2%) – было выявлено обострение генерализованного пародонтита ( $p < 0,05$ ).

## Выводы:

Применение способа лечения заболеваний пародонта у больных с метаболическим синдромом, направленного на повышение чувствительности тканей к инсулину, позволяет ускорить купирование клинических проявлений воспалительной реакции в тканях пародонта и достигнуть стойкой клинорентгенологической ремиссии у большинства пациентов на протяжении 12 мес.

При проведении патогенетически обоснованной терапии наблюдается достоверно более интенсивное снижение показателей клинических пародонтологических индексов, чем при традиционном лечении генерализованного пародонтита.

Включение у больных с метаболическим синдромом в комплексное лечение генерализованного пародонтита препаратов местного и системного действия, повышающих чувствительность тканей к инсулину, позволяет наиболее эффективно уменьшить проявления цитокинового дисбаланса.

## Литература

1. Леонова Е.В., Абрамова Н.Е., Туманова С.А. и др. Агрессивный пародонтит: характеристика, клиника, диагностика, алгоритмы лечения. *Институт стоматологии*. 2018;1 (78):34-36
2. Полушкина Н.А. Комплексная терапия хронического генерализованного пародонтита больных сахарным диабетом с применением термопластических полимеров: автореф. дис.... канд. мед. наук. В.; 2021. 24
3. Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2019;2(30):62-85
4. Чукаева П.П., Орлова Н.В., Хавка Н.Н. и др. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. *Лечебное дело* 2010;4:50-55
5. Абдувакилов Ж.У., Ризаев Ж.А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2018;2(144):353-355
6. Ефимова А. С., Волобуева Е.В. Сахарный диабет и пародонтит как факторы риска по отношению друг к другу. *Стоматология славянских государств: сб. трудов IX междунар. научно-практ. конф., посвященной 140-летию Белгородского гос. нац. исследовательского ун-та*. Белгород: БелГУ, 2016:155-157
7. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):38-39
8. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(5):757-764
9. П. В. Иванов П.В., П. В. Маланьин П.В., А. В. Стоматов и др. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита. *Фундаментальные исследования*. 2008;11:23-27
10. Мазуров В.П. Роль и место мексидола в лечении метаболического синдрома. *Русский медицинский журнал*. 2008;16 (325):29-31
11. Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;4(16):65-71
12. Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет* 2010; 3:83-89

# Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19

В.А. Черноротов, М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин

## Analysis of Computed Tomography of the Lungs Parenchyma During Dynamic Observation of Patients with COVID-19

V.A. Chernorotov, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.

*Кафедра лучевой диагностики, Кафедра фтизиатрии и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

**Ключевые слова:** COVID 19, динамика морфологических изменений легких при COVID 19, КТ-признаки COVID 19, поражение легких вызванное COVID 19, осложнения новой коронавирусной инфекции.

### Резюме

#### Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19

В.А. Черноротов, М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин

С целью выявления особенностей течения патологических изменений легких в различные периоды заболевания у 110 больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, проведена компьютерная томография (КТ) легких в динамике. Использовался компьютерный томограф GE Revolution EVO 128. Оценка состояния паренхимы проводилась с помощью функции LUNG VCAR. Больные получали лечение в условиях специализированного стационара (инфекционного госпиталя). У 96 (87,2%) пациентов поражение имело двухстороннюю локализацию, у 82 (74,5%) объем изменений занимал не более 50% легочной паренхимы. При динамическом КТ-исследовании отмечено, что процесс развития патологических образований характеризовался определенными фазами течения. Формирование изменений протекало в течение 10 дней, поражая довольно обширный объем ткани легкого. Развитие начальных проявлений приводило к нарушению архитектоники легкого, которая в дальнейшем трансформировалась в элементы пневмосклероза и пневмофиброза. У пациентов, страдающих буллезной эмфиземой легких, при коронавирусной пневмонии велика веро-

**Черноротов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, первого медицинского факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: chernorotov.csmu@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

**Гришин Михаил Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры фтизиатрии и пульмонологии, факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: grishin\_mn@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

**Костенич Виктор Сергеевич** – преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, первого медицинского факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: v-kostenich@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

**Гришин Михаил Михайлович** – Заведующий обособленным структурным подразделением «Белогорская туберкулезная больница» «Крымского республиканского клинического центра фтизиатрии и пульмонологии»

ятность возникновения пневмоторакса.

Ключевые слова: COVID 19, динамика морфологических изменений легких при COVID 19, КТ-признаки COVID 19, поражение легких вызванное COVID 19, осложнения новой коронавирусной инфекции.

## Absract

### Analysis of Computed Tomography of the Lungs Parenchyma During Dynamic Observation of Patients with COVID-19.

*V.A. Chernorotov, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.*

In order to identify the features of the course of pathological changes in the lungs parenchyma at different periods of the disease in 110 patients with viral pneumonia caused by COVID-19, computer tomography (CT) of the lungs was performed in dynamics. A GE Revolution EVO 128 computer tomograph was used. The parenchyma state was assessed using the LUNG VCAR function. Patients received treatment in a specialized hospital (infectious diseases hospital). In 96 (87.2%) patients, the lesion had bilateral localization, in 82 (74.5%) the volume of changes occupied no more than 50% of the pulmonary parenchyma. With dynamic CT, it was noted that the development of pathological formations was characterized by certain phases of the course. The formation of changes takes place within 10 days, affecting significant volume of lung tissue. The development of the initial manifestations led to a distortion of the lung architectonics, which later transformed into elements of pneumosclerosis and pneumofibrosis. In patients suffering from bullosa emphysema of the lungs with coronavirus pneumonia possibility of pneumothorax is higher than in cohorts without it.

Key words: COVID 19, lungs morphological changes COVID 19, CT signs of COVID 19, lung injury caused by COVID 19, complications of a new coronavirus infection.

## Введение

В декабре 2019 года в Ухане (Китай) возникла вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название SARS-CoV-2. За короткий период времени заболевание охватило множество стран во всем мире и приняло характер пандемии. По данным ВОЗ, к середине июня 2021 г. болезнь была выявлена в 212 странах мира. По последней информации людей, инфицированных этим вирусом, насчитывалось более 172 млн. человек, зарегистрировано более 3 млн. смертельных исходов, и эти цифры продолжают расти [1].

Чаще всего COVID-19 поражает легкие человека [2, 3]. Это связано с патологическими изменениями микроциркуляторного русла сосудов легочной ткани вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [4]. Установлено, что воспаление, вызванное SARS-CoV-2, отличается от других видов вирусных пневмоний более обширным объемом поражения легочной ткани, значительным нарушением газообмена и тяжелой степенью течения процесса. Все эти нарушения гомеостаза приводят к изменению функции жизненно важных органов и систем организма, которые могут провоцировать возникновение непредвиденных и опасных для жизни осложнений, требующих проведения неотложных лечебных мероприятий, включая реанимационное пособие [5]. В этой связи особое место отводится тщательному мониторингу клинического течения этой патологии и, в первую очередь, динамике рентгенологической картины с применением компьютерной томографии (КТ) легких.

## Цель исследования

На основе КТ выявить особенности течения патологических изменений легких в различные периоды заболевания у больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19.

## Материал и методы

Обследовано 110 больных с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. Мужчин было 67, женщин – 43. Возраст колебался от 19 до 73 лет. Преобладали пациенты работоспособного возраста. Заболевшие получали лечение в условиях специализированного стационара (инфекционного госпиталя). Всем проведены тесты ПЦР, подтверждающие наличие COVID-19. КТ легких осуществлялось при поступлении в стационар, то есть в начале заболевания, у части пациентов исследование проводилось в период разгара болезни и в отдаленном периоде.

Для обследования использовался компьютерный томограф GE Revolution EVO 128. Обработка изображений, анализ и измерения осуществлялись на рабочей станции GE AW VS7. Томография проводилась в рутинном режиме при напряжении на рентгеновской трубке 120 кВ. Пациент находился в положении на спине. Сканирование включало структуры легких от верхушек до основания. Оценка состояния паренхимы проводилась с помощью функции LUNG VCAR, позволяющей анализировать плотность патологически измененных участков, составлять топографическую карту легочной ткани и автоматически определять точный процент поражения.

### *Анализировались параметры КТ-картины, характерные для типичной коронавирусной пневмонии:*

- объем уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла»;
- характер и топография распределения патологических изменений в легких;
- наличие участков консолидации легочной ткани.

Перечисленные изменения соответствовали основным паттернам, которые выявляются при интерстициальных поражениях легких и используются как диагностические критерии в современной лучевой диагностике вирусной пневмонии, вызванной Covid-19 [6].

### *Также оценивались признаки, не характерные для этой патологии:*

- конфигурация тени средостения;
- особенности прикорневой локализации изменений;
- вид одиночных округлых образований;
- характер полостных изменений;
- наличие гидроторакса.

Полученные результаты и их обсуждение. При анализе КТ изменения легочной ткани отмечались у всех пациентов. У 96 (87,3%) больных поражение имело двухстороннюю локализацию с мультилобарным и периферическим распределением патологических изменений. Формы пневмонии, связанные с объемом поражения, отображены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у большинства наблюдаемых – 82 (74,5%) – преобладала легкая и умеренная форма пневмонии, то есть объем поражения занимал не более 50% легочной паренхимы. Средний возраст этой группы больных составлял 43 года.

Среднетяжелой и тяжелой формой было поражено 29 (25,5%) больных. Средний возраст этого контингента достигал 59 лет. То есть тяжесть течения коронавирусной пневмонии напрямую зависела от возраста человека. Чем старше пациент, тем больший объем ткани легкого поражался патологическим процессом.

КТ, выполненная в сроки от 1-3-х суток после начала заболевания, диагностировала наличие симптома «матового стекла» у 77 (70,0%) пациентов. Этот диагностический критерий характеризуется

повышением плотности легочной паренхимы, при котором сохраняется видимость сосудов и бронхов в зоне затемнения. Патоморфологически он обусловлен повреждением альвеолярной составляющей легочной паренхимы, связанной с повышенной проницаемостью сосудов и развитием диффузного альвеолярного повреждения с атипичным течением [6].

При выполнении исследования на 4-5-й день заболевания симптом «матового стекла» отмечался у 98 (89,1%) пациентов. Объем поражения легочной паренхимы за 2-3 дня увеличился в среднем на 17,1%. То есть отмечалось выраженное увеличение степени распространения пневмонии за столь короткий промежуток времени.

При динамическом наблюдении на 9-10 день у 93 (84,5%) больных отмечался паттерн в виде утолщения междолькового и внутридолькового интерстиция на фоне ранее выявленных участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». То есть в течение 4-х – 5-ти дней процесс вышел за пределы внутридольковой локализации и перешел на междольковый компонент легочной ткани.

После 9-10-ти суток мониторингования у 49 пациентов (44,5%) диагностировался паттерн «булыжной мостовой» либо определялись преимущественно ретикулярные изменения на месте ранее выявленных участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» – у 38 больных (35%). Этот симптом визуализировался в виде ячеек и приобретал сходство с вымощенной брусчаткой. Данный рисунок характеризовался обширным утолщением интерстиция.

После 14 дней от начала клинических проявлений у 93 (84,5%) наблюдаемых определялись признаки уплотнения междолькового интерстиция, у 45 (40,9%) – отмечались бронхиолоэктазы, у 23 (20,9%) – утолщение паракостальной плевры. У 11 (10,0%) больных выявлялись изменения в виде плеврального и перикардального выпота, у 8 (7,2%) – диагностировалась лимфаденопатия средостения, у 15 (13,6%) – отмечался симптом «ореола», который проявлялся участками консолидации с перифокальным уплотнением легочной паренхимы по типу «матового стекла». У 5 (4,5%) пациентов был выявлен пневмоторакс. Данное осложнение развилось у больных с эмфизематозными измене-

Табл. 1

#### **Формы пневмонии, диагностированные у больных коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19**

| Форма пневмонии   | Объем поражения                                      | Количество пациентов | %    |
|-------------------|------------------------------------------------------|----------------------|------|
| I-легкая          | Участки «матового стекла» занимают площадь менее 25% | 49                   | 44,5 |
| II-умеренная      | Участки «матового стекла» занимают площадь 25%-50%   | 33                   | 30,0 |
| III-среднетяжелая | Участки «матового стекла» занимают площадь 50%-75%   | 21                   | 19,1 |
| IV-тяжелая        | Участки «матового стекла» занимают площадь более 75% | 7                    | 6,4  |

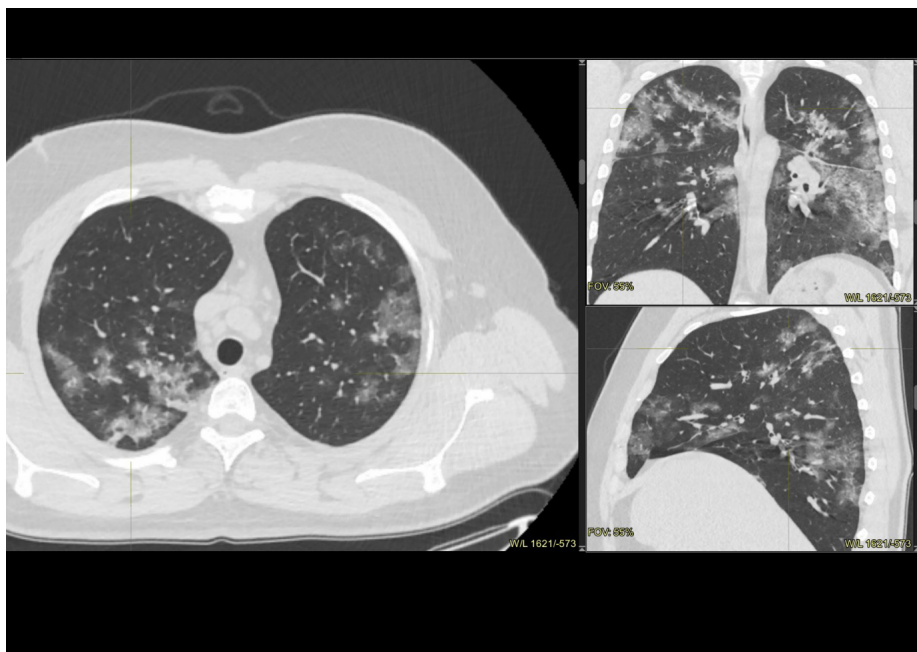


**Рис. 1. Пациент 53 лет. Компьютерная томография выполнена на 6 день заболевания: определяются участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла».**

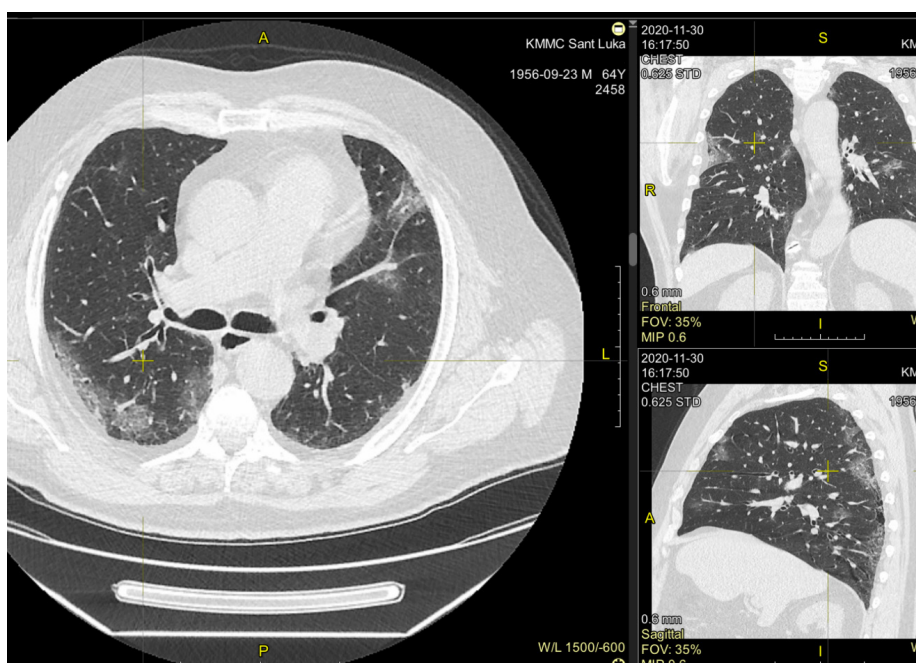


**Рис. 2. Пациент 64 лет. КТ выполнена на 10-й день течения заболевания: определяются участки ретикулярных изменений на фоне уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» – паттерн «булыжной мостовой».**

ниями легочной ткани и наличием висцеральных плевральных булл.

В отдаленном периоде (в среднем через 90 дней) КТ была проведена 29 больным, страдающим среднетяжелой и тяжелой формой процесса. У 10 (34,5%) из них в области ранее диагностированных участков уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» визуализировались ограниченные фиброзные изменения, расширения легочных сосудов и тракционные бронхиолоэктазы. Причем эти откло-

нения по локализации соответствовали патологическим участкам, которые были диагностированы ранее (до 10 дней от начала заболевания). Также была выявлена тенденция, связанная с объемом поражения. Чем обширнее были изменения легочной паренхимы по типу «матового стекла», тем большую площадь занимали фиброзные изменения в более позднем периоде.

У 10 пожилых пациентов (старше 65 лет) в отдаленном периоде отмечалась склонность к более вы-

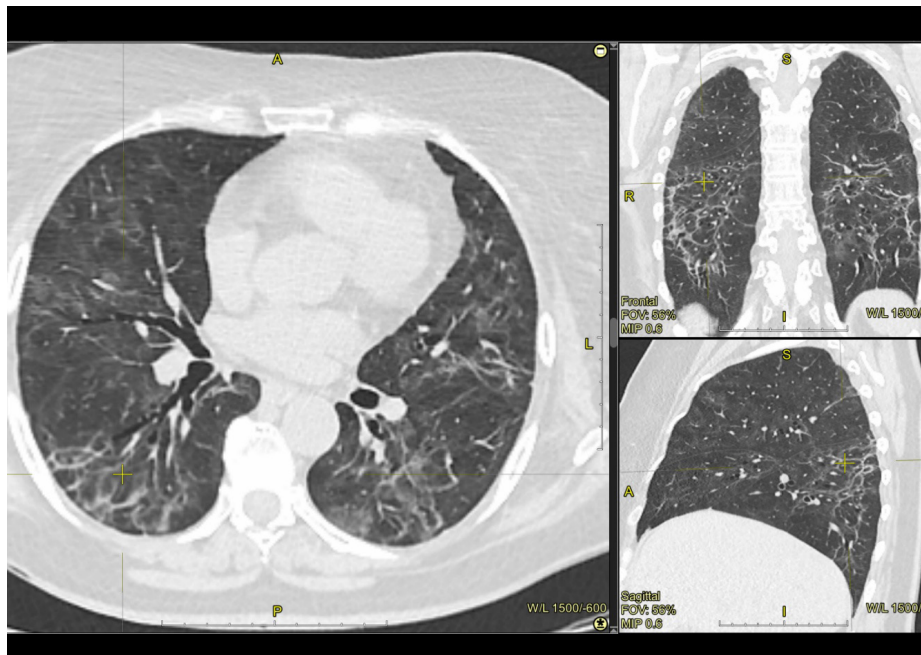


**Рис. 3. Пациент 57 лет, КТ выполнена через 2 месяца после перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19. Определяются ретикулярные изменения за счет участков тяжистого пневмофиброза с наличием тракционных бронхиолоэктазов, нарушением легочной архитектоники и уменьшением объема задействованных зон легочной паренхимы.**

раженным ретикулярным отклонениям с исходом в участки пневмофиброза, данная патология наблюдалась у 8 (80,0%) наблюдаемых этой группы.

Типичные особенности рентгенологической картины при динамическом наблюдении иллюстрированы на рис. 1, 2, 3.

## Выводы

1. КТ легких в динамике является эффективным способом диагностики, мониторинга течения заболевания, прогноза развития осложнений и остаточных изменений у больных пневмонией, вызванной Covid-19.

2. Процесс развития патологических изменений характеризуется определенными фазами течения, которые четко дифференцируются КТ.

3. Формирование патологических образований при коронавирусной пневмонии протекает довольно быстро, в минимальные сроки поражая обширный объем ткани легкого чаще с двухсторонней локализацией.

4. Развитие начальных проявлений, диагностируемых КТ у 89,1% больных, приводит к нарушению архитектоники легкого, которая в дальнейшем трансформируется в элементы пневмосклероза и пневмофиброза.

5. Наиболее обширные фиброзные изменения развиваются у людей преклонного возраста (старше 65 лет).

6. У пациентов, страдающих буллезной эмфиземой легких, при коронавирусной пневмонии, вызванной Covid-19, велика вероятность возникнове-

ния пневмоторакса, требующего применения неотложных инструментальных методов лечения.

## Литература

1. [who.maps.arcgis.com](http://who.maps.arcgis.com) (официальный сайт Всемирной организации здравоохранения)
2. Е. П. Веселова, А. Е. Русских, Г. А. Каминский, О. В. Ловачева, А. Г. Самойлова, П. А. Васильева. Новая коронавирусная инфекция. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(4): 6-14
3. Горбунов А. А., Сорокина А. Е., Чегодарь Д. В., Кубышкин А. В., Фомочкина П. П. Диагностика COVID-19: Современное состояние проблемы и перспективы в отрасли. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2020; 10(2): 69-77.
4. Г.Е. Иванова, И.Н. Баландина, И.С. Бахтина, А.А. Белкин, А.Ф. Беляев, Р.А. Бодрова, Т.В. Буйлова, А.В. Гречко, М.А. Дидур, С.А. Калинина, В.В. Кирьянова, О.А. Лайшева, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, И.Е. Мишина, М.В. Петрова, И.В. Пряников, А.Б. Постникова, А.Ю. Суворов, А.Н. Соловьёва, М.Б. Цыкунов, А.А. Шмонин. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2: 140-189.
5. Смычек В.Б., Казакевич Д.С., Козлова С.В. Медицинская реабилитация пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, в республике Беларусь. Физическая и реабилитационная медицина. 2020; 2(3): 17-26.
6. Zabożław F.G., Kravchenko E.V., Galyamova A.R., Letunovskij N.N. Pathology of the new coronavirus disease (COVID -19). The preliminary analysis of post-mortem findings. Клиническая практика. 2020;11(2): 61-74.

# Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева, Н.А. Шадчнева, Э.Н. Лавренчук

## Clinical and laboratory characteristics and predictors of mortality in patients with viral SARS-CoV-2 lung disease in the Republic of Crimea

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.P. Nikolaeva, N.A. Shadchneva, E.N. Lavrenchuk

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», г. Симферополь

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, Covid-19, тяжесть заболевания, лабораторные исследования, поражение лёгких.

### Резюме

Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева, Н.А. Шадчнева, Э.Н. Лавренчук

Цель: оценить клинико-лабораторный профиль и предикторы летального исхода у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести в Республике Крым.

Материал и методы: 121 пациент с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 45-75 лет, госпитализированный в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Пациентам был проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включавший компьютерную томографию органов грудной клетки, исследование в периферической крови уровня ферритина, Д-димера, прокальцитонина, С-реактивного белка, показатели коагулограммы и общего анализа крови.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.).

Результаты. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний (гипертонии, ишемической болезни сердца и диабета) и полиморбидности, степень выраженности сухого кашля и миалгии, уровень СРБ, прокальцитонина, фибриногена, общего белка крови, лейкоцитов, степень лимфо-

**Яцков Игорь Анатольевич** – ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – [edertd@yandex.ru](mailto:edertd@yandex.ru)

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – д.мед.н., заведующий кафедрой внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – [bioglazov@mail.ru](mailto:bioglazov@mail.ru)

**Николаева Анна Павловна** – д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – [anna-anna888@inbox.ru](mailto:anna-anna888@inbox.ru)

**Шадчнева Наталья Александровна** – к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – [shadchneva@gmail.com](mailto:shadchneva@gmail.com)

**Лавренчук Эльзара Наильевна** – заведующая инфекционным отделением ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», e-mail – [ordarulit21@mail.ru](mailto:ordarulit21@mail.ru)

нии, лейкоцитарные индексы (НЛК, ИСЛМ, ИСНМ, ЛИИ Рейса), АЧТВ, протромбиновое время ассоциированы с тяжестью течения SARS-CoV-2 поражения легких. Уровни ферритинемии и альбумина плазмы являлись одними из важнейших маркеров, определяющих не только степень тяжести течения заболевания, но и прогноз летального исхода.

**Заключение.** Данное исследование показывает значительную взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных радиологических факторов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, Covid-19, тяжесть заболевания, лабораторные исследования, поражение лёгких.

## Abstract

### Clinical and Laboratory Characteristics And Predictors Of Mortality In Patients with Viral SARS-Cov-2 Lung Disease in the Republic Of Crimea

*I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.P. Nikolaeva, N.A. Shadchneva, E.N. Lavrenchuk*

**Objective:** to assess the clinical and laboratory profile and predictors of death in patients with SARS-CoV-2 viral disease in Crimea.

**Materials and methods.** 121 patients with a positive PCR result at 45-75 years old in the SARS-CoV-2 age group, hospitalized in the infectious diseases department of the N.A. Semashko Republican Clinical Hospital. The patients underwent a complex of laboratory and instrumental studies, including chest CT, a study of blood ferritin levels, D-dimer, procalcitonin, C-reactive protein, indicators of a coagulogram and a general blood test.

The data were analyzed using the licensed statistical data processing package «Statistica 12» (Statistica Inc.).

**Results.** Elderly age and the presence of concomitant diseases (hypertension, coronary heart disease and diabetes) and polymorbidity, the severity of dry cough and myalgia, the level of CRP, procalcitonin, fibrinogen, total blood protein, leukocytes, the degree of lymphopenia, leukocyte indices, APTT, prothrombin time are associated with the severity of SARS-CoV-2 lung damage. The levels of ferritin and plasma albumin are one of the most important markers that determine not only the severity of the course of the disease, but also the prognosis of death.

**Conclusion.** The study shows a significant relationship between clinical laboratory and instrumental radiological factors that determine the severity and prognosis of diseases.

**Key words:** SARS-CoV-2, Covid-19, disease severity, laboratory tests, lung damage.

**И**нфекция SARS-CoV-2 нанесла неоценимый ущерб миллионам людей во всем мире. По состоянию на 22 июня 2021 года, 179 миллионов человек пострадали, и 3,89 миллиона человек умерли от этого смертельного вируса [1].

Вирусное поражение легочной ткани при новой коронавирусной инфекции характеризуется диффузным альвеолярным поражением, SARSCoV2-ассоциированным эндотелиитом, микроангиопатиями, нередко поражающими и другие органы и системы [2]. Тяжелые формы заболевания с большей вероятностью могут развиваться у пожилых людей и у людей с определёнными сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; снижение количества лимфоцитов; нарушение функции почек; и повышенный уровень D-димера [4].

Учитывая продолжающийся рост заболеваемости и смертности пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Российской Федерации, целью исследования было провести анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у госпитализированных пациентов в Республике Крым.

## Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированный на 7 ± 2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен на основании временных рекомендаций Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты средней тяжести, 2 группа – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания и 3 группа – пациенты с летальным исходом. Степень тяжести пациента была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021 и версия 11.0 от 07 мая 2021)». Всем пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови с измерением показателя СОЭ, коагулограмма, определение уровней



Рис 1. Количественное распределение пациентов по исследуемым группам

Табл. 1.

## Характеристика больных, включенных в исследование

| Признаки                                |               | 1 группа<br>(n = 60) | 2 группа<br>(n = 35)     | 3 группа<br>(n = 26)    |
|-----------------------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|
|                                         |               | 1                    | 2                        | 3                       |
| Пол                                     | Муж. абс. (%) | 23 (38,3)            | 13 (37,1)                | 12 (46,2)               |
|                                         | Жен. абс. (%) | 37 (61,7)            | 22 (62,9)                | 14 (53,8)               |
| Возраст, годы                           |               | 60<br>[48;66]        | 62<br>[50;67]            | 62<br>[49;66]           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                  |               | 29,41 [25,2;31,88]   | 31,221<br>[27,18; 32,40] | 31,18<br>[27,54; 33,46] |
| Температура тела в день поступления, °С |               | 37,5 [37,2;38,2]     | 37,6<br>[36,8;38,0]      | 38,0<br>[37,6;38,2]     |

Примечания. В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Me [Q1;Q3]) признаки. Достоверных различий по показателям между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

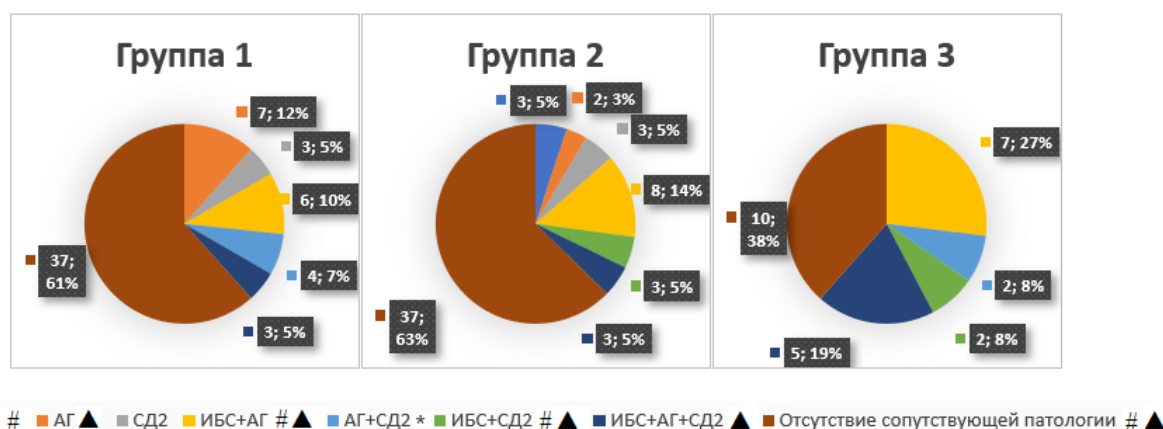


Рис.2 Сопутствующие заболевания. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД2 – сахарный диабет 2-го типа. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи<sup>2</sup>-квадрат. # – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 3-й; \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2-й и 3-й группами;

общего белка и альбуминов, анализ периферической крови на СРБ, прокальцитонин, Д-димер и ферритин методом ИФА. Для более детальной оценки лейкоцитарной формулы рассчитывались лейкоцитарные индексы (НЛК – нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент, ИСЛМ – отношение лимфоцитов и моноцитов, ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, ЛИИ Рейса – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б. А. Рейса). Радиологическое исследование (компьютерная томография) выполнялась на аппарате КТР «Электрон» 64х. Средний возраст пациентов составил  $60,8 \pm 8,4$  года, из них 48 (39,67%) мужчин и 73 (60,33%) женщин. Подавляющее большинство, то есть 60 пациентов (49,59%), имели среднетяжелую форму заболевания, 35 (28,93%) тяжелую и крайне тяжелую форму, 26 случаев (21,49%) завершились летальным исходом. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Количественное распределение пациентов по группам представлено на рисунке 1.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов средней тяжести, а также от медицинского персонала в случаях тяжелого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял  $p \geq 0,1$ , за ненормальное распределение принимали значение W-критерия  $p < 0,1$ . Количественные показатели представлены в виде медианы (Me (Q1; Q3)), где Q1-25 процентиль, Q3-75 процентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ , с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровней оценки достоверности – 95%, 99%, 99,9% ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

## Результаты

В 1 группе у 58 (96,7%) исследуемых наблюдалась лихорадка, 59 (98,3%) пациентов предъявляли жалобы на одышку, 58 (96,7%) на сухой кашель, 2 пациента (3,3%) отметили изменения стула, головная боль беспокоила 12 (20%) пациентов.

В группе с тяжелым течением 35 (100%) пациентов жаловались на выраженную одышку, лихорадку 32 (91,4%), на сухой кашель – 24 (68,6%), на боли в мышцах – 9 (25,7%), головная боль отмечалась у 7 (20%) пациентов. В группе с летальным исходом одышка наблюдалась у 26 (100%) пациентов, лихорадка у 23 (88,5%), сухой кашель у 17 (65,4%), миалгии у 4 (15,4%) и головная боль у 6 (23%) исследуемых пациентов. Степень выраженности сухого кашля ассоциировалась со степенью тяжести заболевания ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ), боли в мышцах наблюдались в основном в группах с тяжелым течением и летальным исходом ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). У пациентов 1, 2 и 3 групп не было найдено достоверных различий в частоте встречаемости одышки, лихорадки и головной боли ( $p > 0,5$ ).

В 1 группе наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) (7; 12%) и её сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) (6; 10%). Во 2 группе – АГ + ИБС (8; 14%), в 3 группе исследуемых – АГ + ИБС (7; 27%) и сочетание АГ, ИБС и сахарного диабета 2-го типа (СД2) (5; 19%). При этом в группах с тяжелым течением и летальным исходом достоверно было больше пациентов с сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ) (рис.2).

Также была произведена оценка терапии пациентов исследуемых групп, применявшейся на амбулаторном этапе. В группах с тяжелым течением и летальным исходом гораздо чаще применялась комбинированная терапия, включающая антибактериальные препараты, антикоагулянты и глюкокортикостероиды ( $p < 0,05$ ) (рис.3).

По результатам обследования в день поступления в инфекционное отделение, был выявлен более высокий уровень маркеров провоспалительного ответа у пациентов 2 и 3 групп. Так, показатель СРБ был выше в группах с тяжелым течением и летальным исходом ( $p_{1-2} < 0,03$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ), уровень ферритина был значительно повышен у группы с летальным исходом, по сравнению с 1-й и 2-й группами ( $p_{1-3} < 0,01$ ;  $p_{2-3} < 0,04$ ). Показатель прокальцитонина был достоверно выше в группах с тяжелым течением и летальным исходом ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Показатели общего белка и альбумина были выше у группы среднетяжелых пациентов ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ).

Уровень Д-димера был выше в группе с тяжелым течением ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,002$ ), показатели в 1 и 3 группах значительно не отличались. Значения протромбинового времени и АЧТВ были выше в группах 2 и 3 ( $p_{1-2} < 0,012$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ). Содержание фибриногена было значительно ниже во 2 и 3 группе ( $p_{1-2} < 0,008$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Исследование общего анализа крови показало значительное повышение количества лейкоцитов за счёт сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в группах с тяжелым течением, а также в группе с летальным исходом ( $p_{1-2} < 0,01$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Лимфоциты были ниже во 2 и 3 группах

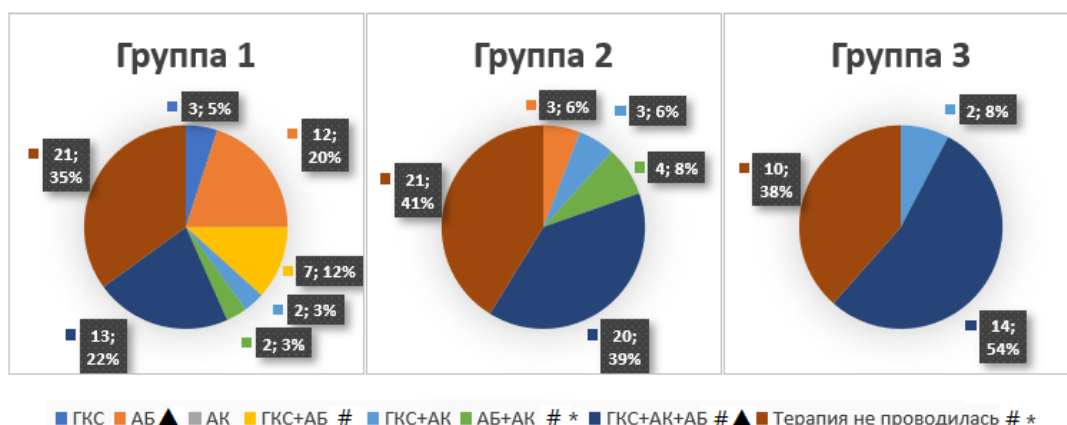


**Рис. 3. Терапия на амбулаторном этапе.** АБ – антибактериальные препараты, АК – антикоагулянты, ГКС – глюкокортикостероиды. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи2-квадрат. # – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 3-й; \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2-й и 3-й группами;

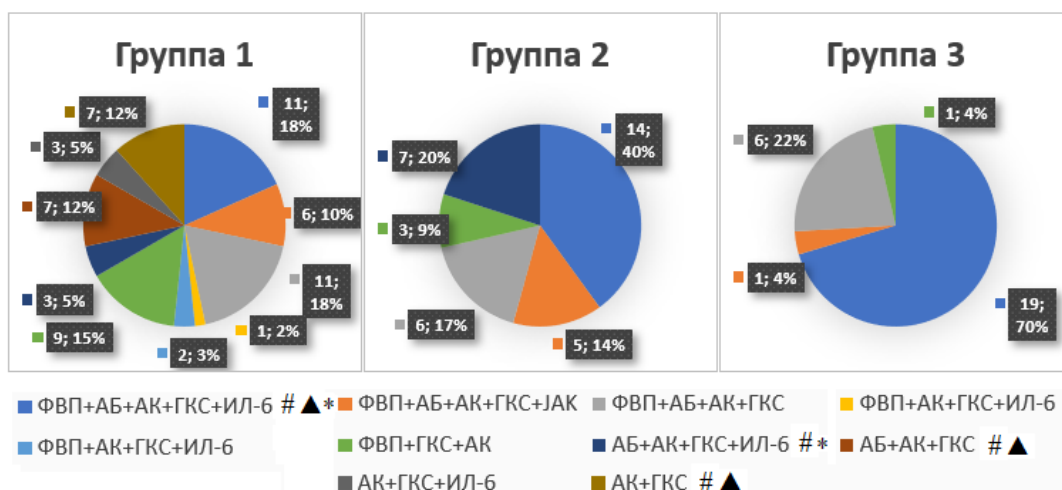


**Рис. 4. Терапия на стационарном этапе.** ФВП – фавипиравир, АБ – антибактериальные препараты, АК – антикоагулянты, ГКС – глюкокортикостероиды, ИЛ-6 – ингибиторы ИЛ-6, ЯК – ингибиторы Янус-киназы. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи2-квадрат. # – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 3-й; \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2-й и 3-й группами;

( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Показатели лейкоцитарных индексов (НЛК, ИСЛМ, ИСНМ, ЛИИ Рейса) значительно отличались в 1 и 2, а также 1 и 3 группах, достоверный различий между 2 и 3 группами выявлено не было ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Количество тромбоцитов было примерно одинаковым во всех исследуемых группах.

По данным КТ, в группах с тяжелым течением и летальным исходом процент поражения лёгочной ткани был значительно выше ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований представлены в таблице 2.

Также был проведен анализ терапии, проведенной в инфекционном стационаре. Так, комбинированная терапия, включающая фавипиравир, антибактериальные препараты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6 чаще использовалась у пациентов с тяжелым течением и летальным исходом ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Несмотря на всё многообразие симптоматики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее часто встречающимися симптомами начала заболевания были лихорадка, сухой кашель и одышка. У более чем четверти пациентов, наряду с этим присутствовала головная боль. Жалобы на миалгии чаще встречались в группе с тяжелым течением заболевания и в группе с летальным исходом. Пожилые и коморбидные по диабету, гипертонии, ишемической болезни сердца пациенты составляли большинство во 2 и 3 группах [5, 6].

Полученные методами визуализации данные свидетельствовали о большем проценте поражения лёгочной ткани у пациентов с тяжелым течением заболевания и группы с летальным исходом.

Пациенты групп с тяжелым течением и летальным исходом имели высокое количество лейкоцитов с преобладанием сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, помимо этого, у этих пациен-

Табл. 2.

## Лабораторные и инструментальные показатели

| Признаки                                          | 1 группа<br>(n = 60)      | 2 группа<br>(n = 35)       | 3 группа<br>(n = 26)   | Значимость<br>различий                       |
|---------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------|
|                                                   | 1                         | 2                          | 3                      |                                              |
| СРБ, мг/л                                         | 38,0 [18,35;57,85]        | 56,3 [34,9; 117,0]         | 45,25 [27,9; 80,00]    | p1-2 < 0,03<br>p1-3 < 0,05                   |
| Ферритин,<br>мкг/л                                | 223,00<br>[138,00;386,00] | 241,00<br>[112,00;564,00]  | 493,00 [236,00;797,00] | p1-3 < 0,01<br>p2-3 < 0,04                   |
| Прокальцитонин,<br>нг/мл                          | 0,04 [0,02;0,1]           | 0,16 [0,06;0,67]           | 0,49 [0,08;0,90]       | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |
| Д-димер, нг/мл                                    | 578,50<br>[334,0;1204,0]  | 2360,00<br>[1226,0;3970,0] | 810,00 [572,0;2300,0]  | p1-2 < 0,001<br>p2-3 < 0,002                 |
| СОЭ, мм/час                                       | 28,5 [21,0;40,0]          | 30,0 [27,0;47,0]           | 28,5 [22,0;47,0]       | -                                            |
| Общий белок, г/л                                  | 66,0 [62,0;71,0]          | 58,0 [58,0;59,0]           | 58,0 [52,0;67,3]       | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |
| Альбумин, г/л                                     | 45,0 [44,0;47,0]          | 37,0 [36,0;38,0]           | 39,60 [38,0;42,70]     | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001<br>p2-3 < 0,006 |
| Поражение лёгких<br>по данным КТ,<br>%            | 30,0 [20,0;50,0]          | 70,0 [50,0; 75,0]          | 70,0 [40,0; 80,0]      | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |
| Фибриноген, г/л                                   | 4,75 [3,91;5,7]           | 3,90 [2,60;5,70]           | 3,02 [2,90;5,3]        | p1-2 < 0,008<br>p1-3 < 0,05<br>p2-3 < 0,05   |
| АЧТВ, сек                                         | 23,5 [20,35;28,5]         | 27,0 [23,4;34,6]           | 38,15 [26,6;52,5]      | p1-2 < 0,012<br>p1-3 < 0,001<br>p2-3 < 0,001 |
| Протромбиновое<br>время, сек                      | 11,30 [10,2;14,25]        | 14,20 [11,5;15,6]          | 15,7 [12,8;17,7]       | p1-2 < 0,012<br>p1-3 < 0,001<br>p2-3 < 0,001 |
| Тромбоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л                 | 211,00<br>[178,00;288,00] | 192,00<br>[169,00;230,00]  | 201,0 [184,00;247,00]  | -                                            |
| Показатели лейкоцитарной формулы                  |                           |                            |                        |                                              |
| Признаки                                          | 1 группа<br>(n = 60)      | 2 группа<br>(n = 35)       | 3 группа<br>(n = 26)   | Значимость<br>различий                       |
|                                                   | 1                         | 2                          | 3                      |                                              |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л                     | 5,85 [4,3;8,5]            | 9,3 [5,6;10,6]             | 10,60 [6,8;14,7]       | p1-2 < 0,01<br>p1-3 < 0,001                  |
| Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л                     | 1,14 [0,74;1,55]          | 0,78 [0,39;0,95]           | 0,54 [0,31;0,88]       | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |
| Лимфоциты, %                                      | 18,00 [10,0;28,5]         | 9,00 [4,0;10,0]            | 6,5 [3,0;10,0]         | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |
| Сегментоядерные нейтрофилы,<br>10 <sup>9</sup> /л | 3,83 [2,42;6,28]          | 6,88 [2,74;8,97]           | 8,16 [4,15;12,49]      | p1-2 < 0,002<br>p1-3 < 0,001                 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, %                     | 64,0 [55,0;74,0]          | 76,0 [66,0;83,0]           | 77,0 [66,0;88,0]       | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,01                  |
| Палочкоядерные нейтрофилы,<br>10 <sup>9</sup> /л  | 0,41 [0,21;0,828]         | 0,848 [0,34;1,62]          | 0,93 [0,77;1,21]       | p1-2 < 0,006<br>p1-3 < 0,001                 |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %                      | 6,50 [4,00;13,00]         | 8,00 [5,00;11,00]          | 10,00 [5,00;19,00]     | -                                            |
| Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л                      | 0,34 [0,24;0,68]          | 0,47 [0,15;0,74]           | 0,34 [0,20;0,63]       | -                                            |
| Моноциты, %                                       | 6,00 [4,0;8,0]            | 4,00 [2,00;11,00]          | 3,50 [2,00;6,00]       | p1-2 < 0,04<br>p1-3 < 0,002                  |
| НЛК                                               | 4,41 [2,14;8,05]          | 9,33 [7,72;23,50]          | 14,02 [8,40;31,30]     | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001                 |

|           |                    |                    |                     |                              |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------------|
| ИСЛМ      | 3,00 [1,73;5,16]   | 1,71 [1,28;2,75]   | 2,00 [1,00;2,667]   | p1-2 < 0,014<br>p1-3 < 0,001 |
| ИСНМ      | 10,56 [7,12;16,87] | 17,28 [7,43;38,86] | 21,08 [10,73;44,50] | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001 |
| ЛИИ Рейса | 3,42 [1,66;4,55]   | 5,66 [3,95;15,66]  | 8,09 [5,25;15,66]   | p1-2 < 0,001<br>p1-3 < 0,001 |

Примечания. НЛК – нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент, ИСЛМ – отношение лимфоцитов и моноцитов, ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, ЛИИ Рейса – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б. А. Рейса. В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Ме [Q1;Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни; # – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 3-й; \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) между 2-й и 3-й группами;

тов также наблюдалась лимфопения ( $p < 0,001$ ), что нашло свое отражение и в показателях лейкоцитарных индексов. Эти результаты в некоторой степени коррелируют с исследованиями зарубежных авторов, что позволяет нам предположить, что нейтрофилия, лейкопения в дополнение к низкому уровню СЗ и CD4+ Т-клеток являются факторами риска, связанными с особенностями иммунного ответа на данную вирусную инфекцию и предсказывающими риск тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19 [7, 8].

Биохимический профиль пациентов, включая показатели прокальцитонина, Д-димера и СРБ, также играл роль в оценке тяжести заболевания, поскольку был обнаружен более высокий уровень данных маркеров в группах с тяжелым течением и летальным исходом, по сравнению с группой пациентов средней тяжести. Однако, ни один из исследуемых показателей не являлся предиктором высокой летальности среди пациентов, т.к. не было достоверных отличий между уровнями данных маркеров во 2 и 3 исследуемых группах.

На наш взгляд, наиболее значимым показателем, с точки зрения определения дальнейшего прогноза пациентов, явился уровень ферритина плазмы крови. Он был значительно выше в группе с летальным исходом по сравнению с 1 и 2 группами ( $p1-3 < 0,01$ ;  $p2-3 < 0,04$ ), что безусловно является индикатором острого воспаления и возможного нарушения функции печени. Предполагаем, что данные изменения связаны с формированием гемоаутофагального лимфоцитогистиоцитарного синдрома при инфекции SARS-CoV-2. Данные метаанализа Henry B.M. с соавт. также продемонстрировали, что ферритин наравне с ИЛ-6 и ИЛ-10 является наиболее информативным предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции [9]. Повышенные уровни ферритина у пациентов с COVID-19 и такими хроническими патологиями как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др. [10] ассоциированы с повышенной смертностью. В исследовании Masetti с соавт. было установлено, что у пациентов с АГ или СД2 уровень ферритина более 750 мкг/л является прогностически неблагоприятным фактором больничной летальности [11]. Linlin Cheng с соавт. провел анализ 52 публикаций и

18 исследований (с описанием в общей сложности 10614 пациентов с подтвержденным COVID-19 в период с 25 декабря 2019 г. по 1 июня 2020 г.). Уровень ферритина был значительно повышен у тяжелых пациентов по сравнению с уровнем у нетяжелых пациентов (WMD 397,77 (95% ДИ 306,51-489,02),  $p < 0,001$ ). У пациентов с летальным исходом был значительно более высокий уровень ферритина по сравнению с таковым у выживших (WMD 677,17 (95% ДИ 391,01-963,33),  $p < 0,001$ ) [12]. Эти данные во многом соотносятся с полученными в нашем исследовании результатами.

Еще одним важным показателем, связанным с летальностью, являлся альбумин плазмы крови, который был значительно ниже в группе пациентов с летальным исходом ( $p1-2 < 0,001$ ;  $p1-3 < 0,001$ ;  $p2-3 < 0,006$ ), что также может подтверждать нарушение синтетической функции печени при инфекции SARS-CoV-2.

Рост АЧТВ и протромбинового времени, и снижение уровня фибриногена в группах с тяжелым течением и летальным исходом ( $p1-2 < 0,001$ ;  $p1-3 < 0,05$ ;  $p2-3 < 0,05$ ) может быть связан как с более частым применением антикоагулянтов на амбулаторном этапе, так и с прямым повреждающим воздействием вируса на гепатоциты, ведущим к снижению синтеза компонентов свертывающей системы. В связи с этим актуальным является применение препаратов, способных снижать концентрацию ферритина в крови и обладающих гепатопротекторным эффектом. Одним из перспективных лекарственных средств такого типа является препарат «Лаеннек», который показал хорошие результаты при терапии инфекции SARS-CoV-2, а именно снижение уровней ферритина ( $p=0.039$ ), увеличение оксигенации крови до диапазона нормы ( $p=0.0029$ ) и снижение площади повреждения легких по данным КТ ( $p=0.0027$ ) [13].

## Заключение

Данное исследование показывает значительную взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных радиологических факторов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, в ос-

новном гипертонии, ишемической болезни сердца и диабета, имеют значительную связь с тяжестью инфекции SARS-CoV-2. Показатели биохимического анализа крови, а в частности определение уровня ферритинемии и альбумина плазмы, являются одними из важнейших маркеров, определяющих степень тяжести течения заболевания и дальнейший прогноз.

### Литература

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Last updated June 22, 2021, 14:17 GMT.
2. Hassan S.A., Sheikh F.N., Jamal S., Ezech J.K., Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020;12(3):e7355.
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021)».
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 11.0 от 7 мая 2021)».
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
6. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057.
7. Zhao Y., Nie H., Hu K., et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: Predictors for mortality. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):108.
8. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10.
9. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028.
10. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypocoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108214.
11. Masetti C., Generali E., Colapietro F., et al. High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9):e13314.
12. Cheng L., Li H., Li L., et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618.
13. Максимов В.А., Торшин П.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(6):55-63.

# Статин-индуцированная миопатия

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Е.В. Максимова

## Statin-induced myopathy

I.L. Klaritskaya, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** статины, миалгия, миопатия

### Резюме

### Статин-индуцированная миопатия

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Е.В. Максимова

В данной статье рассматриваются патогенез, клинические особенности и лечение статин-индуцированной миопатии. Статины остаются наиболее часто назначаемым классом гиполипидемических препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие токсической миопатии в условиях применения статинов хорошо описано в литературе и может включать развитие миалгии, повышение уровня креатинкиназы, мышечную слабость и рабдомиолиз, известные как мышечные симптомы, ассоциированные со статинами. Мышечные симптомы, ассоциированные со статинами, встречаются с частотой от 7% до 29%. Они являются наиболее частой причиной несоблюдения и прекращения терапии. Наличие мышечных симптомов, связанных со статинами, также негативно влияет на способность пациентов выполнять повседневную деятельность и заниматься физической активностью. Статин-индуцированная миопатия, охватывает гетерогенную группу мышечных проявлений, которые еще недостаточно хорошо охарактеризованы. Генетическая предрасположенность, связанная с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата, также имеет первостепенное значение при статин-индуцированной миопатии. Генетические факторы могут увеличить риск возникновения мышечной токсичности, вызванной статинами. Одним из них является распространенный однонуклеотидный полиморфизм в гене SLC01B1, который связан с более высоким риском развития миопатии.

**Ключевые слова:** статины, миалгия, миопатия

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivoy@mail.ru

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Abstract

## Statin-induced myopathy

I.L. Klaritskaya, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, E.V. Maksimova

This article reviews the pathogenesis, clinical features, and management of statin-induced myopathy. Statins remain the most commonly prescribed lipid-lowering drug class for the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. The development of a toxic myopathy in the setting of statin use has been well described in the literature and may include the development of myalgia, creatine kinase elevations, muscle weakness, and rhabdomyolysis are known as statin-associated muscle symptom. Statin-associated muscle symptom occurs with a frequency from 7% to 29%. They are the most common reason for non-adherence and therapy discontinuation. The presence of statin-associated muscle symptoms also negatively influences the ability of patients to perform activities of daily living and engage in physical activity. Statin-induced myopathy encompasses a heterogeneous group of muscle manifestations that have not yet been well characterized. Genetic susceptibility related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug is also of paramount relevance in statin-related myopathy. Genetic factors may increase the risk of experiencing statin-induced muscle toxicity. One of these is a common single-nucleotide polymorphism in the SLC01B1 gene, which is associated with a higher risk of myopathy.

Keywords: statins, myalgia, myopathy

Ежегодно растет уровень заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1]. Гиперхолестеринемия, наряду с ожирением, диабетом и гипертонией, является основным фактором риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Статины – конкурентные ингибиторы фермента гидрокси-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы – группа препаратов, доказавших свою эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска, благодаря снижению уровня холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин на 10-20% [2]. Статины стали одними из наиболее широко назначаемых препаратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в мире после их введения для лечения гиперхолестеринемии в 1987 году. Ежегодно регистрируется более 100 миллионов назначений в год. В большинстве случаев статины хорошо переносятся большинством пациентов, о чем свидетельствуют данные многочисленных рандомизированных исследований. Однако у части пациентов действительно наблюдаются побочные эффекты, связанные с приемом статинов, из-за которых требуется снизить дозу препарата или полностью прекратить его прием. Одним из таких побочных эффектов является развитие поражения мышечной ткани, которое в клинических рекомендациях называется мышечными симптомами, связанными со статинами (САМС). Рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению возникновения статин-индуцированной миопатии, на настоящий

момент минимальное количество. Хотя если посмотреть на статистику, как минимум, 1,5 миллиона человек в год будут испытывать побочные эффекты, связанные с мышцами, при приеме статинов [4].

Клинические симптомы статин-индуцированной миопатии расплывчаты, включают в себя боли в симметричных проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностях, их ригидность, болезненность, судороги в мелких мышцах кистей и стоп, а также могут сопровождаться мышечной слабостью, плохой переносимостью физической нагрузки. Для того, чтобы внести ясность в терминологию эксперты предложили следующие определения [3, 5]:

- *миалгия* – дискомфорт в мышцах и/или мышечная боль при нормальном уровне креатинкиназы (КК);
- *миопатия* – мышечная слабость с возможными гистопатологическими изменениями в мышцах: атрофией, воспалением, изменениями в митохондриях;
- *миозит* – мышечные симптомы с повышением КК, менее, чем в 10 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН);
- *рабдомиолиз* – мышечные симптомы со значительным повышением уровня КК, обычно более, чем в 10 раз выше ВГН, с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением креатинина сыворотки;
- *бессимптомное повышение КК* – повышение КК без мышечных симптомов.

Повышенные уровни КК классифицируются следующим образом: легкая степень > 3 ВГН, умеренная ≥ 10 ВГН и тяжелая ≥ 50 ВГН.

Патогенетические механизмы возникновения статин-индуцированной миопатии продолжают изучаться. Обсуждаются вопросы генетической предрасположенности и дестабилизации мышечной мембраны из-за снижения уровня холесте-

на в мембране и нарушения выработки энергии в результате снижения продукции коэнзима Q10. Лекарственные взаимодействия, а также генетические и эпигенетические факторы могут влиять на ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме статинов в печени, на белки-транспортёры, которые обеспечивают выведение статинов с желчью. Существует несколько генетических маркеров, которые обуславливают токсическое воздействие статинов на мышцы, наиболее сильные связи были отмечены с полиморфизмом одного нуклеотида SLC01B1, который кодирует BA1B1-ПО. Результатом этих эффектов является накопление статина в мышцах [6, 7].

Побочные эффекты, связанные с развитием миопатии, возникают при применении всех одобренных статинов в 7-29% случаев, по данным рандомизированных исследований, и чаще всего развиваются в первые 6 месяцев приема препарата. По данным разных групп исследователей, бессимптомное повышение КК встречается до 5%, миалгия и судороги – до 20%, в то время как в плацебо-контролируемых исследованиях частота в группе плацебо и статинов одинакова. В ретроспективном исследовании PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) [8], включавшем 7 924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее трех месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40-80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40-80 мг в сутки. C. Buettner et al. провели кросс-секционное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет, из которых у 22% пациентов, принимавших статины, возникли САМС по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [9]. САМС, возникающие при приеме статинов, являются наиболее частой причиной несоблюдения и отказа от терапии в 75% случаев в первые два года терапии. Риск развития миопатии зависит от приема конкретного препарата и сочетания с факторами, которые повышают концентрацию статина в крови.

### **Факторы риска развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (повышение концентрации статинов):**

- *антропометрические* – возраст старше 80 лет, женский пол, низкий индекс массы тела, монголоидная раса;
- *сопутствующие заболевания* – острая инфекция, гипотиреоз, нарушение функции почек (ХБП III, IV и V стадии), нарушение функции печени, обструкция желчевыводящих путей, реципиенты трансплантируемых органов, тяжелая травма, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, дефицит витамина D;
- *хирургические вмешательства* – хирургические вмешательства с большими метаболическими потребностями (эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют временно прекращать

прием статинов до хирургических операций с большим объемом вмешательства)

- *данные анамнеза* – повышение концентрации КК в анамнезе, особенно более 10 норм, наличие в анамнезе необъяснимых болей в мышцах, суставах или сухожилиях, воспалительные или врожденные метаболические, нейромышечные или мышечные заболевания, токсические воздействия статинов на мышцы в анамнезе, миопатия в анамнезе на фоне приема других гиполипидемических средств;
- *генетические факторы* – полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 или транспортёры лекарственных препаратов;
- *другие факторы риска* – высокая физическая активность, определенные пищевые привычки (чрезмерное употребление грейпфрутового или клюквенного сока), злоупотребление алкоголем, наркомания или токсикомания.

Наиболее частым клиническим признаком миопатии, по данным исследований, является миалгия. В перекрестном национальном многоцентровом исследовании DAMA оценивали тяжесть поражения мышечной ткани (миалгия, миозит и рабдомиолиз) и сопутствующие состояния, связанные с терапией статинами [10]. В исследование были включены 3845 пациентов обоего пола старше 18 лет, направленных по поводу прошлых или нынешних мышечных симптомов, связанных с терапией статинами. По данным регистра, миалгия лидировала и присутствовала у 78,2% пациентов, миозит – у 19,3% и рабдомиолиз – у 2,5%. Распространенность различных сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертония, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца, увеличивалась по мере роста тяжести миопатии. Высокоинтенсивная терапия статинами применялась у 33,4% пациентов. Сопутствующие препараты, метаболизируемые по пути CYP450, принимали 9,3% пациентов, а статины с этим метаболическим путем – 75%. Чрезмерное употребление алкоголя и правастатин независимо ассоциировались с миозитом или рабдомиолизом.

Заслуживает большого внимания исследование «Effect of statins on skeletal muscle function (STOMP)», в котором изучалось влияние статинов на функцию и работоспособность скелетных мышц. Исследователями проводилась оценка мышечных симптомов и уровень КК, исследовалась переносимость физической нагрузки и мышечная сила до и после приема аторвастатина в дозе 80 мг или плацебо в течение 6 месяцев у 420 здоровых добровольцев, не принимавших статины ранее [11]. Ни одно значение КК не превышало норму более, чем в 10 раз, но среднее значение увеличилось на  $20,8 \pm 141,1$  Ед/л ( $P < 0,0001$ ) при применении аторвастатина. Показатели мышечной силы и переносимости физической нагрузки не претерпели существенных изменений, но у большего числа испытуемых, получавших аторвастатин, развилась миалгия со снижением мышечной силы (19 против 10;  $P = 0,05$ ). Таким образом, исследование подтверждает мнение о том,

что прием статинов индуцирует развитие миопатии.

В исследовании *Staffa JA, Chang J, Green L*, были зарегистрированы случаи фатального рабдомиолиза, индуцированного статинами. В частности, у цери-вастатина было 3,16 летальных случаев на 1 млн. выписанных рецептов, которые привели к выводу статина с рынка. Показатели для других статинов составляли: ловастатин – 0,19, симвастатин – 0,12, аторвастатин – 0,04, правастатин – 0,045 и флу-вастатин – 0, соответственно. Розувастатин и пита-вастатин на момент исследования еще не были выпущены [12]. Безопасность применения розува-статина в дозе от 10 до 40 мг был рассмотрена в исследовании *Brewer HB, Jr.* на 12 569 пациентах, и он продемонстрировал профиль побочных эффектов, аналогичный профилю аторвастатина в дозе от 10 до 80 мг, симвастатина в дозе от 10 до 80 мг и пра-вастатина в дозе от 10 до 40 мг [13]. Миопатия, обусловленная розувастатином, наблюдалась у 0,03% пациентов, получавших розувастатин в дозе от 10 до 40 мг; случаев рабдомиолиза зарегистрировано не было.

Одним из тяжелых аутоиммунных проявлений воздействия статинов на мышечную ткань является развитие аутоиммунной некротизирующей миопатии (АНМ). Первые случаи АНМ, были зарегистрированы в 2007 году, данное тяжелое поражение мышечной ткани не проходит после отмены статинов и требует назначения глюкокортикоидов и иммунодепрессантов. В США 2010 г. было идентифицировано антитело, специфически связанное с АНМ и направленное против целевой для статинов HMGCoA-редуктазы (HMGCR). В 2014 г. группа исследователей во главе с *Olivier Benveniste и Olivier Boyer*, валидировали данный метод диагностики. Анти-HMGCR является высокоспецифичным для АНМ, он отсутствует у большинства пациентов, принимающих статины с наличием/отсутствием САМС. Кроме того, очень редко встречается у пациентов с другими типами миозита или аутоиммунными заболеваниями [14].

Большую проблему для исследователей и практических врачей составили результаты сравнительных данных обсервационных исследований и данных регистров с клиническими рандомизированными исследованиями статинов и их побочных эффектов, в частности, разница в выявлении САМС. В связи с этим *Harsha V Ganga и соавторы* приняли решение провести систематический поиск и обзор клинических испытаний статинов. Авторы изучали методы оценки САМС в данных исследованиях, а также проанализировали, почему существуют очевидные различия в оценке и статистике САМС между клиническими испытаниями и практикой. Было проанализировано 1012 отчетов, связанных с клиническими испытаниями статинов, всего 42 из которых были пригодны для анализа. Полученные результаты говорили о том, что редко ставилась цель регистрировать САМС в клинических ис-

следованиях, и частота их составляла около 13%. Большинство клинических рандомизированных исследований не регистрировали САМС, не использовали стандартные определения для статин-индуцированной мышечной патологии и не сообщали о влиянии терапии статинами на средние уровни КК. По результатам проведенного анализа, авторами было предложено разработать анкету для регистрации мышечных симптомов, вызванных статинами [15].

Учитывая преимущества статинов с точки зрения снижения уровня липидов и снижения сердечно-сосудистых событий, National Lipid Association был разработан клинический индекс оценки САМС – САМС-КИ (SAMS-CI – Statin Associated Muscle Symptom Clinical Index) для лучшего определения связи появившихся у пациента мышечных симптомов с приемом статина. В САМС-КИ предлагается ответить на 4 вопроса с подкатегориями для ответов [16]:

- 1) Локализация и характеристика мышечных симптомов
- 2) Период возникновения мышечных симптомов от начала терапии статинами
- 3) Период наступления улучшения после отмены статинов
- 4) Период повторного возникновения мышечных симптомов, при условии повторного назначения статинов.

Каждый пункт оценивается в балльной системе, сумма баллов суммируется. Если пациент набирает 2-6 баллов – САМС маловероятны, 7-8 баллов – САМС возможны, 9-11 баллов – САМС вероятны.

В настоящее время опросник используется только в рандомизированных исследованиях, в практическом здравоохранении он не применим, возможно в будущем мы получим возможность им пользоваться.

Таким образом, когда пациент приходит к врачу с мышечной болью и слабостью в мышцах на фоне приема статинов, возникает вопрос, как должен выглядеть алгоритм обследования и ведения пациента (рис.1) [3]. Согласно рекомендациям РКО, НОА, ЕАК 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена следует до назначения статинов определить уровень КК в сыворотке, если уровень КК > 4 ВГН — анализ следует повторить. При наличии жалоб пациента, указывающих на поражение мышечной ткани, необходимо оценить факторы риска миопатии, исключить другие причины, пересмотреть сопутствующую терапию и показания к приему статинов.

**Пациенты с концентрацией КК менее чем в 4 раза по сравнению с ВГН:**

- При отсутствии мышечных симптомов продолжить прием статинов (пациент должен быть предупрежден о симптомах; проверить уровень КК);
- При мышечных симптомах регулярно проверять симптомы и КК;



Рис.1. Алгоритм ведения пациента с САМС

• Если симптомы сохраняются, прекратить прием статинов и повторно оценить симптомы через 6 недель; повторно оценить показания к лечению статинами;

• Рассмотреть возможность назначения того же или другого статина;

• Рассмотреть возможность назначения низких доз статинов, альтернативного режима приема один 1-2 раза в неделю или комбинированной терапии.

#### Пациенты с концентрацией КК более чем в 4 раза по сравнению с ВГН:

• Если КК > 10 ВГН: прекратить лечение, повторить исследование функции почек и контролировать КК каждые 2 недели;

• Если КК < 10 ВГН: при отсутствии симптомов продолжать липидснижающую терапию, контроль КК через 2 и 6 недель;

• Если КК < 10 ВГН: при наличии симптомов прекратить прием статинов, контроль за нормализацией уровня КК, затем назначить низкие дозы статинов;

• Рассмотреть другие причины повышения КК;

• Проверить наличие миопатии при сохраняющемся повышенном уровне КК;

• Рассмотреть назначение комбинированной терапии или альтернативного препарата.

Конечно, необходимо также отметить, что формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек (Федеральный проект «Демография») будет решать многие актуальные проблемы, в том числе и снижать сердечно-сосуди-

стую заболеваемость и смертность, а, соответственно, и долю статин-индуцированных побочных эффектов [17].

#### Клинический случай статин-индуцированной миопатии

Пациентка Н., 57 лет, обратилась с жалобами на боли и слабость в симметричных проксимальных группах мышц нижних конечностей и в меньшей степени в верхних конечностях, снижение физической выносливости.

Ранее наблюдалась с диагнозом: Первичный генерализованный остеоартрит, Ро-стадия II, НФС II ст. Ожирение I степени, нарушение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемия. По поводу чего в течение последних 6 месяцев получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – целекоксиб 200 мг/сут, SYSADOA – глюкозамина сульфат 1500 мг/сут, статины – аторвастатин – 40 мг/сут, проходила курсы лечебной физкультуры и массажа.

При анализе информации из анамнеза жизни не было получено никаких данных о предшествующей травме, наличии наследственной нервно-мышечной патологии, злокачественных образований, аутоиммунных заболеваний. Наследственный и аллергологический анамнез спокоен.

При объективном исследовании со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. ИМТ – 31,2 кг/м<sup>2</sup>. При исследовании мышечной системы

было выявлено симметричное снижение силы и болезненность в проксимальных группах мышц нижних конечностей, без ослабления силы в верхних конечностях, отсутствовали фасцикуляции, отек в зоне болезненности, а также не было кожной сыпи.

В данных лабораторных исследований было выявлено увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч, повышение АЛТ и АСТ до 3 ВГН, показатели билирубина без отклонений от нормы. Впервые был исследован уровень КК, который составил 859 Ед/л, т.е. 5-кратное повышение активности фермента. В клиническом анализе мочи все параметры в пределах нормы. Данные липидограммы свидетельствовали о наличии дислипидемии IIb типа по Фредериксону. УЗИ брюшной полости и рентген грудной клетки не выявили никаких отклонений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены стеатоз печени, холестероз, деформация и умеренные застойные явления в желчном пузыре. Учитывая клинические данные и данные лабораторных исследований, дополнительно было проведено серологическое исследование (Вирусы Эпштейн-Барр, простой герпес, цитомегало- и аденовирус, вирус гепатита В и С, ВИЧ, микоплазма, скрининг на гельминтозы), церулоплазмин и сывороточное железо, гормоны щитовидной железы, в котором не было выявлено отклонений от нормы. Было также проведено обследование в поисках причины воспалительной миопатии – аутоиммунные антитела (ANA, Jo-1, Mi-2, SRP, ASMA, анти-LKM1, pANCA), которые также были в пределах нормы. Таким образом были исключены вирусные, аутоиммунные гепатиты, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные воспалительные миопатии. ЭКГ и ЭХО-КГ без отклонений от нормы. В данных электромиографии была зафиксирована аномальная спонтанная мышечная активность во всех пораженных группах мышц (фибрилляции, положительные резкие волны и псевдомиотонические разряды). Продолжая следовать диагностическому алгоритму, было выполнено МРТ проксимальной группы мышц нижних конечностей в режиме STIR, в результате исследования были получены данные, свидетельствовавшие о дегенеративных изменениях и жировом замещении мышц, наличие отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры. Учитывая полученные данные, мы вернулись к пересмотру принимаемых лекарственных препаратов. Симптомы заболевания возникли спустя 6 недель от начала приема аторвастатина, в перечне побочных эффектов данного препарата указаны повышение уровня сывороточных трансаминаз и развитие миопатии. Помимо этого, было установлено, что пациентка, следуя рекомендациям лечащего врача по модификации образа жизни и питания, ввела в рацион большое количество цитрусовых и свежесжатых соков из них (грейпфрут, апельсин). Таким образом, прием статина в сочетании с факторами риска развития симптомов поражения мышц, связанных с

приемом статинов (женский пол, пищевые привычки, нарушение толерантности к глюкозе) привели к развитию статин-индуцированного миозита. Для окончательной верификации диагноза согласно рекомендациям, необходимо было провести биопсию мышечной ткани, но пациентка от данного вида исследования отказалась.

Согласно рекомендациям РКО, НОА, ЕАК 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена аторвастатин был отменен, внесены поправки в режим питания, назначена физиотерапия. Состояние пациентки улучшилось в течение 2 недель, уменьшилась мышечная слабость во всех группах мышц, ушла боль в мышцах верхнего плечевого пояса, но сохранялись боли в проксимальной группе мышц нижних конечностей. Уровень КК снизился вдвое в течение первой недели. Клинические и лабораторные показатели полностью нормализовались к концу третьего месяца. Мышечная сила восстановилась через 6 месяцев. После нормализации уровня КК была возобновлена терапия статинами с заменой аторвастатина на розувастатин 10 мг/сут, с контролем КК каждые 2 недели. В дальнейшем планируется медленное повышение дозы розувастатина во избежание возврата клиники статин-индуцированного миозита.

### Литература

1. Евразийская ассоциация кардиологов. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Москва, 2020 год. С.62.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. // *Lancet* (London, England) 2012; 380: 581-590.
3. Sivakumar Sathasivam, Bryan Lecky. Statin induced myopathy // *BMJ* 2008;337:a2286doi:10.1136/bmj.a2286
4. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update. *Can J Cardiol*. 2016;32(7 Suppl): S35-65.
5. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022.
6. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandez J, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. // *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Mar;14(3):215-224
7. Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. // *Pharmacogenomics J*. 2018 Dec;18(6):721-729.
8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begand B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-414 PMID: 16453090 DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z
9. Buettner C, Davis RB, Lereille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. // *J Gen Intern Med*. 2008;23: 1182-1186.
10. Pedro-Botet J, Millan Nunez-Cortes J, Chillaron JJ, et al. Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions: data from the DAMA study. // *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(12):1583-1587
11. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S., et al. Effect of statins on skeletal muscle function. // *Circulation* 2013; 127:96-103 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101. Epub 2012 Nov 26.
12. Staffa, J. A., Chang, J., & Green, L. (2002). Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. *New England Journal of Medicine*, 346(7), 539-540. doi:10.1056/nejm200202143460721
13. H. Bryan Brewer Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligram // *J Cardiol*. 2003 Aug 21;92(4B):23K-29K. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00779-3.
14. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*

(2019), <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>

15. Harsya V Ganga, Hanna B Slim, Paul D Thompson. *A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials* // *Am. Heart J.* 2014 Jul;168(1):6-15. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.019. Epub 2014 Apr 12.

16. Robert S Rosenson et al. *The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability* // *Cardiovasc Drugs Ther* 2017 Apr;31(2):179-186.

doi: 10.1007/s10557-017-6723-4.

17. Цапьяк Т.А., Кляритская И.А., Кривой В.В., Писькова И.А. *Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни.* // *Крымский терапевтический журнал.* 2020. № 2. С. 69-75.

# Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля. Клинический случай

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

## Clopidogrel-induced enteropathy. Clinical case

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** клопидогрель, энтеропатия, капсульная эндоскопия

### Резюме

#### Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля. Клинический случай

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

В настоящее время хорошо известно, что клопидогрель может вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Хотя в различных исследованиях сообщается о связи между приемом этого препарата и побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, роль клопидогреля в развитии кровотечений из тонкой кишки еще предстоит выяснить.

Желудочно-кишечные кровотечения могут быть опасны для жизни, особенно у пациентов с острыми коронарными синдромами. Хотя использование клопидогреля повышает риск желудочно-кишечного кровотечения, считается, что его применение не связано с увеличением краткосрочной смертности после госпитализации по поводу желудочно-кишечного кровотечения. В более поздних исследованиях сообщалось о значительном повышении риска желудочно-кишечного кровотечения во время лечения клопидогрелем. Важно отметить, что риск кровотечения увеличивается при сочетании клопидогреля с аспирином.

Хотя кровотечение из желудочно-кишечного тракта, является наиболее частым осложнением терапии клопидогрелем, данные о безопасности применения клопидогреля, немногочисленны. Клопидогрель остается вторым наиболее назначаемым препаратом во всем мире, и исследование патологии ЖКТ, связанной с клопидогрелем, имеет важное значение.

Одним из перспективных методов исследования тонкой кишки является капсульная эндоскопия. Считается, что диагностическая эффективность капсульной эндоскопии выше, чем при классической рентгенографии с заполнением барием тонкой кишки, КТ тонкой кишки с барием, ангиографии и push-энтероскопии.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Максимова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Abstract

## Clopidogrel-induced enteropathy. Clinical case

*I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova*

NSAIDs are widely prescribed for most clinical conditions; however, it is well known that these drugs can cause gastrointestinal complications. Although various studies have reported an association between NSAID use and gastrointestinal side effects, the role of clopidogrel in the development of small bowel bleeding remains to be elucidated.

Gastrointestinal bleeding can be life-threatening, especially in patients with acute coronary syndromes. Although the use of clopidogrel increases the risk of gastrointestinal bleeding, it is believed that its use is not associated with an increase in short-term mortality after hospitalization for gastrointestinal bleeding. Later studies reported a significant increase in the risk of gastrointestinal bleeding during clopidogrel treatment. It is important to note that the risk of bleeding is increased when clopidogrel is combined with aspirin.

Although gastrointestinal bleeding is the most common complication of clopidogrel therapy, there are few data on the safety of clopidogrel. Clopidogrel remains the second most prescribed drug worldwide, and research into clopidogrel-related GI tract pathology is essential.

Capsular endoscopy is one of the most promising methods for examining the small intestine. It is believed that the diagnostic efficiency of capsule endoscopy is higher than with classical radiography with barium filling of the small intestine, CT of the small intestine with barium, angiography and push enteroscopy.

Согласно современным рекомендациям, с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) показано применение антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрел, тиклопидин) [1].

Учитывая повсеместное назначение антитромбоцитарных препаратов для продолжительного приема, вопросы безопасности данной терапии становятся весьма актуальными. Использование антитромбоцитарных препаратов и НПВС ассоциируется с повреждением слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая эрозивно-язвенные поражения, желудочно-кишечные кровотечения и перфорацию [2, 3].

Частота крупных желудочно-кишечных кровотечений при применении аспирина составляет от 1,8 до 3,7%, а при приеме двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) от 3,0 до 4,9% в зависимости от дозы аспирина (75-325 мг) [6]. Развитие кровотечений верхних отделов ЖКТ на фоне малых доз аспирина составляет 0,5% в год (относительный риск (ОР) по сравнению с плацебо составляет 2,07; 95% ДИ 2,61-2,66) [7]. В семь раз увеличивается риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне комбинации клопидогрела и аспирина (отношение шансов (ОШ): 7,4; 95% ДИ 3,5-15) по сравнению с монотерапией аспирином [8].

Более того, большинство пожилых пациентов вынуждено длительно принимать аспирин, клопидогрел, двойную, а иногда и тройную антитромбоцитарную терапию (аспирин, клопидогрел, варфарин). Не редкость и параллельный прием НПВС.

Очевидно, что необходимо проводить профилактику НПВС-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений на фоне антитромбоцитарной тера-

пии. Действенным способом снижения высокого риска желудочно-кишечных осложнений, обусловленного антитромбоцитарными препаратами, может служить дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Так, риск язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированного приемом НПВС, снижается на фоне применения ИПП (ОР 0,37; 95% ДИ 0,27-0,51) [9].

У пациентов с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом, профилактическое назначение ИПП приводит к уменьшению частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Такие результаты были получены в ходе крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования COGENT с участием больных в количестве 3761 человека, нуждающихся в длительной двойной антитромбоцитарной терапии (перенесших острый коронарный синдром или коронарное стентирование) [10]. Добавление омепразола в дозе 20 мг в сутки к комбинации аспирина и клопидогрела сопровождалось достоверным уменьшением риска желудочнокишечных кровотечений на 45%. В группе больных, получавших ИПП, реже отмечались как любые желудочно-кишечные нарушения (ОР=0,34; 95% ДИ 0,18-0,63;  $p<0,001$ ), так и явные кровотечения из верхних отделов ЖКТ (ОР=0,13; 95% ДИ 0,18-0,63;  $p<0,001$ ), по сравнению с группой, получавших плацебо.

НПВП-энтеропатия – вызывает все более серьезную озабоченность [4], в первую очередь из-за появления доказательств более высокой, чем ранее предполагалось, частоты данного побочного эффекта, благодаря появившейся возможности визуализации слизистой оболочки ЖКТ (капсульная и баллонная эндоскопия) [5] и из-за отсутствия эф-

фективных мер ее профилактики. Стратегия профилактики и лечения НПВП-энтеропатии до сих пор не разработана, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе этого повреждения.

Мы хотим представить клинический случай диагностики энтеропатии, вызванной приёмом клопидогреля.

## Больной М., 58 лет

**Жалобы:** слабость, быстрая утомляемость, общее недомогание, нарушения сна и аппетита, снижение толерантности к физической нагрузке, снижение аппетита, снижение работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардия

**Анамнез болезни:** Больной постоянно принимает клопидогрел по поводу ишемической болезни сердца. Длительность приёма – 9 месяцев. Обратился к семейному врачу, по совету которого сдал общий анализ крови, где была выявлена анемия. Позднее больной сдал анализ кала на скрытую кровь, который был положительным. Направлен на консультацию к гастроэнтерологу для выявления возможных источников кровотечения в желудочно-кишечном тракте.

## Осмотр:

Телосложение нормостеническое, ИМТ 21,5. Кожные покровы бледные. При аускультации тоны сердца ритмичные, отмечается систолический шум на верхушке, не проводится в подмышечную область. В лёгких дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень у края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицателен. периферических отёков нет.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению железодефицитной анемии, больным с впервые выявленной ЖДА рекомендуется проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии [3, 4, 10, 12, 13]: рентгенография или КТ органов грудной клетки; – УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; – УЗИ щитовидной железы; – ЭКГ (электрокардиография), эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения.

В соответствии с этими рекомендациями больному было проведено следующее обследование

**Кровь на RW** – отрицательная.

**АТ к ВИЧ** – не обнаружены.

**АЛТ** – 0,36, **АСТ** – 0,47 ммоль/л.

**Билирубин:** 11,0-2,0-9,0 мкмоль/л.

**Глюкоза крови** – 4,4 ммоль/л.

**Общий белок крови** – 87 г/л.

**Ферритин сыворотки** – 9 нг/мл

**MCV** (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита – 67 фл

**МСН** – среднее содержание гемоглобина в эритроците – 22 пг

**Трансферрин сыворотки крови** – 5, 1 г/л

**Сывороточное железо** – 7,7 мкмоль/л

**ОЖСС** – железосвязывающая способность сыворотки – 127 мкмоль/л

**НТЖ** – коэффициент насыщения трансферрина железом – 13,4%

**Витамин В-12 (цианокобаламин)** – 293 пг/мл

Антитела IgG к тканевой транскламиназе – 0,06 – отр., Антитела IgA к тканевой транскламиназе – 0,15 – отр., Антитела IgG к дезаминированным пептидам глина – 0,09 – отр., Антитела IgA к дезаминированным пептидам глина – 0,15 – отр.

**Амилаза крови** – 42,5 г-ч/л.

**Общий анализ мочи:** цвет – с/ж, отн. плотн. – 1030, прозр. – не полная, реакция – кислая, белок, глюк. – отр., эпителий плоский: 2-4 в п/з., Лейкоциты: 1-3 в п/з, слизь (++).

Кал на я/г – отрицательный; реакция на скрытую кровь – отрицательная.

**ЭКГ:** Ритм синусовый, регулярный. ЧСС – 68 в мин. ЭОС вертикальная. Синдром ранней реполяризации желудочков.

**Флюорография ОГК №8** от 16.02.21 г: Без патологии.

**УЗИ органов брюшной полости** от 02.09.21 г. Отмечается повышенная пневматизация кишечника. Поджелудочная железа: передне – задний размер головки 28 мм, тела 15 мм, хвоста 26 мм. Контуры ровные, структура диффузно неоднородна, эхогенность незначительно повышена, вирусного протока не расширен. Печень не увеличена: вертикальный размер по срединной линии – 80 мм, по правой средне-ключичной – 126 мм, по правой передне-подмышечной – 130 мм. Контуры ровные. Паренхима без явных очаговых образований, средней эхогенности, звукопроводимость не изменена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена диаметром 12-13 мм. Холедох диаметром 4,5 мм, просвет его свободен. Желчный пузырь продолговатой формы с изгибом в теле, контуры ровные, размерами: длина 73 мм, макс. диаметр 26 мм, стенка его не утолщена, содержимое однородное. Правая почка размерами 105x52 мм, левая почка 108x52 мм, контуры их ровные, объем и структура почечного вещества нормальные, ЧЛС не расширены, справа частично удвоена, конкременты не выявлены, мочеточник не расширен. В положении стоя правая почка опущена на 8 см. Местоположение левой почки типичное. В области локализации надпочечников патологических образований не выявлено. Селезенка не увеличена: макс. размер 115 мм, структура однородна, эхоген-

Табл. 1

Общий анализ крови пациента М. до лечения

| Дата       | Hb      | Ретикулоциты | Ht | Эритроциты                       | ЦП  | Тромбоциты                    | Лейкоциты                    | СОЭ       | П  | С   | Э  | Л   | М  |
|------------|---------|--------------|----|----------------------------------|-----|-------------------------------|------------------------------|-----------|----|-----|----|-----|----|
| 12.08.2021 | 106 г/л | 0,5%         | 30 | $3,72 \times 10^{12} / \text{л}$ | 0,9 | $1600 \times 10^9 / \text{л}$ | $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ | 12 мм/час | 3% | 61% | 1% | 39% | 1% |
| 26.09.2021 | 97 г/л  | 0,9%         | 28 | $3,33 \times 10^{12} / \text{л}$ | 0,9 | $150 \times 10^9 / \text{л}$  | $4,1 \times 10^9 / \text{л}$ | 6 мм/час  | 2% | 64% | 4% | 28% | 4% |
| 02.09.2021 | 86 г/л  | 1,3%         | 27 | $3,21 \times 10^{12} / \text{л}$ | 0,8 | $120 \times 10^9 / \text{л}$  | $3,9 \times 10^9 / \text{л}$ | 15 мм/час | 1% | 66% | 4% | 29% | 3% |
| 15.09.2021 | 67 г/л  | 1,8%         | 27 | $2,84 \times 10^{12} / \text{л}$ | 0,8 | $110 \times 10^9 / \text{л}$  | $3,8 \times 10^9 / \text{л}$ | 22 мм/час | 1% | 60% | 4% | 25% | 4% |

Табл. 2

Общий анализ крови пациента М. после лечения

| Hb      | Ht | Эритроциты                       | Ретикулоциты | ЦП  | Тромбоциты                    | Лейкоциты                    | СОЭ       | П  | С   | Э  | Л   | М  |
|---------|----|----------------------------------|--------------|-----|-------------------------------|------------------------------|-----------|----|-----|----|-----|----|
| 106 г/л | 35 | $3,72 \times 10^{12} / \text{л}$ | 2%           | 0,9 | $1600 \times 10^9 / \text{л}$ | $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ | 10 мм/час | 4% | 60% | 2% | 38% | 1% |

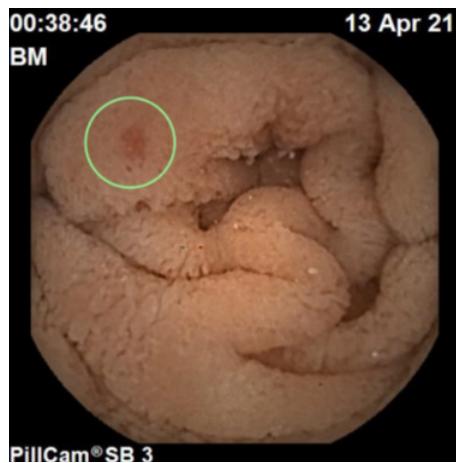


**Рис. 1. Двенадцатиперстная кишка. Эрозия**

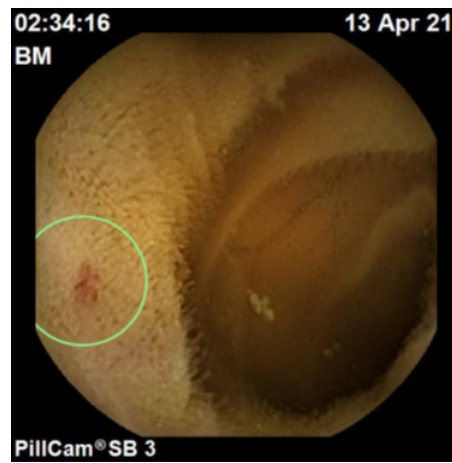


**Рис. 2. Эрозия подвздошной кишки**

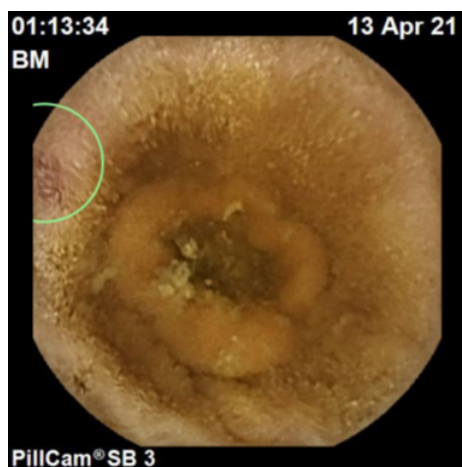


**Рис. 3. Эрозия подвздошной кишки**



**Рис. 4. Мелкая язва подвздошной кишки и участки петехиальных геморрагий**

ность обычная. Селезеночная вена не расширена.

**ЭГДС от 16.10.12 г. Заключение:** Гастропатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Уреазный тест – отрицательный.

**Биопсия:** Атрофический гастрит.

**Водородный дыхательный тест (H2) с лактулозой. Заключение:** Отрицательный тест на синдром избыточного бактериального роста.

**Фруктозный водородный дыхательный тест. Заключение:** Отрицательный тест на синдром избыточного бактериального роста. Отрицательный тест на непереносимость фруктозы.

**Определение Clostridium difficile:** оптическая плотность: 0,08 – отрицательный.

**Проктолог:** – Per rectum, RRS тубус введен на 20 см. Патологии не выявлено. Рекомендовано: ирригоскопия.

**Ирригоскопия:** Органических изменений не выявлено.

**Видеоколоноскопия. Заключение:** Патологических изменений со стороны толстой кишки не выявлено.

Поскольку источник кровотечения выявить не

удалось после проведенных исследований, было принято решение о выполнении пациенту видеокапсульной эндоскопии.

Видеокапсульная эндоскопия выполнялась при помощи капсулы Pillcam® (SB3, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel).

Критериями постановки диагноза энтеропатии, вызванной приёмом НПВП являются [33,38,39]:

- анамнез использования НПВП в течение предшествующего 1 месяца
- эндоскопические данные, включая язвы, эрозии, рубцовые изменения или стеноз просвета
- улучшение клинического течения и / или результатов эндоскопии после прекращения приема НПВП
- исключение другой этиологии, включая инфекцию, воспалительное заболевание кишечника или злокачественное новообразование

## Видеокапсульная эндоскопия

Время прохождения видеокапсулы по пищеводу – 5 сек (норма). Слизистая пищевода не изменена.

Слизистая оболочка желудка бледно-розовая. Толщина складок достаточная – 0,5-0,8 см. Сосудистый рисунок отсутствует. В просвете желудка незначительное количество жидкости, в теле небольшое количество слизи. Время эвакуации капсулы из желудка – 33 мин. (норма). Слизистая тела и антрального отдела желудка обычной окраски, патологических изменений не выявлено.

Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки бледно-розового цвета, умеренно блестящая, бахромчатая. В луковице двенадцатиперстной кишки слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая, блестящая, со слабо контурируемыми продольными складками, располагавшимися по задней стенке и малой кривизне. Складки извиты во всех отделах, рельеф их четко выражен. БДС скрыт в складках слизистой на медиальной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и в поле зрения объектива не попадает. В просвете двенадцатиперстной кишки отмечается небольшое количество золотистой желчи.

Слизистая оболочка тощей кишки бледно-розового цвета с четким сосудистым рисунком, определяющимся на всем протяжении, покрыта множеством ворсинок, придающим ей бархатный характер. В просвете кишки, определяется умеренное количество прозрачной, местами – слегка окрашенной желчью слизи. Отмечены небольшие эрозии, участки геморрагий, особенно на 1 ч 07 мин.

На протяжении всей подвздошной кишки можно заметить сосудистый рисунок с делением сосудов до второго и третьего порядка. С приближением к Баугиниевой заслонке на поверхности слизистой оболочки появляются сначала единичные, а затем множественные лимфоидные фолликулы. По ходу подвздошной кишки на слизистой оболочке видны единичные эрозии, местами наблюдаются геморрагии, как визуально, так при использовании программного индикатора крови Suspected Blood Indicator (SBI). В терминальных отделах подвздошной кишки на 3 ч 45 мин от начала исследования наблюдается неглубокая язва до 2 мм в диаметре, окружённая участками геморрагий.

В средних и дистальных отделах тощей кишки наблюдается множество булавовидно утолщённых ворсинок по типу лимфангиэктазии.

Переход видеокапсулы в толстую кишку произошёл на 5 час. 43 мин. с момента начала исследования (норма).

Просвет толстой кишки недоступен полноценному осмотру из-за наличия большого количества каловых масс в просвете толстой кишки.

**Заключение видеокапсульной эндоскопии:** энтеропатия тощей и подвздошной кишки с развитием эрозий и язвы, а также геморрагиями. Микрогеморрагии тонкой кишки. Лимфангиэктазия ворсинок тонкой кишки. Время продвижения видеокапсулы по желудку и тонкой кишке соответствует норме

Пациенту был выставлен **клинический диагноз:**

Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля, эрозии и язвы тонкой кишки, осложнённые кровотечением.

ИБС, атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения, функциональный класс II, постинфарктный кардиосклероз (2016), нарушение внутрисердечной проводимости: атриовентрикулярная блокада I степени. Недостаточность кровообращения I стадии

Анемия железodefицитная, средней степени тяжести, гипохромная, регенераторная, микроцитарная.

Для коррекции железodefицитной анемии больному было проведено переливание эритроцитарной массы и назначен тардиферон по 1 табл. в день, в течение месяца. После переливания эритроцитарной массы гемоглобин увеличился до 90 г/л.

Пациенту были даны следующие рекомендации: ребагит по 1 таблетке 3 раза/сут, альфа-нормикс по 200 мг (1 таб. или 10 мл суспензии) 4 раза в день, контроль скрытой крови в кале 1 раз в неделю.

Через 1 месяц после начала лечения состояние больного улучшилось. Отмечались следующие показатели крови (табл. 2).

Ферритин сыворотки увеличился до 27 нг/мл

## Литература

1. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза (подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой). *Атеротромбоз* 2009; 1 (2): 38-54.
2. Cryer B., Feldman M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal, anti-inflammatory drug-induced damage. *Archives Intern Med* 1992; 152: 1145-1155.
3. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.
4. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol.* 2013;48:689-97. doi: 10.1007/s00535-012-0648-2
5. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009;19:64-71. doi: 10.1007/s00535-008-2248-8.
6. Peters R, Mehta S., Fox K., Zhao F., Lewis B.S., Kopecky S.L., Diaz R., Commerford P.J., Valentin V., Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108 (14): 1682-1687.
7. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897-908.
8. Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen B.S., Aabye C., Hansen J.M. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case control study. *BMJ* 2006; 333: 726.
9. Rostom A., Wells G., Tugwell P., Welch V., Dube C., McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27: 2203-2214.
10. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., Cohen M., Lanos A., Schnitzer T.J., Shook T.L., Lapuerta P., Goldsmith M.A., Laine L., Scirica B.M., Murphy S.A., Cannon C.P. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917.
11. КОРНЕЕВА О.Н., ДРАПКИНА О.М. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов. *ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ*, 2, 2012, с.77-82.
12. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия). *ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ* 2, 2020, С.85-92.

13. Клинические рекомендации – Железододефицитная анемия – 2021-2022-2023 (09.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
14. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352(3):238-244. doi: 10.1056/NEJMoa042087.
15. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):235-242. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x.
16. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7571):726. doi: 10.1136/bmj.38947.697558.AE.
17. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-1115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008.
18. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(24):2051-2066. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.010.
19. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-1864. doi: 10.1093/eurheartj/ehr204.
20. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
21. IMS. Global Prescription Sales Information. Top 20 Global Products, 2010. ([http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-line%20Market%20Data/2010%20Top-line%20Market%20Data/Top\\_20\\_Global\\_Products.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-line%20Market%20Data/2010%20Top-line%20Market%20Data/Top_20_Global_Products.pdf)). Accessed 22 July, 2012.
22. Leighton JA, Goldstein J, Hirota W, et al. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:650-5.
23. Singh A, Baptista V, Stoicov C, et al. Evaluation of small bowel bleeding. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:119-24.
24. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1265-87 quiz 1288.
25. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126:643-53.
26. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1697-717.
27. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
28. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy*. 2003;35:576-84.
29. Ell C, Remke S, May A, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2002;34:685-9.
30. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1010-6.
31. Niikura R, Yamada A, Nagata N, et al. New predictive model of rebleeding during follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:752-60.
32. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S3.
33. Shin SJ, Nob CK, Lim SG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res*. 2017;15:446-55.
34. Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc*. 2012;45:138-44.
35. Beg S, Parra-Blanco A, Ragnnath K. Optimising the performance and interpretation of small bowel capsule endoscopy. *Frontline Gastroenterol*. 2018 Oct;9(4):300-308.
36. Nakajima F, Furumatsu Y, Yurugi T, Amari Y, Iida T, Fukui T, Kuramoto T. Investigation of small intestinal lesions in dialysis patients using capsule endoscopy. *Hemodial Int*. 2019 Jan;23(1):77-80.
37. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramirez MD. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Dec;110(12):835-836.
38. Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4861-4.
39. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:490-6.

## Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

### Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimntj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуются вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 ис-

точников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

**Редакция КТЖ**