

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 9

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Методические особенности гериатрического обследования пациентов с офтальмопатологией
- Синдром возрастной стопы в клинической практике
- Расстройства сознания в общей медицине: забытый синдром легкого оглушения (обнубиляция сознания). Клиника и организационно-правовое значение
- Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине
- Рабдомиомы сердца
- Медикаментозная коррекция хронических цереброваскулярных нарушений
- Возрастные особенности экспрессии рецепторов мелатонина в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией
- Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста

сентябрь 2021

том 32



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru



ОСТЕОПРОТЕКТОРЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



Состав: HDBA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 100 мг, витамин D₃ – 300 МЕ, витамин B₆ – 0,8 мг.

«Остео-Вит® D₃» – витамины нового поколения при недостатке солнца

- Восполняет недостаток витаминов D₃ и B₆, для лучшего усвоения и удержания кальция в костной ткани.
- Способствует укреплению костной ткани без риска гиперкальциемии (не содержит кальция).
- Обеспечивает поддержание иммунитета в периоды инфекционных эпидемий и при недостатке солнечного света.
- Ускоряет регенерацию костных тканей после переломов и других механических повреждений.

Состав: HDBA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 100 мг, цитрат кальция – 200 мг, витамин B₆ – 0,3 мг.

«Остеомед®» – инновационный препарат для сохранения красоты и молодости женщины

- Ускоряет рост волос и ногтей, делает их сильными и крепкими.
- Способствует сохранению здоровья зубов.
- Поддерживает гормональный баланс в организме.
- Минимизирован риск возникновения кальцинозов, инфаркта, инсульта и др. побочных заболеваний, характерных при применении высокодозированных препаратов кальция.

Состав: HDBA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 50 мг, цитрат кальция – 250 мг, витамин D₃ – 150 МЕ, витамин B₆ – 0,5 мг.

«Остеомед® Форте» – инновационный витаминно-минеральный комплекс, способствующий восстановлению и укреплению костной ткани

- Способствует регуляции кальциево-фосфорного обмена.
- Обладает анаболическим действием на соединительные ткани человека без риска гиперкальциемии.
- Подавляет разрушение костной ткани.
- Способствует безопасной нормализации гормонального фона, что необходимо для восстановления структуры костной ткани, повышения ее плотности.

www.secret-dolgolet.ru
www.osteomed.su

Телефон горячей линии: 8-800-200-58-98

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Редакционная коллегия и совет

Главный редактор

Денисов Игорь Николаевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Заместитель Главного редактора

Деягин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической физиологии,
профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский
центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Амлаев Карэн Робертович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной и межрегиональной деятельности, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, *Ставрополь, Россия*

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней ИПО, пульмонологии, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, *Самара, Россия*

Бургасова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН, *Москва, Россия*

Виклов Георгий Христович, кандидат медицинских наук, директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, *Москва, Россия*

Воробьева Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Герасименко Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, Проректор по научной работе и инновациям, заведующая кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации, РМАНПО МЗ РФ, *Москва, Россия*

Григорьев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии с инфекционными заболеваниями РНИМУ им. Н.И. Пирогова, *Москва, Россия*

Заплатников Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии, декан педиатрического факультета РМАНПО, *Москва, Россия*

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ортопедии для больных гемофилией НМИЦ гематологии Минздрава России, *Москва, Россия*

Ильницкий Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, *Москва, Россия*

Карпищенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии РУДН, *Москва, Россия*

Королева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой косметологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Корсунская Ирина Марковна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией ЦТП ФХФ РАН, *Москва, Россия*

Левин Адик Наумович, доктор медицинских наук, профессор, Таллиннская детская больница, *Таллинн, Эстония*

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, РМАНПО МЗ РФ, *Москва, Россия*

Лысенко Лидия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних и профессиональных болезней и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Марченкова Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, НМИЦ реабилитации и курортологии Минздрава России, *Москва, Россия*

Медведев Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Нигматов Рахматулла Нигматович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортодонтии и зубного протезирования, Ташкентский государственный стоматологический институт, *Ташкент, Узбекистан*

Поликарпочкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, главный врач Центра спортивной медицины «Барокко», *Пенза, Россия*

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, *Москва, Россия*

Потупчик Татьяна Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, *Красноярск, Россия*

Рехтина Ирина Германовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Гематологического научного центра МЗ РФ, *Москва, Россия*

Саркисян Нарине Гришаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, *Екатеринбург, Россия*

Селивёрстов Павел Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Солопова Антонина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, *Москва, Россия*

Струков Виллорий Иванович, заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО Минздрава России, *Пенза, Россия*

Сулима Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Трофимова Светлана Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии, *Санкт-Петербург, Россия*

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск; заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, *Красноярск, Россия*

Чилова Раиса Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Шестакова Марина Владимировна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор института диабета, Эндокринологический научный центр МЗ РФ, *Москва, Россия*

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, *Рязань, Россия*

Редакционный совет

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Яно Николай Николаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор центра неврологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Гизингер Оксана Анатольевна, доктор биологических наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии медицинского института РУДН, профессор кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз», *Москва, Россия*

Editorial Board

Chief Editor

Denisov Igor Nikolayevich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Chief Editor

Delyagin Vasily Mikhailovich, MD, Professor, Head, Department of Clinical Physiology, Professor, Department of Pediatrics and Public Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Editorial Staff

Amlaev Karen Robertovich, MD, Professor, Vice-Chancellor in International and Interregional Activities; Head, Department of Public Health and Healthcare, Medical Prevention and Informatics with Course of Advanced Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia

Borodulina Elena Aleksandrovna, MD, Professor, Head, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Burgasova Olga Aleksandrovna, MD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Vikulov Georgy Khristovich, Candidate of Medical Sciences, Director, Research Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow, Russia

Vorobyeva Olga Vladimirovna, MD, Professor, Faculty of Nervous Diseases of the Institute of Postgraduate Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gerasimenko Marina Yuryevna, MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Physical Therapy, Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Postgraduate Education of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Grigoryev Konstantin Ivanovich, MD, Professor, Faculty of Pediatrics with Infection Diseases of the Department of Supplementary Advanced Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Zaplatnikov Andrey Leonidovich, MD, Professor, Faculty of Pediatrics, Dean of Pediatrics Faculty of Postgraduate Education of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Zorenko Vladimir Yuryevich, MD, Professor, Head of the Department of Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Ilinskiy Andrey Nikolayevich, MD, Professor, Head of Faculty of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine of the Institution of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Karpishchenko Sergey Anatolyevich, MD, Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Kobalava Zhanna Davidovna, MD, Professor, Head of Faculty of Internal Diseases, Cardiology and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Korolkova Tatiana Nikolaevna, MD, Professor, Head, Department of Cosmetology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Korsunskaya Irina Markovna, MD, Professor, Head, Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Levin Adik Naumovich, Professor, MD, Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Levin Oleg Semenovich, MD, Professor, Head, Department of Neurology with Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Lysenko Lidia Vladimirovna, MD, Professor, Faculty of Internal and Occupational Diseases and Pulmonology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Marchenkova Larisa Aleksandrovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Medvedev Yuri Alekseevich, MD, Professor, Honored Doctor of Russia Head of Faculty of Nosocomial Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Nigmatov Rakhmatulla Nigmatovich, MD, Professor, Head of the Department of Orthodontics and Dental Prosthetics of the Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Polikarpochkin Alexander Nikolaevich, MD, Chief Physician BAROCOM Sports Medicine Center, Penza, Russia

Polyakov Andrey Pavlovich, MD, Associate Professor, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of Microsurgery Department, Moscow, Russia

Potupchik Tatiana Vitalyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Counseling with Course of Professional Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Rekhina Irina Germanovna, MD, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution Hematology Science Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Sarkisyan Narine Grishaevna, MD, associate professor of the department of therapeutic dentistry and propaedeutics of dental diseases of the Ural State Medical University. Head doctor of dental clinics LLC «Denta OS», Yekaterinburg, Russia

Seliverstov Pavel Vasilievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Faculty of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Solopova Antonina Grigoryevna, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Stenina Marina Borisovna, MD, Leading Researcher, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Strukov Villory Ivanovich, MD, Professor, Honored Worker of Science and Technology, Penza Institute of Postgraduate Medical Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Penza, Russia

Sulima Dmitry Leonidovich, MD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Trofimova Svetlana Vladislavovna, MD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; General Director, Predictive Medicine Clinic «Tree of Life», Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Tsukanov Vladislav Vladimirovich, MD, Professor, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Separate Division «Research Institute of Medical Problems of the North», Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation), Krasnoyarsk; Head, Clinical Department of Digestive System Diseases in Adults and Children, Krasnoyarsk, Russia

Chilova Raisa Alekseevna, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department One, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Shestakova Marina Vladimirovna, Associate member of the Russian Academy of Science, MD, Professor; Director of the Diabetics University of the Federal State Budgetary Institution of Endocrinology Science Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Yakushin Sergey Stepanovich, MD, Professor, Federal State Budgetary Institution of Higher Vocational Education «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University», Ryazan, Russia

Editorial Board

Ivashkin Vladimir Trofimovich, Academician of the Russian Academy of Science, MD, Professor, Head of Faculty of Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology n/a V.H. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State

Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Yahno Nikolay Nikolayevich, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of Neurology Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gizinger Oksana Anatolievna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Immunology and allergology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Professor of the Faculty of Internal Medicine, Reaviz Medical University, Moscow, Russia

Содержание

Юбилей		
Юбилей Игоря Николаевича Денисова	5	В.М. Делягин, Е.А. Балина Рабдомиомы сердца 45
Актуальная тема		
О.Л. Фабрикантов, Н.М. Агарков, Е.В. Попова и др. Методические особенности гериатрического обследования пациентов с офтальмопатологией	6	Л.С. Эверт, Т.В. Потупчик, С.С. Серен-оол и др. Астенический синдром у школьников Тывы: распространенность, возрастно-половые различия, принципы лечения 49
Лекция		
С.Г. Горелик, Е.С. Бутикова, Е.Н. Новикова и др. Синдром возрастной стопы в клинической практике	11	И.Н. Долгова, М.Р. Хыбыртова Медикаментозная коррекция хронических цереброваскулярных нарушений 57
Проблема		
Г.Н. Носачев, Е.А. Дубицкая, И.Г. Носачев Расстройства сознания в общей медицине: забытый синдром легкого оглушения (обнубления сознания). Клиника и организационно-правовое значение	15	Ю.Д. Костямин, Т.А. Твердохлеб, О.С. Налетова Метод фармакологической коррекции нарушения коронарного кровообращения при наличии миокардиального мостика коронарной артерии 60
С.В. Митьковский, Н.Ю. Пономарева, В.Г. Митьковский и др. Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине	21	Д.В. Дедов Остеопороз у пациентов различных возрастных групп: клинико-патогенетические аспекты и лечение с применением препаратов Остеомед, Остео-Вит D₃ и Остеомед Форте 64
Фармакология		
Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию	27	К.П. Кравченко, К.Л. Козлов, Д.С. Медведев и др. Возрастные особенности экспрессии рецепторов мелатонина в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией 68
А.Ю. Королев, Д.О. Костюченко Применение препарата Феназалгин при лечении лейкоплакии мочевого пузыря	34	Т.В. Павлова, И.И. Поваляева, Н.Б. Пилькевич и др. Гериатрические аспекты микроморфологии эритроцитов периферической крови у пациентов с сахарным диабетом 71
М.М. Хабибулина, М.Д. Шамилов Влияние терапии глицином и лизиноприлом на качество жизни молодых мужчин с андрогенодефицитом и артериальной гипертензией	38	А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменов Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста 76
Из практики		
Г.Ф. Проклова, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова и др. Токолитическая терапия гексопренилином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена <i>ADRB2</i>	42	А.В. Каплицкий Клинико-рентгенологические сопоставления пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями головного мозга 80
		Здравоохранение
		А.В. Алехина, М.В. Силюткина, А.В. Чернов и др. Скрининговое обследование пациентов старших возрастных групп на приеме у врача общей практики 83
		О.Н. Белоусова, О.А. Осипова, М.В. Чупаха и др. Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией 85

Решением Президиума ВАК журнал «Врач» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям 14.01.01 — Акушерство и гинекология, 14.01.02 — Эндокринология, 14.01.04 — Внутренние болезни, 14.01.05 — Кардиология, 14.01.08 — Педиатрия, 14.01.09 — Инфекционные болезни, 14.01.10 — Кожные и венерические болезни, 14.01.11 — Нервные болезни, 14.01.14 — Стоматология, 14.01.25 — Пульмонология, 14.01.28 — Гастроэнтерология, 14.01.30 — Геронтология и гериатрия, 14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология, 14.03.11 — Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал зарегистрирован
Министерством печати и информации РФ
Регистрационный номер 01110326 от 23.02.93
Выходит ежемесячно

Полное или частичное воспроизведение или размножение
материалов, опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения Издательского дома «Русский врач»
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи
За содержание рекламных материалов
редакция ответственности не несет



Издатель: Издательский дом «Русский врач»
Генеральный директор Г. Зольникова

НОМЕР ПОДГОТОВЛЕН ИД «Русский врач»:

Директор по маркетингу и рекламе Н. Данилова
Выпускающий редактор В. Ионникова
Редактор Л. Чучверя
Верстка Р. Саргсян

Дата выхода в свет 28.09.2021
Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м²
Печать офсетная. Печ.л. 11. Цена свободная
Тираж 14 000. Заказ 106.
Отпечатано в ИП «Пушкарев С.В.»
127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

E-mail:

redvrach@rusvrach.ru
podpiska@rusvrach.ru

Редакция:

(499) 959-63-18, доб. 300

Отдел рекламы:

8 (915) 313-32-22

Отдел подписки:

(499) 959-63-18, доб. 200

Web-site:

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

Адрес Издателя и редакции для корреспонденции:

109559, Москва, ул. Маршала Кожедуба, д. 14

Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» П3011

Contents

Anniversary	
Anniversary of Igor Nikolaevich Denisov	5
Topical Subject	
O. Fabrikantov, N. Agarkov, E. Popova et al. Methodological features of examination of geriatric patients with ophthalmic pathology	6
Lecture	
S. Gorelik, E. Butikova, E. Novikova et al. Age-related foot syndrome in clinical practice	11
Problem	
G. Nosachev, E. Dubitskaya, I. Nosachev Disorders of consciousness in general medicine: the forgotten syndrome of a clouding of consciousness (obnubilation). Clinical presentations and organizational and legal significance	15
S. Mitkovsky, N. Ponomareva, V. Mitkovsky et al. Pharmacogenetic technologies as part of a personalized approach for back pain	21
Pharmacology	
Yu. Uspenskiy, Yu. Fominykh, K. Nadzhafova et al. Using an ursodeoxycholic acid with mebeverine in patients with cholelithiasis after cholecystectomy	27
A. Korolev, D. Kostyuchenko The use of Phenazolin in the treatment of bladder leukoplakia	34
M. Khabibulina, M. Shamilov The impact of glycine and lisinopril therapy on quality of life in young males with androgen deficiency and hypertension	38
From Practice	
G. Proklova, R. Chilova, E. Sokova et al. Tocolytic therapy with hexoprenaline in pregnant women at risk for premature birth. The impact of <i>ADRB2</i> gene polymorphism on tocolysis	42
V. Delyagin, E. Balina Cardiac rhabdomyomas	45
L. Evert, T. Potupchik, S. Seren-ool et al. Asthenic syndrome in Tuvian schoolchildren: prevalence, age and gender differences, principles of treatment	49
I. Dolgova, M. Khybyrtova Drug correction of chronic cerebrovascular disorders	57
Yu. Kostyamin, T. Tverdokhlebo, O. Naletova A method for pharmacological correction of coronary circulatory disorders in the presence of the myocardial bridge in the coronary artery	60
D. Dedov Osteoporosis in patients of different age groups: clinical and pathogenetic aspects and treatment with the use of Osteomed, Osteo-Vit D₃ and Osteomed Forte drugs	64
K. Kravchenko, K. Kozlov, D. Medvedev et al. Age-related features of melatonin receptor expression in the cardiomyocytes of patients with dilated cardiomyopathy	68
T. Pavlova, I. Povalyaeva, N. Pilkevich et al. Geriatric aspects of peripheral blood erythrocyte micromorphology in patients with diabetes mellitus	71
A. Shapovalova, V. Polyakova, T. Kleimenova Expression of signaling molecules (p53, collagen type II, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometry in women of different ages	76
A. Kaplitsky Clinical and radiological comparisons of patients with HIV-related brain diseases	80
Health Care Service	
A. Alekhina, M. Silyutina, A. Chernov et al. Screening examination of patients of older age groups at a general practitioner's appointment	83
O. Belousova, O. Osipova, M. Chupakha et al. The cognitive domain of individual viability in elderly patients with hypertension	85

The journal «Vrach» is included by the Decision of the Presidium of the Higher Attestation Committee in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals that should publish the basic scientific results of dissertations for academic degrees of Doctor of Sciences and Candidate of Sciences in specialties 14.01.01 – Obstetrics and gynecology, 14.01.02 – Endocrinology, 14.01.04 – Internal medicine, 14.01.05 – Cardiology, 14.01.08 – Pediatrics, 14.01.09 – Infectious diseases, 14.01.10 – Skin and venereal diseases, 14.01.11 – Neurology, 14.01.14 – Stomatology, 14.01.25 – Pulmonology, 14.01.28 – Gastroenterology, 14.01.30 – Gerontology and geriatrics, 14.03.06 – Pharmacology, clinical pharmacology, 14.03.11 – Rehabilitation medicine, sports medicine, physiotherapy exercises, balneology and physiotherapy


The journal is included in the Russian Science Citation Index

The journal was registered by the Ministry of Press and Information of the Russian Federation on February 23, 1993 under No. 0110326. This is a monthly journal.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is permitted only with the written permission of the Russkiy Vrach Publishing House.

The Editorial Board has no way of returning manuscripts.

The Editorial Board is not responsible for the contents of advertising materials.

 Publisher: Russkiy Vrach Publishing House
Director General: G. Zolnikova

THE ISSUE HAS BEEN PREPARED BY:

Marketing and Advertising Director: N. Danilova
Commissioning Editor: V. Ikonnikova
Editor: L. Chuchvera
Maker-up: R. Sargsyan

Date of publication 28.09.2021
Format, 60x90/8. Coated paper, 80 g/m²
Offset printing. 11 sheets. Open price.
A run of 14,000 copies. Order 106.
Printed in the IE «Pushkarev S.V.»
39, Dmitrovskoe Sh., Build. 1, Moscow 127550

E-mail: redvrach@rusvrach.ru
podpiska@rusvrach.ru

Editorial Office: (499) 959-63-18

Advertising Department: 8 (915) 313-32-22

Subscription Department: (499) 959-63-18

Web-site: www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

Publisher and Editorial Office address for correspondence:
14, Marshal Kozhedub St., Moscow 109559

Podpisniye izdaniya index: П3011

Юбилей Игоря Николаевича Денисова

3 сентября 2021 г. исполнилось 80 лет выдающемуся российскому ученому, государственному деятелю и врачу, академику Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору Игорю Николаевичу Денисову.

И.Н. Денисов родился 3 сентября 1941 г. в городе Свободный Хабаровского края. В 1964 г. окончил Куйбышевский медицинский институт по специальности «хирургия». Диссертационные работы И.Н. Денисова (кандидатская – в 1970 г., докторская – в 1982 г.) были посвящены исследованиям в области прямой трансфузии крови, лечению раневой инфекции, биостимуляции органов при хирургических операциях.

Высокие организаторские способности и профессиональные знания были оценены и в 1987 г. И.Н. Денисов назначен начальником Главного управления учебных заведений Министерства здравоохранения СССР. Проработав на этом ответственном посту больше 10 лет, стал заместителем министра, затем – первым заместителем министра и министром здравоохранения СССР.

В 1991–2004 гг. И.Н. Денисов был проректором ММА им. И.М. Сеченова, в 2004–2011 гг. – первым проректором ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, с 2011 г. по настоящее время – советником при ректорате ГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

В 1994 г. И.Н. Денисову присвоено ученое звание член-корреспондента РАМН, в 2000 г. – академика РАМН, с 2013 г. – академика РАН.

И.Н. Денисов – основоположник и модератор семейной медицины в Российской Федерации. В 1992 г. И.Н. Денисов организовал первую в России кафедру семейной медицины. Под руководством И.Н. Денисова на кафедре разработаны и внедрены дистанционное образование для врачей с использованием телекоммуникационных технологий и интернета, система накопительных кредитов в непрерывном медицинском образовании, кредитно-модульная организация учебного процесса.

Под руководством академика И.Н. Денисова подготовлены 15 докторских и более 20 кандидатских диссертаций.

И.Н. Денисов является автором более 600 печатных работ, в том числе 19 монографий и книг, клинических



руководств, клинических рекомендаций, 9 авторских свидетельств на изобретения и патенты. Он является соавтором и редактором Руководства по клиническому обследованию больного, Клинических рекомендаций для практикующих врачей, Справочника-путеводителя практикующего врача, Общей врачебной практики (семейная медицина) и др.

Академик И.Н. Денисов – главный редактор журналов «Врач», «Вестник семейной медицины», председатель редсовета журналов «Справочник врача общей практики», «Земский врач», «Российский семейный врач», член редсовета журнала Белорусского государственного медицинского университета, член редколлегий журналов «История медицины», «Проблемы социальной гигиены», «Медицинская сестра».

И.Н. Денисов является членом координационного Совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Академик И.Н. Денисов – главный внештатный специалист общей врачебной практики (семейный врач), председатель профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)» Минздрава России, член центральной аттестационной комиссии Минздрава России, член Совета Национальной медицинской палаты, член Совета Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ», член Ассоциации медицинских обществ по качеству, член Консультационного совета РЖД, член Всемирной ассоциации врачей общей практики.

И.Н. Денисов награжден орденом Трудового Красного Знамени, орденом Дружбы, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством», является дважды лауреатом премии Правительства РФ в области образования, лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники, удостоен медали «За взаимодействие с ФСБ», нагрудного знака «Отличник здравоохранения».

Коллеги, друзья и ученики искренне поздравляют Игоря Николаевича Денисова с юбилеем.

Желают ему крепкого здоровья, оптимизма и новых побед на благо отечественного здравоохранения.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-01>

Методические особенности гериатрического обследования пациентов с офтальмопатологией

О.Л. Фабрикантов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н.М. Агарков^{2,3}, доктор медицинских наук, профессор,
Е.В. Попова²,
М.М. Яблоков²

¹Тамбовский филиал Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбов

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

³Юго-Западный государственный университет, Курск

E-mail: vitalaxen@mail.ru

Демографическая структура многих стран характеризуется постоянным увеличением доли людей пожилого и старческого возраста с офтальмологической патологией – глаукомой, катарактой и возрастной макулярной дегенерацией, приводящей к зрительному дефициту. Зрительный дефицит в свою очередь способствует формированию таких гериатрических синдромов как синдром падений, синдром нарушений когнитивных функций, повышает риск падений и снижает возрастную жизнеспособность, качество жизни пациентов. В настоящем исследовании обоснована актуальность изучения названных гериатрических синдромов и приведены валидные опросники и шкалы для выявления составляющих гериатрического статуса. Применение данных методик оценки гериатрического обследования пациентов с офтальмопатологией позволит своевременно выявлять дефицитные состояния и осуществлять их коррекцию.

Ключевые слова: гериатрия, гериатрические синдромы, глаукома, катаракта, возрастная макулярная дегенерация.

Для цитирования: Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Попова Е.В. и др. Методические особенности гериатрического обследования пациентов с офтальмопатологией. *Врач.* 2021; 32 (9): 6–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-01>

Продолжающееся увеличение населения пожилого и старческого возраста в разных государствах на фоне повышения средней продолжительности жизни сопровождается ростом различной офтальмологической патологии, прежде всего, социальнозначимых заболеваний органов зрения — глаукомы, катаракты и возрастной макулярной дегенерации (ВМД), являющихся возраст-ассоциированными патологиями [1–4]. Поэтому приоритетной проблемой различных индустриальных и развивающихся стран, во многом детерминирующих здоровье

населения, прежде всего старших возрастных групп, в настоящее время являются социальнозначимые заболевания глаз. К социальнозначимым заболеваниям глаз большинство современных исследователей относят ВМД, глаукому и катаракту. Медико-социальное значение данных заболеваний определяется тем, что они имеют высокую распространенность и выступают ведущими причинами частичной потери зрения и полной слепоты, приводящей к существенному снижению качества жизни, социальной дезадаптации, длительному лечению и выраженной зависимости от помощи со стороны родственников [5–8].

Исследователями сообщается о высокой распространенности в разных странах ведущей социальнозначимой патологии глаз — катаракте. Катаракта является наиболее частой причиной устранимой слепоты в мире, удельный вес которой составляет 47% общего числа случаев офтальмологической патологии.

Ведущей причиной потери зрения у людей пожилого возраста в современных условиях выступает ВМД, которая в индустриальных странах занимает 3-е место в структуре болезней глаз стареющего населения после катаракты и глаукомы. ВМД является важной медико-социальной проблемой, поскольку 30–50 млн человек на земном шаре страдают ВМД преимущественно неэкссудативной формы.

Глаукома выступает ведущей причиной необратимой слепоты во многих странах мира [9–13]. В настоящее время в мире насчитывается около 10 млн человек, слепота у которых наступила вследствие развития глаукомы. В различных странах глаукома занимает либо 1-е, либо 2-е место после катаракты среди причин полной потери зрения [14]. Согласно прогнозируемым расчетам ООН, к 2030 г. в мире число больных глаукомой составит 210 млн, и еще столько же человек не будет знать о наличии у них данного заболевания [15].

Формирование гериатрических синдромов у пациентов с офтальмологическими заболеваниями требует проведения всестороннего не только офтальмологического обследования, направленного на выявление зрительного дефицита, но и гериатрического обследования данных пациентов с целью диагностики дефицитных состояний, ассоциированных с катарактой, глаукомой и ВМД.

Оценка зрительного дефицита иногда вызывает затруднения из-за того, что некоторые офтальмологические кабинеты не имеют должной длины (6 м) и это снижает результативность исследования зрительного дефицита у гериатрических пациентов. Поэтому в таких ситуациях нами применяется и рекомендуется для других пациентов при оценке зрительного дефицита использовать Опросник для оценки зрения у пожилых людей, состоящий из 2 вопросов, на которые необходимо ответить, выбрав из прилагаемого перечня подходящие ответы:

1. Трудно ли Вам из-за плохого зрения (даже в очках, если Вы ими пользуетесь):

- принимать пищу;
- узнавать Ваши лекарства и читать этикетки;
- одеваться и не пропускать петельки на застежках и пуговицах;
- причесываться, бриться и умываться;
- пересчитывать деньги;
- узнавать людей на другой стороне улицы или близости;
- не наткаться на вещи, когда Вы ходите по улице;
- находить дорогу домой, когда Вы идете из магазина или из почты;
- читать обычный газетный шрифт.

2. Отметьте, пожалуйста, какие приспособления для улучшения зрения Вы используете:

- очки;
- контактные линзы;
- увеличительное стекло или лупа;
- карманный фонарик;
- специальные книги с крупным шрифтом;
- трафареты для слабовидящих.

Опросник для оценки зрения позволяет установить качественный (а не количественный) зрительный дефицит и связанную с последним зависимость офтальмологического пациента от окружающих в решении тех или иных бытовых задач. Наличие проблем со зрением определяется при сумме 2 балла, 0 баллов — хорошее зрение.

Наличие зрительного дефицита у офтальмологических больных затрудняет выполнение не только тех или иных функций в быту, но и повышает социальную изоляцию и сенсорную депривацию, так как глаз является ведущим источником получения различной информации об окружающем мире. Снижение же поступления информации у больных, страдающих различными формами катаракты, глаукомы и ВМД, приводит к уменьшению ее поступления в головной мозг (центральную нервную систему) и способствует наряду с другими патологическими механизмами развитию когнитивного дефицита, который необходимо также выявлять у больных с заболеваниями органа зрения для последующей коррекции таргетными мероприятиями и средствами. Из-за ограниченности времени, отводимого на прием офтальмологического пациента, нами при гериатрическом обследовании для скрининга когнитивного дефицита используется тест Mini-Cog (см. таблицу).

В специальных научных исследованиях при изучении когнитивной функции у офтальмологических пациентов для выявления названного гериатрического синдрома применяется шкала Mini-Mental-State-Examination. Выраженность когнитивных нарушений оценивается по следующим позициям:

- ориентация во времени (название времени суток, времени года и т.д.) — до 5 баллов;
- ориентация в пространстве (название места нахождения, улица, дом и др.) — до 5 баллов;
- концентрация внимания и счет (вычитание или сложение цифр 5 раз) — до 5 баллов;
- память (вспомнить ранее запомненные слова) — до 3 баллов;
- название предметов (назвать два предмета) — до 3 баллов;
- повторение слов (повторение произнесенных врачом слов) — до 1 балла;
- последовательность действий (повторение заданных врачом действий) — до 3 баллов;
- чтение (прочтение предложенного текста) — до 2 баллов;
- написание (написание на бумаге определенного предложения) — до 2 баллов;
- перерисовывание образца (перерисовывание рисунка) — до 1 балла.

В зависимости от количества набранных офтальмологическим пациентом баллов когнитивные нарушения классифицируются на:

- тяжелые — от 0 до 9 баллов;
- умеренные — от 10 до 20 баллов;

Тест Mini-Cog Mini-Cog Test		
Шаг	Действия	Баллы
1	Скажите пациенту: «Слушайте меня внимательно. Сейчас я назову 3 слова, а Вам нужно будет повторить их за мной и запомнить. Позже я у Вас их спрошу». Четко произнесите 3 слова: ключ, лимон, флаг. Если пациент не повторил всех 3 слов, повторите слова еще раз. Если пациент не может повторить всех 3 слов после 3 попыток, перейдите к Шагу 2.	Не начисляются
2	Скажите пациенту: «Далее я хочу, чтобы вы нарисовали круглые часы. Расставьте все цифры, которые должны быть на циферблате». После завершения попросите пациента настроить часы так, чтобы они показывали время 11 ч 10 мин	Правильно нарисованные часы — 2 балла: правильно нарисованные часы содержат все необходимые цифры в правильной последовательности без дублирования. Цифры 12, 3, 6, 9 расположены в соответствующих местах. Стрелки указывают на цифры 11 и 2 (11:10). Длина стрелок не учитывается. Неспособность правильно нарисовать часы или отказ = 0 баллов
3	Попросите пациента вспомнить 3 слова из Шага 1	За каждое воспроизведенное слово в Шаге 3 пациент получает по 1 баллу. Если не вспомнил ни 1 слова — 0 баллов

- легкие — от 21 до 24 баллов;
- отсутствие нарушений от 25 до 33 баллов.

Однако зрительный дефицит способствует не только формированию когнитивных нарушений, но и синдрому мальнутриции, диагностика которого важна для пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Зрительный дефицит, обусловленный глаукомой, катарактой и ВМД, и особенно выраженное снижение остроты зрения являются факторами риска других гериатрических синдромов, таких как синдром падений и риск падений. В связи с этим для оценки риска падений у пациентов проводится его определение по шкале Морсе, предусматривающей ответы на 6 вопросов:

- 1-й вопрос. Были ли падения за последние 3 месяца? (нет — 0 баллов, да — 25 баллов).
- 2-й вопрос. Наличие сопутствующих заболеваний по данным опроса или анализа медицинской документации? (нет — 0 баллов, да — 15 баллов).
- 3-й вопрос. Ходите самостоятельно или нет? (нет — 0 баллов, использую костыли, трость, ходунки — 15 баллов, опираясь для поддержки на стены или мебель — 30 баллов).
- 4-й вопрос. Принимаете ли гепарин, фраксипарин? (нет — 0 баллов, да — 20 баллов).
- 5-й вопрос. Как вы ходите? (свободно — 0 баллов, с нарушением походки — 10 баллов, плохо хожу — 20 баллов).
- 6-й вопрос. Знаете ли свою способность передвигаться? (да — 0 баллов, не знаю или забываю — 15 баллов).

Оценка шкалы Морсе проводится так:

- 0–24 балла — отсутствие риска падений;
- 25–50 баллов — низкий риск падений;
- ≥51 баллов — высокий риск возникновения падений.

Применение данной шкалы при гериатрическом обследовании позволит выявлять потенциальных пациентов с офтальмологическими заболеваниями и с риском падения, а в дальнейшем, осуществляя упреждающие мероприятия, снизить их вероятность.

Из-за наличия выраженного зрительного дефицита у большей части пациентов с офтальмологическими заболеваниями высокую распространенность имеет синдром падений, который необходимо выявлять по данным опроса пациентов или по медицинской документации — медицинская карта амбулаторного больного, выписка из медицинской карты стационарного больного. Высокая частота синдрома падений среди офтальмологических пациентов указывает на необходимость коррекции зрительного дефицита, которая, как свидетельствует наш опыт, у многих больных не осуществляется и ошибочно считается второстепенной. Кроме того, наличие синдрома падений у офтальмологических пациентов позволит определить потребность медико-социальных служб в необходимой им помо-

щи и степень зависимости от окружающих по тем или иным видам деятельности.

Наличие зрительного дефицита, вызванного глаукомой, катарактой или ВМД, значительно снижает функциональную активность и возрастную жизнеспособность пациентов.

В связи с этим нами у пациентов с заболеваниями органа зрения проводится изучение возрастной жизнеспособности по шкале устойчивости Коннор–Девидсона (Connor–Davidson-25 — CD-RISC-25).

CD-RISC-25 представляет собой тест, измеряющий устойчивость, то есть насколько хорошо человек способен восстановиться после стрессов, событий, трагедий или травмы.

Устойчивость дает нам способность преуспевать перед неблагоприятной обстановкой. Те, у кого выше устойчивость, способны справиться с жизненными травмами.

CD-RISC-25 измеряет несколько компонентов устойчивости:

1. Способность адаптироваться к изменениям.
2. Способность справиться с тем, что порождают изменения.
3. Способность справиться со стрессом.
4. Способность сохранить концентрацию и четкость мышления.
5. Способность не лишиться мужества перед лицом неудачи.
6. Способность справиться с такими неприятными ощущениями, как гнев, боль или печаль.

Существуют 3 версии теста, все они основаны на оригинальном тесте. Оригинальный тест содержит 25 вопросов. Пациенту с патологией глаз необходимо дать ответ хотя бы на 19 из них, чтобы тест имел силу.

CD-RISC-25 представляет собой самоуправляемую шкалу, демонстрирующую хорошие психометрические свойства. Вопросы CD-RISC-25 включают в себя следующие 25 элементов:

1. Я способен адаптироваться к происходящим изменениям.
2. У меня близкие и надежные отношения с другими.
3. Иногда мне помогает судьба или Бог.
4. Я могу справиться со всем, что мне встречается на пути.
5. Прошлые успехи придают мне уверенность.
6. Я пытаюсь увидеть смешную сторону вещей, когда сталкиваюсь с проблемами.
7. То, что я справляюсь со стрессом, может сделать меня сильнее.
8. Я обычно восстанавливаюсь после болезней, ран или других лишений.
9. Я считаю, то большинство событий происходит не без причины.
10. Я стараюсь приложить все усилия, вне зависимости от ситуации.

11. Я верю, что могу достичь своих целей, несмотря на препятствия.
12. Я не сдаюсь даже в безнадежных ситуациях.
13. Во времена стресса я знаю, где найти помощь.
14. Под давлением я сохраняю концентрацию и четкость мыслей.
15. Я предпочитаю руководить при решении проблем.
16. Меня не просто лишит воли неудачами.
17. Я рассматриваю себя как сильную личность, способную справиться с вызовами и сложностями жизни.
18. Я принимаю непопулярные или сложные решения.
19. Я могу справиться с такими неприятными или болезненными ощущениями, как печаль, страх и гнев.
20. Я должен действовать интуитивно.
21. У меня сильное чувство цели в жизни.
22. Я чувствую, что контролирую ситуацию.
23. Мне нравятся вызовы.
24. Я работаю для достижения целей.
25. Я горжусь своими достижениями.

Как работает набор баллов? Каждый элемент шкалы оценивается по 5-бальной системе, где 0 означает «никогда», 1 — «изредка», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «почти всегда».

Результирующий возможный балл может быть в диапазоне от 0 до 100. Более высокая сумма баллов являются индикатором более высокой устойчивости.

У пациентов с офтальмологическими заболеваниями, являющимися возраст-ассоциированными, наряду с изучением гериатрического статуса важно осуществлять оценку качества жизни с последующим анализом взаимосвязи этих характеристик. Для оценки качества жизни больных с катарактой, глаукомой, ВМД и другой патологией органа зрения нами рекомендуется и используется специальный опросник (шкала) — National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25), который, в отличие от опросника SF-36, не выявляющего особенности снижения качества жизни из-за проблем со зрением, показал свою эффективность. Шкала NEI-VFQ-25 состоит из 12 позиций, по каждой из которых пациент может набрать от 0 до 100 баллов, субъективно оценивая той или иной показатель. В итоге максимальная сумма баллов на шкале NEI-VFQ-25 может достигать 1200 баллов. В процессе обследования пациенту предлагается указать количество баллов от 0 до 100 баллов по следующим показателям (т.е. как он сам их оценивает): зрение вблизи, зрение вдаль, периферическое зрение, цветоощущение, наличие болевых ощущений, общая оценка зрения, функционирование в обществе, зависимость от посторонних, проблема передвижения, психическое самочувствие (травма, депрессия), эмоциональные ограничения, общее состояние здоровья.

Данная специфическая шкала оценки качества жизни у людей с патологией органа зрения позволяет оценить как интегральный уровень качества жизни, так и ее составляющие, а также специфические изменения в жизни пациента с офтальмологической патологией, обусловленные именно зрительным дефицитом, а не общесоматическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие катаракты, глаукомы и ВМД сопровождается выраженным зрительным дефицитом, который часто является пожизненным, что существенно снижает не только функциональную активность пациентов, но и способствует формированию гериатрических синдромов. Наиболее распространенными гериатрическими синдромами у офтальмологических пациентов, как показывают наши исследования, являются синдром зрительного дефицита, риска падений, нарушения когнитивных способностей, а также снижение возрастной жизнеспособности.

Учитывая специфику гериатрического статуса пациентов с офтальмопатологией, нами обоснованы методические особенности гериатрического обследования данных пациентов, что позволяет своевременно выявлять дефицитарные состояния и осуществлять их коррекцию.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В. Псевдоэкзофиолитивная глаукома и простая первичная открытоугольная глаукома: найти 10 отличий. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5 (4): 45–50 [Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Kuroedov A.V. Pseudoexfoliative glaucoma vs primary open angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2012; 5 (4): 45–50 (in Russ.)].
2. Cheung N., Teo K., Zhao W. et al. Prevalence and associations of retinal emboli with ethnicity, stroke, and renal disease in a multiethnic Asian population: The Singapore Epidemiology of Eye Disease Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135 (10): 1023–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.2972>
3. Haddad M.F., Bakkar M.M., Abdo N. Public awareness of common eye diseases in Jordan. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17 (1): 177. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0575-3>
4. Kamga H., McCusker J., Yafee M. et al. Self-care tools to treat depressive symptoms in patients with age-related eye disease: a randomized controlled clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 45 (4): 371–8. <https://doi.org/10.1111/ceo.12890>
5. Al-Bahlal A., Khandekar R., Al Rubaie K. et al. Changing epidemiology of neovascular glaucoma from 2002 to 2012 at King Khaled Eye Specialist Hospital, Saudi Arabia. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65 (10): 969–73. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_33_17
6. Congdon N., Vingerling J.R., Klein B.E. et al. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122 (4): 487–94. <https://doi.org/10.1001/archoph.122.4.487>
7. Daien V., Le Pape A., Heve D. et al. Incidence, risk factors, and impact of age on retinal detachment after cataract surgery in France: A National Population Study. *Ophthalmology*. 2015; 122 (11): 2179–85. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.014>

8. Lewallen M., Xie T. Cell-based therapies for retinal degenerative diseases: a thousand strategies. *J Glaucoma*. 2013; 22 (Suppl. 5): S42–5. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e3182934b45>

9. Байрамлы А.Н. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки глаза. *Academy*. 2018; 8: 57–62 [Bayramly A.N. Age-related macular degeneration of the retina. *Academy*. 2018; 8: 57–62 (in Russ.)].

10. Ермилов В.В., Нестерова А.А., Махонина О.В. Патологические корреляции между болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией. *Вестник медицинских технологий*. 2013; 1: 83 [Ermilov V.V., Nesterova A.A., Makhonina O.V. Pathological correlations between the Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. *Vestnik meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; 1: 83 (in Russ.)].

11. Слепова О.С., Еремеева Е.А., Рябина М.В. и др. Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (3): 245–52 [Slepova O.S., Eremeeva E.A., Ryabina M.V. et al. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum: early biomarkers of age-related macular degeneration. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (3): 245–52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-245-252>

12. Wostyn P., De Groot V., Van Dam D. et al. The glymphatic hypothesis of glaucoma: a unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 5123148. <https://doi.org/10.1155/2017/5123148>

13. Levkovitch-Verbin H., Goldshtein I., Chodick G. et al. The Maccabi Glaucoma Study: prevalence and incidence of glaucoma in a large Israeli health maintenance organization. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (2): 402–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.04.026>

14. Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В. и др. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глауком. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18 (2): 613–21 [Markelova E.V., Khokhlova A.S., Kirienko A.V. et al. The immunopathogenesis and differential markers of primary open angle glaucoma and primary angleclosure glaucoma. *Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2016; 18 (2): 613–21 (in Russ.)].

15. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидантной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020; 6 (1): 118–25 [Konyaev DA. Interrelation of interleukin profile and the blood oxidant system in elderly patients with latestage agerelated macular degeneration. *Research Results in Biomedicine*. 2020; 6 (1): 118–25 (in Russ.)]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10. URL: <http://rrmedicine.ru/journal/annotation/1967/>

METHODOLOGICAL FEATURES OF EXAMINATION OF GERIATRIC PATIENTS WITH OPHTHALMIC PATHOLOGY

Professor O. Fabrikantov¹, MD; Professor N. Agarkov^{2,3}, MD; E. Popova²; M. Yablokov²

¹Tambov Branch, National Medical Research Center, Acad. S.N. Fyodorov «Eye Microsurgery» Interdisciplinary Scientific and Technical Complex, Ministry of Health of Russia, Tambov

²Belgorod State National Research University

³Southwest State University, Kursk

The demographic structure of many countries is characterized by a steady increase in the proportion of elderly and senile people whose common pathologies are glaucoma, cataracts, and age-related macular degeneration, which lead to visual deficit. The latter in turn contributes to the development of geriatric syndromes, such as falls, cognitive impairment, increases the risk of falls, and reduces age-related viability and quality of life in patients. This investigation substantiates the relevance of studying the above geriatric syndromes and provides valid questionnaires and scales to identify the components of the geriatric status. The use of these methods for assessing an examination of geriatric patients with ophthalmic pathology will be able to timely detect deficiencies and to make their correction.

Key words: geriatrics, geriatric syndromes, glaucoma, cataracts, age-related macular degeneration.

For citation: Fabrikantov O., Agarkov N., Popova E. et al. Methodological features of examination of geriatric patients with ophthalmic pathology. *Vrach*. 2021; 32 (9): 6–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-01>

28-АЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФОРУМ-ВЫСТАВКА

аптека

2021

В ЦЕНТРЕ ИННОВАЦИЙ

- СВЫШЕ 10 СТРАН-УЧАСТНИЦ
- СВЫШЕ 40 ВЕДУЩИХ СПИКЕРОВ ОТРАСЛИ
- СВЫШЕ 100 КОМПАНИЙ-ЭКСПОНЕНТОВ
- ЖИВОЕ ОБЩЕНИЕ С ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ, АССОЦИАЦИЙ И БИЗНЕСА
- СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ С НАЧИСЛЕНИЕМ 36 БАЛЛОВ ЗЕТ
- ВЫГОДНОЕ И УДОБНОЕ РАЗМЕЩЕНИЕ ПОСЕТИТЕЛЕЙ ОТ ОТЕЛЕЙ-ПАРТНЕРОВ
- ЦЕННЫЕ КОНТАКТЫ И ЯРКИЕ ВПЕЧАТЛЕНИЯ

АРТЕКАЕХРО.RU

24-26 НОЯБРЯ 2021

МОСКВА • ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР «СКОЛКОВО» • АМАЛЬТЕЯ ХОЛЛ

Организатор:

При поддержке:

7 (495) 59-520-01/2
п.о. аптека.ехро@pharmexpo.ru

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-02>

Синдром возрастной стопы в клинической практике

С.Г. Горелик¹, доктор медицинских наук, доцент,
Е.С. Бутикова²,
Е.Н. Новикова³,

А.С. Рукавишников⁴, кандидат медицинских наук

¹Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России, Москва

²ООО «Медицинский центр Ривьера», Белгород

³12 консультативно-диагностический центр Минобороны России, Москва

⁴Тосненская клиническая межрайонная больница, Ленинградская область, Тосно

E-mail: longtermcare.fmba@gmail.com

Синдром возрастной стопы – это региональный синдром, который проявляется нарушением биологических, функциональных, социальных, эстетических и прочих функций стопы вследствие возраст-ассоциированных заболеваний и (или) возрастных изменений тканей. В статье приводится патогенез развития, изменения костно-суставного аппарата стопы при данном синдроме, а также базисная профилактическая и лечебно-реабилитационная программа синдрома возрастной стопы.

Ключевые слова: гериатрия, возрастные изменения костей, возрастные изменения суставов, синдром возрастной стопы, профилактика.

Для цитирования: Горелик С.Г., Бутикова Е.С., Новикова Е.Н. и др. Синдром возрастной стопы в клинической практике. Врач. 2021; 32 (9): 11–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-02>

Современные подходы к сопровождению людей старших возрастных групп основаны на максимально долговременном поддержании функционального статуса за счет увеличения индивидуальной жизнеспособности и нивелирования гериатрических синдромов, что, в конечном итоге, влияет на возрастную жизнеспособность, улучшает качество жизни и независимость от посторонней помощи. Концепция гериатрических синдромов претерпевает трансформацию, постоянно описываются новые гериатрические синдромы. В последнее время стали выделять группу так называемых локальных или регионарных гериатрических синдромов, которые характеризуются комплексом инволютивных и патологических изменений отдельных анатомических регионов, например, кисти, глаза и других [4]. К таким новым гериатрическим синдромам относится синдром возрастной стопы [8].

Синдром возрастной стопы – это региональный синдром, который проявляется нарушением биологических, функциональных, социальных, эстетических

и прочих функций стопы вследствие возраст-ассоциированных заболеваний и (или) возрастных изменений тканей [4].

Возрастная стопа встречается более чем у 60% людей в возрасте старше 40 лет. При этом возрастные изменения стопы имеют не только важное эстетическое значение, но и могут приводить к ряду неблагоприятных возраст-ассоциированных последствий, например, нарушению походки, двигательной активности и падениям [3, 4].

Уникальный с позиции сложности аппарат связок, сухожилий и мышц формирует стопу, которая несет значительные нагрузки и обеспечивает безопасное функционирование всех вышележащих отделов тела человека. Анатомическое строение и физиологические свойства тканей стопы формируют так называемое биомеханическое совершенство стопы и обеспечивают устойчивость стопы и способность противостоять внешним и внутренним нагрузкам [8, 10].

Функции стопы [11]:

- опорная – передача давления массы тела на опорную поверхность (удержание массы тела);
- балансировочная (скейтная) – регуляция позы человека при стоянии, ходьбе, беге (за счет дозированной боковой подвижности стопы);
- рессорная (батутная) – амортизация энергии удара при ходьбе, беге и т.д.;
- локомоторная (толчковая, танцевальная) – обеспечение перемещения в пространстве;
- рефлексогенная (функция щекотки).

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ВОЗРАСТНОЙ СТОПЫ

Возрастные изменения костей основаны на следующих остеопенических явлениях:

- уменьшение костного вещества;
- снижение массы костей при преобладании резорбции кости над ее образованием;
- изменение кальциевого обмена (снижение всасывания кальция в кишечнике и замедление превращения витамина D в активную форму);
- повышение активности паразитовидных желез с активным вымыванием кальция из костей [8].

Возрастные изменения суставов заключаются в следующем:

- истончение синовиальной оболочки, гиалинизация, включение элементов соединительной ткани;
- уменьшение объема синовиальной жидкости;
- развитие дистрофических изменений суставных хрящей;
- субхондральный склероз, формирование субхондральных кист;
- изменение пространственных взаимоотношений костей;
- уменьшение степени конгруэнтности суставных поверхностей [12].

Возрастные изменения мышечной ткани часто начинаются уже в 20 лет у мужчин и в 40 лет — у женщин. В мышечных волокнах откладывается липофусцин (возрастной пигмент) и жир, наблюдаются признаки дегенерации отдельных мышечных клеток. При этом уменьшается сила мышц, они становятся вялыми, гипотрофичными, нечетко контурируются. Вкупе с возрастными изменениями в нервной системе, могут привести к непроизвольным движениям пальцев (тремор мышц и мелкие движения, так называемые фасцикуляции). Мышечная слабость способствует усталости, слабости, снижению толерантности к деятельности и возрастает риск получения травмы [15].

Возрастные изменения нервной ткани. В теле нейронов также накапливается *липофусцин*, что приводит к изменениям функциональных свойств нейронов, уменьшению скорости проведения импульса по нерву, уменьшению синтеза медиаторов в нервном окончании и снижению рефлекторной деятельности. Активность мотонейронов переходит на более низкие частоты и *снижается тактильная, температурная, вибрационная и болевая чувствительность* [16].

Возрастные изменения сосудистой стенки и сосудов стопы заключаются в *склеротическом уплотнении внутренней оболочки* (интимы), атрофии мышечного слоя, снижении эластичности, изменении формы капилляров. Снижение капиллярного кровообращения приводит к снижению *кислородного снабжения тканей* и нарастанию эндотелиальной дисфункции [9].

Нарушения кровоснабжения. Поражения сосудов нижних конечностей являются значимой причиной, приводящей к формированию возраст-ассоциированных изменений стопы и, как следствие, нарушению передвижения. Как проявление общего атеросклероза, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей составляет 35–50% от всей сосудистой патологии в гериатрии. Нарушение локального кровообращения является частым компонентом синдрома возрастной стопы, особенно у мужчин. Проявляется нарушением походки, болевым синдромом и различными трофическими нарушениями в виде сухости, бледности кожных покровов, рубероза кожи, гипотрихоза, гиперкератоза и т.д. [1, 2, 9].

Возрастные изменения кожи. В плане изменений кожи наиболее часто встречаются участки *гиперкератоза, омозолелостей* (у ряда пациентов они могут быть резко болезненными и причинять неудобства при ходьбе), *трещины и язвочки, участки избыточного отложения жировой ткани* (причиняющие значительные проблемы при ношении обуви) [14].

Возрастные изменения ногтей. Наиболее часто у пожилых людей можно встретить такие поражения ногтей, как *онихолизис, утолщение ногтевых пластин*, возникающее при ношении неудобной и тесной обуви, особенно при нарушениях кровообращения, *вросшие ногти, онихомикоз* [4, 14].

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОГО АППАРАТА СТОПЫ

Самыми основными проявлениями старения зоны стопы являются деформации, которые подразделяются на функциональные и статические.

Функциональная деформация развивается вследствие нарушения позиционной установки стопы; патологической функциональной перестройки плюсневых костей вследствие чрезмерной нагрузки: например при болезни Келера II, болезни Дойчлендера; деформирующем артрозе (артрите) суставов стопы; шпоре пяточной кости.

Статическая деформация подразделяется на:

- деформации вследствие нарушения формы и функции стоп со снижением трудоспособности и болевым синдромом (продольное плоскостопие, поперечное плоскостопие, вальгусная деформация большого пальца стопы, молоткообразные пальцы);
- деформации с нарушением формы стоп без снижения трудоспособности и без болей.

К функциональной деформации стопы приводят нарушения позиционной установки. *Гиперсупинация*, приводящая к снижению рессорной функции стопы, хронической перегрузке и микротравматизации суставов, костей и мягких тканей всей нижней конечности при приземлении, появлению «натоптышей», деформирующему остеоартрозу (артриту) суставов стопы, колена, пяточных шпор, нарушению походки, болей в позвоночнике и т.д. *Гиперпронация*, при которой неустойчивость стопы при опоре, хроническая перегрузка и микротравматизация опорных структур всей нижней конечности при отталкивании приводит к рецидивирующим подвывихам, уплощению стоп, артропатии коленного сустава, тендопатии мышц стопы, голени, бедра, таза и болям в позвоночнике.

Ношение обуви на высоком каблуке приводит к укорочению ахиллова сухожилия, повреждению в виде уплотнения икроножной мышцы и коленных суставов (давление увеличивается на 26%). В итоге — неправильная осанка и риск падений. Когда передний отдел стопы находится ниже пятки при ношении обуви на высоком каблуке, происходит сокращение икроножной мышцы за счет подошвенного сгибания в голеностопном суставе — появляется боль в пятке. Чем выше каблук, тем короче сухожилие и сильнее боль в пятке. Неправильная осанка — изменение наклона тела из-за каблуков — приводит к гиперлордозу поясничного отдела и болям в позвоночнике.

Деформация Хаглунда — при ношении тесной обуви развивается нарост (остеофит) над пяточным бугром в результате патологического разрастания кости, что приводит к постоянной травматизации пяточной области и затруднению в подборе обуви.

Пяточная шпора (подошвенный фасциит) — заболевание стопы, которое проявляется воспалением апоневроза, поддерживающего продольный свод стопы,

и образованием в результате этого костного выступа на пятке. Воспаление часто затрагивает окружающие мягкие ткани, периост и слизистые сумки.

Остеоартроз суставов стоп — врожденные или приобретенные нарушения соотношений, формы или структурной организации суставных концов. Чаще встречаются приобретенные при хронической травматизации стоп в результате нарушения режима физических нагрузок, тяжелого труда или же лишней массы тела.

Статическая деформация. Плоскостопие — уплощение продольного, реже — поперечного свода в результате слабости связочно-мышечного аппарата. Травматическое плоскостопие развивается после перелома лодыжек или костей стопы; при переломах костей нижней конечности плоскостопие развивается на стороне, противоположной перелому вследствие нарушения походки и перегрузки здоровой конечности. Нередко развивается при длительном ношении тяжестей, продолжительном пребывании на ногах (например, у хирургов, парикмахеров и др.) и при ожирении.

Вальгусная деформация первого пальца — патология стопы, при которой происходит искривление плюснефалангового сустава первого пальца, при этом фаланги большого пальца становятся друг к другу под углом, с внешней стороны стопы у основания первого пальца формируется характерная твердая «шишка» и развивается болевой синдром.

Из причин развития вальгусной деформации стопы следует отметить ношение узкой обуви на высоком каблуке, ожирение, поперечное плоскостопие, травмы стоп, генетическая предрасположенность и т.д.

Деформация пальцев стоп (крючкообразные, молоткообразные, палец-«колотушка») и **ногтей** развивается чаще всего при ношении узкой обуви на каблуке [3, 5, 7].

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ВОЗРАСТНОЙ СТОПЫ

Базисная профилактическая и лечебно-реабилитационная программа при синдроме возрастной стопы состоит из 10 ступеней [4, 6, 13, 16].

Первая ступень — скрининг и терапевтическое обучение клиентов для профилактики синдрома возрастной стопы.

Вторая ступень — кинезотерапия для стоп с использованием комплекса активных упражнений, развивающих моторику стопы.

Для профилактики синдрома возрастной стопы пациентам рекомендуется выполнять 3 раза в день не менее чем по 10 мин следующие упражнения:

- встаньте в положение ноги врозь, носки должны быть развернуты внутрь. Поворачивая корпус вправо и влево, одновременно разворачивайте носок соответствующей стопы наружу;
- несколько минут походите на носочках, затем — на пятках;

- походите с поджатыми пальцами ног, затем — с поднятыми;
- несколько минут походите на наружных краях стопы;
- сидя, постарайтесь как можно выше поднять выпрямленные ноги — сначала поочередно, затем обе вместе.

Академик А.А. Микулин в целях профилактики синдрома возрастной стопы предложил использовать виброгимнастику, которая избавляет мышцы ног от избытка молочной кислоты и улучшает венозное кровообращение.

Выполнение виброгимнастики:

- встаем, расставив ноги на ширину плеч. Спина должна быть ровной, макушкой тянемся вверх, ягодицы втянуты в себя;
- далее приподнимаемся на носки, отрываясь от пола на 1 см;
- резко опускаемся вниз на полную стопу так, как будто вы сбрасываете все тело. Но не стоит делать приземление настолько резким, что появляются болевые ощущения.

Необходимо выполнять данное упражнение 3 раза в день по 1 мин — 1 с на подъем, 1 с — на спуск и так 30 раз. Следующий подход не рекомендуется начинать раньше чем через 40 с после предыдущего.

Третья ступень — модификация образа жизни (ношение удобной обуви, сохранение необходимого температурного и прочего режима в отношении стоп). Особенно это актуально у людей с нарушением чувствительности (сахарный диабет, полинейропатии различного генеза) и кровообращения (облитерирующий атеросклероз нижних конечностей).

Многим женщинам сложно отказаться от ношения обуви на высоком каблуке, несмотря на вред для стопы, поэтому мы предлагаем им такие полезные советы для профилактики развития синдрома возрастной стопы:

- в туфлях обязательно должны быть хорошие стельки и супинаторы;
- туфли на каждый день должны иметь каблук устойчивой формы не выше 5 см;
- не рекомендуется носить высокий каблук >3 ч в день и 2–3 раза в неделю;
- лучше всего носить по очереди обувь на плоской подошве, затем на маленьком каблуке, затем на высоком;
- по дому лучше ходить босиком (нельзя больным сахарным диабетом) для отдыха стопы;
- делайте массаж стоп;
- используйте смягчающие крема для ног;
- чаще делайте педикюр;
- подбирайте несколько пар обуви — для работы, для улицы, для занятий спортом, для дома и т.д.

Четвертая ступень — нутритивная поддержка для профилактики остеопороза и признаков преждевре-

менного старения: употребление молочных продуктов из натурального молока, твердых сыров, растительной клетчатки, природного витамина С и т.д.; применение минерально-витаминных комплексов в периоды потребности, чаще в зимне-весеннее время; применение современных геропротекторов.

Пятая ступень — инсоляция (естественная, заместительная) для обеспечения должного уровня продукции витамина D, особенно у пожилых людей.

Шестая ступень — курсовое применение хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, 2 раза в год не менее 3 мес каждый.

Седьмая ступень — антиостеопоротическая терапия проводится длительно антирезобентами типа алендроновой кислоты, стронция ранелата при обязательном увеличении приема кальция.

Восьмая ступень — аппаратная физиотерапия — магнитотерапия портативными аппаратами, 2–3 курса в год, каждый курс — 10–15 процедур ежедневно. (Важно! Обладает последствием в течение 1,5–2 мес, эффекты развиваются на 6–7-м сеансе)

Девятая ступень — медицинский ногтевой сервис (medical nail-service) и массаж стоп. (Важно! Для пациентов с полинейропатией различного генеза ногтевой сервис должен осуществлять подолог.)

Лечебная физкультура и массаж как часть педикюра:

- лечебный массаж для расслабления мышц (приемы поглаживания);
- пассивные упражнения — 4–6 раз с последующей паузой отдыха для расслабления мышц;
- продолжительность кинезотерапии — до 15 мин;
- для получения лучшего лечебного эффекта рекомендуется давать задания больным для самостоятельного выполнения упражнений несколько раз в день (8–10 раз).

Десятая ступень — иглорефлексотерапия при нейропатическом синдроме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная профилактика синдрома возрастной стопы может предупредить развитие ряда гериатрических синдромов, в том числе синдрома падений, сохранить автономность и качество жизни людей старших возрастных групп. При этом оптимальным вариантом организации работы с пациентами с синдромом возрастной стопы является создание кабинетов возрастной стопы с целью ранней диагностики, профилактики, маршрутизации, лечения и реабилитации.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада X, 2000; 418 с. [Aronov D.M. Lechenie i profilaktika ateroskleroza. M.: Triada X, 2000; 418 s. (in Russ.).]
2. Атанов Ю.П., Шамычкова А.А. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. *Российский медицинский журнал*. 2001; 5: 14–5 [Atanov Yu.P., Shamychkova A.A. Diabeticheskaya angiopatiya nizhnikh konechnostei. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2001; 5: 14–5 (in Russ.).]
3. Алетеа В.М. Фостер М.Е. Атлас заболеваний стопы. Пер. с англ. под ред. Г.Р. Галстяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Aletea V.M. Foster M.E. Atlas zabolevanii stopy. Per. s angl. pod red. G.R. Galstyana. M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russ.).]
4. Вашура А.С., Горелик С.Г., Крылов Д.В. Оптимизация тактики восстановительного лечения пациентов с синдромом возрастной стопы в условиях поликлиники. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018; 17 (3): 555–62 [Vashura A.S., Gorelik S.G., Krylov D.V. The tactics of restorative treatment optimization of patients with the syndrome of the age foot in polyclinic conditions. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2018; 17 (3): 555–62 (in Russ.).]
5. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В. и др. Анализ частоты снижения минеральной плотности костной ткани по результатам применения количественной ультрасонометрии у больных остеоартритом с болями в костях и суставах. Боткинские чтения. Сб. тез. Всеросс. конгресса. Под ред. Мазурова В.И., Трофимова Е.А. 2018; с. 68–9 [Vasil'eva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V. et al. Analiz chastoty snizheniya mineral'noi plotnosti kostnoi tkani po rezul'tatam primeneniya kolichestvennoi ul'trasonometrii u bol'nykh osteoartritom s bolyami v kostyakh i sustavakh. Botkinskie chteniya. Sb. tez. Vseross. kongressa. Pod red. Mazurova V.I., Trofimova E.A. 2018; s. 68–9 (in Russ.).]
6. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Специализированный гериатрический осмотр. *Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича*. 2012; 4–5: 66–84 [Il'nitskii A.N., Proshchaev K.I. Spetsializirovannii geriatricheskii osmotr. *Gerontologicheskii zhurnal im. V.F. Kuprevicha*. 2012; 4–5: 66–84 (in Russ.).]
7. Мендель О.И., Лучихина Л.В., Мендель В. Старение и остеоартроз: хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор). *Успехи геронтологии*. 2015; 28 (2): 274–83 [Mendel O.I., Luchihina L.V., Mendel W. Aging and osteoarthritis. chronic nonspecific inflammation as a link between aging and osteoarthritis (review). *Uspekhi gerontologii*. 2015; 28 (2): 274–83 (in Russ.).]
8. Прощаев К., Ильницкий А., Горелик С. и др. Синдром возрастной стопы в эстетической медицине. *Эстетическая медицина*. 2014; 1: 61–5 [Proshchaev K., Il'nitskii A., Gorelik S. et al. Sindrom vozrastnoi stopy v esteticheskoi meditsine. *Esteticheskaya meditsina*. 2014; 1: 61–5 (in Russ.).]
9. Поляков П.И., Горелик С.Г. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей у лиц старческого возраста. *Вестник Новых медицинских технологий*. 2013; 20 (1): 99 [Polyakov P.I., Gorelik S.G., Zheleznova E.A. Obliterating atherosclerosis of lower extremities in the elderly patients. *Vestnik Novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2013; 20 (1): 99 (in Russ.).]
10. Пономарева И.П., Дьякова Е.М., Сотников К.А. и др. Анатомо-физиологические особенности стопы и причины развития ее возрастных изменений. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 776 [Ponomareva I.P., Dyakova E.M., Sotnikov K.A. et al. Anatomical and physiological characteristics of the foot and the causes of its age-related changes. *Fundamental Research*. 2014; 7: 776 (in Russ.).]
11. Перепелкин А.И., Калужский С.И., Мандриков В.Б. и др. Исследование упругих свойств стопы человека. *Российский журнал биомеханики*. 2014; 18 (3): 381–8 [Perepelkin A.I., Kalugskiy S.I., Mandrikov V.B. et al. Research of resilient properties of the human foot. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki*. 2014; 18 (3): 381–8 (in Russ.).]
12. Распутин Д.А. Особенности лечения заболеваний переднего отдела стоп у пациентов старшей возрастной группы. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Под ред. Г.П. Котельниковой, С.В. Булгаковой. 2017; с. 386–9 [Распутин Д.А. Особенности лечения заболеваний переднего отдела стоп у пациентов старшей возрастной группы. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Под ред. Г.П. Котельниковой, С.В. Булгаковой. 2017; с. 386–9 (in Russ.).]
13. Anagnostis P., Gkekas N.K., Potoupnis M. et al. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2019; 120: 1–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.010
14. Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. The foot in diabetes. New York: John Wiley & Song, Ltd, 2000; p. 366.

15. Bennett P.J. Types of foot problems seen by Australian podiatrists. *Foot*. 2012; 22 (1): 40–5. DOI: 10.1016/j.foot.2011.11.002

16. Pochitaeva I.P., Il'nitskii A.N., Gorelik S.G. et al. Rehabilitation of Patients with Geriatric Foot Syndrome in Out-patient Settings. *Helix*. 2019; 9 (6): 5676–81. DOI 10.29042/2019-5676-5681

AGE-RELATED FOOT SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

Associate Professor **S. Gorelik**¹, MD; **E. Butikova**², **E. Novikova**³; **A. Rukavishnikov**⁴, Candidate of Medical Sciences

¹Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

²ООО «Riviera Medical Center», Belgorod

³Consulting and Diagnostic Center Twelve, Ministry of Defense of Russia, Moscow

⁴Tosno Clinical Interdistrict Hospital, Leningrad region, Tosno

Age-related foot syndrome is a regional syndrome that manifests itself as biological, functional, social, aesthetic, and other dysfunctions of the foot due to age-related diseases and (or) age-related tissue changes. The paper presents the pathogenesis of this syndrome and changes in the foot bone and joint apparatus in this condition, as well as the basic prevention, treatment, and rehabilitation program for the age-related foot syndrome.

Key words: geriatrics, age-related bone changes, age-related joint changes, age-related foot syndrome, prevention.

For citation: Gorelik S., Butikova E., Novikova E. et al. Age-related foot syndrome in clinical practice. *Vrach*. 2021; 32 (9): 11–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-02>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-03>

Расстройства сознания в общей медицине: забытый синдром легкого оглушения (обнубиляция сознания). Клиника и организационно- правовое значение

Г.Н. Носачев¹, доктор медицинских наук, профессор,

Е.А. Дубицкая², кандидат медицинских наук,

И.Г. Носачев¹, кандидат медицинских наук, доцент

¹Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

²Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова

E-mail: nosachev.g@mail.ru

Обосновывается необходимость возвращения в клиническую практику синдрома легкого оглушения (обнубиляция сознания), показывается его значение и возможности использования его диагностики в соматической медицине. Приводятся основные симптомы обнубиляции (дезориентирование во времени, ситуации, их смыслообъединение) и факкультативные, в статике и динамике болезни, подчеркивается волнообразный (ундулирующий) характер обнубиляции. Разбираются некоторые организационно-правовые вопросы, в частности влияние диагностики данного расстройства на гражданские права и обязанности врача и пациента.

Ключевые слова: психиатрия, неврология, обнубиляция сознания, соматическая медицина, структура синдрома, диагностика, организационно-правовые вопросы.

Для цитирования: Носачев Г.Н., Дубицкая Е.А., Носачев И.Г. Расстройства сознания в общей медицине: забытый синдром легкого оглушения (обнубиляция сознания). Клиника и организационно-правовое значение. *Врач*. 2021; 32 (9): 15–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-03>

ПРОСТОТА КОМБИНАЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

- Эффективен при болевом синдроме средней и высокой интенсивности различной этиологии
- Быстрое наступление эффекта. Длительная анальгезия
- Благоприятный профиль безопасности

ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!

г. Новоркузнецк, ш. Кузнецкое, д. 3
тел. (3843) 994-222, 994-286
e-mail: sales@organica.su
www.organica-nk.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Со времен Р. Декарта человека, личность (персону), особенно в медицине, вольно или невольно продолжают рассматривать дуалистично — организм (им занимается соматическая медицина) и психика, включая сознание (это «владения» психиатрии). Сознание человека было и остается одним из наиболее сложных и противоречивых вопросов целого ряда гуманистических (философия, психология, социология и др.) и естественных наук, в первую очередь, клинической медицины, где оно занимает ведущее место (особенно в ургентной медицине). И поэтому весьма важно иметь одну общую «инструкцию» (клас-

сификацию) к практическому пользованию синдромов расстройств сознания, чтобы понимать, оценивать, а главное — успешно, своевременно и качественно лечить человека.

К сожалению, различные медицинские дисциплины (науки и субнауки) не могут (или не хотят) создать единый современный (пусть рабочий, временный) подход к синдромальной оценке расстройств сознания. В качестве доказательной иллюстрации посмотрим, что сказано о расстройствах сознания в двухтомном руководстве для врачей «Болезни нервной системы» под редакцией Н.Н. Яхно, Д.Р. Штильмана (М., 2003) [1]. В главе 2 «Основные синдромы поражения нервной системы» расстройство сознания представлено синдромами — спутанность сознания, делирий, сопор, кома. Приведем краткое описание спутанности сознания: «Термин недостаточно точный, но обычно подразумевает невозможность думать с достаточной быстротой и ясностью. Пациенты с выраженной спутанностью (значит, есть и невыраженная. — Прим. авторов) способны выполнять лишь самые простые команды...» [1]. А в главе 10 «Травматическое поражение нервной системы» приводится классификация расстройств сознания (по Коновалову А.И. и соавт., 1984), состоящая из 7 синдромов, где нет спутанности, нет легкого оглушения, а есть только умеренное и глубокое оглушение.

В национальном руководстве «Неврология» (М., 2009) [2] в главе 25 указывается, что определения этих понятий у разных авторов могут не вполне совпадать [2] и тут же вводится оригинальное понятие: «Затемнение сознания — при незначительном снижении уровня бодрствования снижается и искажается восприятие и оценка окружающего. Возможны возбуждение, бред, галлюцинации, различные аффекты...» [2]. Термин «обнубиляция» (легкое оглушение) в настоящее время полностью исчез из соматической и неврологической литературы¹ и сохраняется лишь в психиатрии. Между тем, в частности, на ранних и поздних стадиях цереброваскулярной патологии, особенно в геронтологии, обнубиляция встречается достаточно часто, но редко диагностируется и оценивается при проведении терапии и решении вопросов социальной адаптации, соответственно, и при реализации гражданских прав пациентов.

Цель статьи — обосновать необходимость возвращения в клинический оборот синдрома легкого оглушения (обнубиляция сознания), показать его значение и возможности использования в соматической медицине.

¹Одной из причин «исчезновения» обнубиляции из классификаций и диагностики является широкое использование клинко-психологических (диагностических) шкал, в частности, шкалы комы Глазго (Glasgow Coma Scale, 1974), в которой оглушение начинается с умеренного.

МАТЕРИАЛ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический материал получен авторами в процессе консультирования, включая повторные (динамические наблюдения), в неврологических и кардиологических отделениях (всего свыше 500 пациентов).

Само понятие «сознание» единого определения не имеет, преимущественно зависит от науки, его изучающей, и вряд ли в ближайшее время будет единое определение иметь. Наиболее «близкими» психиатрии являются психологические подходы [3], позволяющие им включаться в методологию и философию медицинских наук².

Еще Л.С. Выготский [3] считал сознание самостоятельным целостным образованием в контексте «геологической модели личности», а А.Н. Леонтьев называл «предельной формой психического». По мнению А.Г. Асмолова, «именно сознание в качестве эволюционного механизма «выработки неопределенности» обеспечивает наибольший предреабилитационный потенциал самообразования системы, чувствительность к «изменению изменений» образа жизни еще до изменений этих изменений» [3]. При этом сознание интерпретируется как «функциональный орган» смыслообразования и смыслопорождения изменений образа жизни [4].

Но если психологи стремятся понять сложные системные образования мозга и его психической функции, включая сознание, с помощью своих методик исследования, то в медицине, в частности психиатрии, для уточнения (диагностики) патологии сознания необходимо выделение симптомов и синдромов болезни.

Выделением базовых синдромов при качественных расстройствах сознания (критериям) мы обязаны Карлу Ясперсу (2011) в его работе «Общая психопатология» [5]³. За столетний период существования они не потеряли своего значения для клинической диагностики не только качественных, но и количественных расстройств сознания. И хотя и в XX веке, и в начале XXI века были неоднократные попытки найти другие критерии [3], включая современные скрининговые тесты, по существу, они повторяют критерии К. Ясперса. В качестве примера приведен подход В.П. Зинченко (1991): 1) отчетливо осознаваемый образ; 2) поле ясного внимания; 3) содержание кратковременной памяти; 4) очевидный результат мыслительного акта; 5) осознание собственного Я.

²В частности, диады: норма — патология, здоровье — болезнь, адаптация — дезадаптация, материя — сознание, организм — психика, мозг — психика и др.

³В.М. Бехтерев [3] более чем на 10 лет ранее Ясперса предложил стройную, хорошо операционализируемую уровневую систему сознания, включающую все возможные направления его «интервенции». В.М. Бехтерев считает возможным говорить о «специальных видах сознания» и выделяет 6 форм сознания, которые определяют также различные степени развития содержания сознания (от низшей к высшей): сознание своего существования; сознание своего тела; сознание окружающего пространства; сознание времени; сознание своей личности; сознание своего сознания.

К. Ясперс выделил 4 основных критерия для диагностики качественных расстройств (помрачения) сознания, которые, по нашему мнению, могут быть распространены и на количественные расстройства (выключения) сознания, в частности на интересующий нас синдром, с учетом системного подхода.

Приведем критерии К. Ясперса, наиболее практически работающие при диагностике легкого оглушения⁴. К основным (базовым, облигатным) симптомам (синдромам) легкого оглушения (обнубилиции сознания) можно отнести:

I. Расстройство ориентировки во времени, пространстве (ситуации, окружающей обстановке и окружающих людей) и частично — в собственной личности.

А. Дезориентировка во времени — неспособность пациента определить (назвать) текущее время — дату, день недели, месяц, год, время года; расположить личные события во времени в пределах текущего дня (недели, месяца, года жизни), последовательно воспроизвести основные вехи собственной жизни (производственной деятельности, пути на работу и т.д.). Смещаются время пребывания в стационаре, периоды обхода и осмотра врачом, посещения и телефонных разговоров с близкими. Назначенные на определенное время процедуры не соблюдаются, даже при наличии часов и телефона.

Следует помнить, что время бывает не только настоящее (текущее). Два языка времени разграничены еще в 1908 г. Мак-Таггардом как статическое и динамическое, последнее течет от прошлого к настоящему и будущему. Статическая «река времени» включает «раньше — позже». Именно в этих категориях времени плохо ориентируются пациенты.

Указание на ошибку во времени вызывает реакции обиды, слабодушия (слезливости), истощения, реж — протеста и отказа. В простом эксперименте на проверку оценки времени (например, длительность беседы) грубо нарушается оценка времени.

Б. Дезориентировка в пространстве:

а) **дезориентировка в ситуации** — неспособность правильно оценить (понять, предсказать) конкретную ситуацию в отделении, на работе, в предложенной (изменившейся) ролевой ситуации; взаимоотношения людей, происходящие события;

б) **дезориентировка в окружающей обстановке** — непонимание пациентом окружающей обстановки, где он находится; почему, кто его окружает, что с ним произошло, пациент не может найти свою палату, койку, теряется в отделении (больнице) и т.п.;

в) **дезориентировка в окружающих людях** — не может запомнить и не узнает медперсонал и больных, новых и реж старых знакомых и сослуживцев, позже пере-

стает узнавать и путает родных и близких, но сам исправляется и вновь путает (последнее свидетельствует об утяжелении обнубилиции, возможно — о переходе в оглушение средней степени тяжести).

Дезориентировка в пространстве, естественно, включает в себя дезориентировку во времени и встречается в период перехода легкого оглушения в оглушение средней степени, а также при всех синдромах помраченного сознания.

II. Смыслообъединение внешнего (реального) мира с внутренним миром пациента, т.е. то, что и формирует собственно расстройство сознания. Даже если пациент упрощенно и с ошибками отвечает на ориентировочные вопросы, соединить их в осмысленное повествование с оценкой текущего (критичность, логичность), понять и оценить ближайшее поведение и оценку, т.е. соединить все в единое целое он не может.

Факультативные симптомы обнубилиции:

В. Нечеткая ориентировка в собственной личности — полная дезориентировка пациента при легком оглушении не встречается. Она характерна для глубокого оглушения, сопора и комы. Сохраняется возможность сообщить основные паспортные данные, реж адрес. Возможна путаница, особенно у женщин, когда правильно сообщаются прежние адреса или паспортные данные.

Следующие три критерия К. Ясперса (отрешенность от реального мира [реальной действительности], расстройства мышления и расстройства памяти) более характерны для качественных расстройств (помрачения) сознания, хотя отдельные симптомы можно отметить и при обнубилиции.

Реже встречаются растерянность и сверхотвлекаемость (гиперметаморфозы). *Растерянность* — это мучительное непонимание на невербальном уровне (мимика недоумения, жесты отрицания) больным окружающего мира и самого себя в нем, который представляется ему необычным, приобретающим непонятный, нередко настораживающий, угрожающий смысл, с аффектом недоумения, спутанности. Отражается преимущественно в поведении в виде бестолкового хождения, открывания дверей, окон (что опасно), прислушивания к разговорам окружающих и т.п.

Сверхизменчивость внимания (гиперметаморфоз) — неустойчивость, сверхизменчивость, флюктуация внимания, характеризующаяся чрезвычайной рассеянностью и отвлекаемостью больных, которые недоуменно переводят взгляд с предмета (человека) на предмет, не понимая их назначения и не пользуясь ими. Данные симптомы должны насторожить врача о возможности утяжеления оглушения или о присоединении делирия.

Реальный мир, происходящие в нем события, различные изменения в окружающей обстановке не привлекают внимания пациента, а если как-то и оцениваются им, то лишь непоследовательно, фрагментарно, разорванно. Внешне пациент вял, пассивен, инициа-

⁴Пытаясь на теоретическом уровне «вернуть» в практику легкое оглушение, мы издали учебные пособия [6, 7], но «права гражданства» синдром получил у очень ограниченного количества врачей, преимущественно врачей скорой помощи и реаниматологов.

тивы не проявляет, преимущественно лежит в постели. Это должно насторожить врача, особенно если обнубильяция уже диагностирована, так как это один из признаков перехода в оглушение средней степени тяжести.

Ассоциативный процесс упрощается, замедляется, затрудняется, особенно абстрактные, отвлеченные, обобщающие, сравнительные операции логического мышления. Мышление становится непоследовательным, «разрыхленным», аморфным, фрагментарным, персеверативным.

Страдают прогностические возможности мышления, объединение внутреннего мира пациента с внешним, их логическое соединение для принятия правильных решений. Часто молодые врачи ограничиваются жалобами пациента, простыми ответами при осмотре, при обходе, т.е. текущий момент внутреннего мира, которые пациент ощущает и отражает в ответе, в то время как соединение с внешним миром во времени и пространстве прошлого и ближайшего будущего страдает или отсутствует.

В процессе и после выхода из состояния нарушенного сознания воспоминания об этом периоде бывают неполными, фрагментарными, непоследовательными, разрозненными (*частичная потеря памяти — частичная амнезия*).

Перечисленные симптомы характерны для начальных проявлений количественных и качественных расстройств сознания, являются основным признаком легкого оглушения (обнубильяции) и могут быть легко использованы для диагностики врачом любой специальности.

Обнубильяция может быть кратковременной (например, на высоте гипертонического криза, в остром периоде инфаркта миокарда) и длительной (например, в подостром периоде черепно-мозговой травмы, инсульта). Нередко можно отметить обнубильяцию, полностью соответствующую своему названию — облачковидное сознание, когда легкое оглушение сменяется ясным сознанием и вновь — легким оглушением (ундулирующая, или волнообразная обнубильяция). По этой причине часто возникают расхождения в описании состояния (поведения) пациента между дежурными ночными медсестрами и утренним осмотром лечащего врача.

На наш взгляд, одной из причин «забвения» обнубильяции является широкое внедрение скрининговых клиничко-психологических опросников (в частности шкалы Глазго⁵), вторая причина — уровень профессионального осознания врача (в том числе знаний и умений) в процессе диагностики.

⁵Во второй половине XX века наибольшее практическое применение получила скрининговая шкала комы Глазго (Glasgo Coma Scale, 1974), основанная на суммарной балльной оценке 3 функций — речи, движений и открывании глаз. Результаты (сумма баллов): ясное сознание — 15; умеренное — 12–14 и глубокое — 10–12 (оглушение), т.е. основная задача — диагностика комы, что утвердилось в ургентной медицине [7].

В качестве теоретической основы анализа используем классификацию уровней сознания в коммуникации «врач—пациент» Ф.Е. Василюка [8], который предлагает схему «диалога» установок: наблюдатель (субъект, врач) — наблюдаемый (объект, пациент), т.е. и в системе взаимоотношений «врач—пациент». Таким образом, выделяются 4 состояния: субъект—субъект (рефлексия); субъект—объект (сознавание); объект—субъект (переживание); объект—объект (бессознательное).

В данной статье мы ограничимся описанием двух состояний, имеющих базовое значение для диагностики обнубильяции: субъект—объект (сознавание) и объект—субъект (переживание). Естественно, что в системе «врач—пациент» (объект—субъект) ведущая (ответственная) роль принадлежит врачу (рефлексивное сознание, самосознание⁶, опыт и т.д.) и одновременно у пациента они находятся в состоянии переживаний (жалоб, тревоги, субдепрессии, астении, а в нашем случае — нарушение сознания), которые врач должен выявить и оценить.

Врач должен знать симптомы обнубильяции («облачковидное», ундулирующее оглушение), т.е. врача интересует сознание пациента «здесь и теперь» (субъект—объект) у конкретного человека и в конкретный момент времени в данной ситуации. В частности, выявить субъективные и объективные симптомы конкретного времени, временной ориентировки в текущем дне (часе, времени суток), поведении, индивидуальном времени и т.д. Такова медицинская парадигма врача для диагностики обнубильяции, т.е. индивидуальный уровень сознания человека в его сиюминутном бытии в болезни.

Сиюминутные переживания пациента не должны сформировать у врача мнения о ясном сознании пациента. Врачу необходимо активно убедиться в этом, а не ограничиваться переживаниями (объект—субъект) пациента.

Знание описанных уровней сознания не только обогащает теоретически, но позволяет четко понимать (осознавать), на каком уровне происходит конкретное общение (диагностика) в системе «врач—пациент» и существенно облегчает диагностику легкого оглушения.

⁶Еще В.М. Бехтерев [3] определяет самосознание как «то состояние внутреннего мира, когда человек, с одной стороны, обладает способностью по произволу вводить в сферу сознания те или другие из бывших прежде в его сознании представлений, с другой — может давать отчет о происходящих в его сознании явлениях, о смене одних представлений другими, иначе говоря, может анализировать происходящие в нем самом психические процессы». Автор называет сознание этого уровня способностью самопознания и считает ее «характерным признаком полного сознания» (в современной терминологии это рефлексия). Обращает на себя внимание также выделение В.М. Бехтеревым в сфере осознаваемых явлений «темного поля сознания» (смутно припоминаемые впечатления, едва достигающие сферы сознания) и поля ясного сознания, которое существенно затрудняет рефлекссию пациента.

Итак, легкое оглушение (обнубиляция) — клиническая реальность с четкой структурой основных и факкультативных симптомов.

Особо следует указать на динамику и степень представленности синдрома. И первая вытекает из названия «облачковидное» (ундулирующее), т.е. набежало и исчезло, и не только в течение болезни, но и в течение суток, что, естественно, затрудняет своевременную диагностику.

Легкое оглушение часто сочетается с тяжелой физической и психической астенией, с началом делирия, другими проявлениями основного заболевания. Синдром обладает высоким прогностическим компонентом при соматических и психических заболеваниях, например, переход легкого оглушения в умеренное говорит об утяжелении прогноза заболевания и наоборот.

Несколько организационно-правовых замечаний (пожеланий). С позиций медицинского права⁷ все синдромы выключения сознания являются «тяжелым состоянием», требующим оказания неотложной либо экстренной помощи. Но если нет синдрома — нет диагностики, нет ответственности. Пока, к сожалению, вопрос диагностики количественных расстройств сознания решается «по умолчанию» — по правовому нигилизму врачей и незнанию пациентами своих прав.

Не включено легкое оглушение не только в учебники и руководства, но и в образовательные программы студентов и программы усовершенствования врачей⁸, что является большим недостатком этих образовательных программ.

Между тем сознание (осознавание) является правовой основой гражданских прав и обязанностей гражданина России, в том числе в системе «врач—пациент», в которой защищаются не только жизнь и здоровье, качество жизни, но и права пациента. В Уголовном кодексе — это презумпция вменяемости или невменяемости по ст. 20, 21, 22 УК РФ. По ст. 21 «Не подлежит уголовной ответственности лицо, которое в момент совершения общественно опасного действия находился в состоянии невменяемости, то есть не мог осознавать...». Этому соответствует, в том числе, и клиника обнубиляции и как медицинский, и как юридический (психологический) критерий «формулы невменяемости».

Не менее важна и значительно чаще встречается в судебной практике сделкоспособность пациента в период обнубиляции (ст. 177 ГК РФ).

⁷Медицинское право — это комплексная отрасль права, включающая совокупность правовых норм, регулирующих общественные отношения в сфере медицинской деятельности (Стаценко С.Г. Медицинское право: учебник. СПб, 2004; с. 21).

⁸Авторы имели возможность провести нерепрезентативный опрос врачей крупных лечебных учреждений (свыше 100 человек): слышали о обнубиляции 7% врачей (реаниматологи, анестезиологи), но никто ее не диагностировал.

Приведем коротко соматический экспертный казус⁹.

Подэкспертная З., 65 лет. Одинокая пенсионерка. Соматические диагнозы: «ИБС I—II степени, стенокардия напряжения. Гипертоническая болезнь II—III стадии, частые гипертонические кризы на фоне терапии».

К специалисту-психиатру на консультацию обратился адвокат. Подэкспертная обратилась к адвокату с просьбой представлять ее интересы по сделке, по которой она оформила акт дарения двухкомнатной квартиры дочери соседки по дому. Подэкспертная З. пояснила, что она не помнит факт заключения сделки: «как я могла подарить единственную квартиру, я была нездоровая», смутно помнит, что вызывала скорую помощь.

По предложению специалиста было проведено адвокатское расследование. Получена медицинская документация врача скорой помощи и показана адвокату. Выяснилось, что врач скорой помощи в день совершения сделки дважды выезжал к подэкспертной — в 9.30 и 13.20. Из медицинской записи врача скорой помощи: «Состояние средней тяжести. Оглушена. Дезориентирована во времени и ситуации. Жалобы на головную боль, разбитость, слабость. АД 210/170 мм рт. ст., тахикардия — 90 в минуту. От госпитализации отказалась». Вторая запись практически аналогична (в 13.20 — АД — 220/160 мм рт. ст.), вновь отказалась от госпитализации.

Вывод специалиста: подэкспертная в момент совершения сделки находилась в «таком состоянии» (ст. 177 ГК РФ) — два гипертонических криза с количественным расстройством сознания (оглушение). В момент заключения сделки между кризами продолжала оставаться в состоянии оглушения, т.е. не могла осознавать (понимать) значение своих действий.

Суд признал сделку недействительной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Философское рассмотрение проблемы сознания связано с анализом соотношения категорий сознания и бытия и все еще ждет теоретических и практических решений. Специальная философия и методология медицинских наук практически отсутствует. Но теория теорией, а практика патологии расстройств сознания — клиническая реальность, включая легкое оглушение. К сожалению, нет единой, хотя бы рабочей классификации расстройств сознания, есть отдельные классификации у отдельных медицинских специальностей,

⁹Более подробно см. статью авторов [9].

связанных преимущественно с ургентной медициной, но даже в них нет единства, как нет и синдрома обну- биляции сознания.

Обнубиляции сознания (легкое оглушение) как клиническая реальность является хорошо очерченным синдромом, имеющим четкие базовые и факультатив- ные симптомы (структурные и содержательные) для диагностики, а также дифференциальное и прогно- стическое значение. Особенно часто встречается она в соматической, неврологической и паллиативной ме- дицине.

Не менее важна своевременная диагностика и те- рапия обнубиляции в динамике болезни, вторичной и третичной превенции. Необходима и фиксация син- дрома в медицинской документации.

Таким образом, роль лечащего врача в защите граж- данских прав пациента весьма велика, а пациент вправе рассчитывать на защиту не только здоровья, но и сво- бодного волеизъявления.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. Т.1. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицина, 2003; 744 с. [Bolezni nervnoi sistemy: Rukovodstvo dlya vrachei: V 2-kh t. T.1. Pod red. N.N. Yakhno, D.R. Shtul'mana. 3-e izd., ispr. i dop. M.: Meditsina, 2003; 744 p. (in Russ.)].
2. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1040 с. [Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.I. Guseva, A.N. Konovalova, V.I. Skvortsova, A.B. Gekht. M.: GEOTAR-Media, 2009; 1040 p. (in Russ.)].
3. Акопов Г.В., Носачев Г.Н. Психология и психопатология сознания. Учебное пособие. Самара: СГСПУ, 2019; 180 с. [Akovov G.V., Nosachev G.N. Psikhologiya i psikhopatologiya soznaniya. Uchebnoe posobie. Samara: SGSPU, 2019; 180 s. (in Russ.)].
4. Асмолов А.Г., Шехтер Г.Д., Черноризов А.М. Что такое жизнь с точки зрения психологии: историко-эволюционный подход к психофизической проблеме. *Вопросы психологии*. 2016; 2: 3–21 [Asmolov A.G., Shekhter G.D., Chernorizov A.M. Chto takoe zhizn' s tochki zreniya psikhologii: istoriko-evolyutsionnyi podkhod k psikhofizicheskoj probleme. *Voprosy psikhologii*. 2016; 2: 3–21 (in Russ.)].

5. Ясперс К. Общая психопатология. Пер. с нем. М., 2011; 1056 с. [Jaspers K. Obshchaya psikhopatologiya. Per. s nem. M., 2011; 1056 p. (in Russ.)].

6. Носачев Г.Н., Баранов В.С., Носачев И.Г. и др. Патология сознания. Диагностика и оказание неотложной помощи: учебно-методическое пособие для врачей догоспитального этапа и студентов старших курсов. Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ, 2002; 76 с. [Nosachev G.N., Baranov V.S., Nosachev I.G. et al. Patologiya soznaniya. Diagnostika i okazanie neotlozhnoi pomoshchi: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachei dogospital'nogo etapa i studentov starshikh kursov. Samara: GP «Perspektiva», SamGMU, 2002; 76 p. (in Russ.)].

7. Острый и подострый периоды черепно-мозговой травмы (клиническая классификация и синдромология, построение диагноза и оказание неотложной помощи): учебно-методическое пособие. Под ред. Г.П. Котельникова, Г.Н. Носачева. Самара: ООО ИПК «Содружество», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2005; 128 с. [Ostryi i podostryi periody cherepno-mozgovoi travmy (klinicheskaya klassifikatsiya i sindromologiya, postroenie diagnoza i okazanie neotlozhnoi pomoshchi): uchebno-metodicheskoe posobie. Pod red. G.P. Kotel'nikova, G.N. Nosacheva. Samara: OOO IPK «Sodruzhestvo», GOU VPO «SamGMU», 2005; 128 s. (in Russ.)].

8. Васильюк Ф.Е. Уровни построения переживания и методы психологической науки. *Вопросы психологии*. 1998; 5: 27–37 [Vasilyuk F.E. Urovni postroeniya perezhivaniya i metody psikhologicheskoi nauki. *Voprosy psikhologii*. 1998; 5: 27–37 (in Russ.)].

9. Носачев Г.Н. Сделкоспособность и социальный интеллект. *Вестник палаты адвокатов Самарской области. Юбилейный выпуск. 10 лет*. 2012; Спецвып.: 53–9 [Nosachev G.N. Sdelkosposobnost' i sotsial'nyi intellekt. *Vestnik palaty advokatov Samarskoj oblasti. Yubileinyi vypusk. 10 let*. 2012; Spetsvyp.: 53–9 (in Russ.)].

DISORDERS OF CONSCIOUSNESS IN GENERAL MEDICINE: THE FORGOTTEN SYNDROME OF A CLOUDING OF CONSCIOUSNESS (OBNUBILATION). CLINICAL PRESENTATIONS AND ORGANIZATIONAL AND LEGAL SIGNIFICANCE

Professor **G. Nosachev**¹, MD; **E. Dubitskaya**², Candidate of Medical Sciences; Associate Professor **I. Nosachev**¹, Candidate of Medical Sciences
¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia
²N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital One

The paper substantiates the necessity of returning the concept of a clouding of consciousness (obnubilation) to clinical practice and shows its significance and the possibilities of using its diagnosis in somatic medicine. It presents the main symptoms of obnubilation (disorientation in time and situations, their semantic connection), as well as optional diseases in statics and dynamics, and emphasizes the undulating nature of obnubilation. The paper also analyzes some organizational and legal issues, in particular the impact of the diagnosis of this disorder on the civil rights and obligations of a physician and a patient.

Key words: psychiatry; obnubilation of consciousness; somatic medicine; the pattern of syndrome; diagnosis; organizational and legal issues.

For citation: Nosachev G., Dubitskaya E., Nosachev I. et al. Disorders of consciousness in general medicine: the forgotten syndrome of a clouding of consciousness (obnubilation). *Clinical presentations and organizational and legal significance. Vrach*. 2021; 32 (9): 15–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-03>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>

Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине

**С.В. Митьковский¹,
Н.Ю. Пономарева¹, кандидат медицинских наук,
В.Г. Митьковский^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Е.С. Кипарисова², доктор медицинских наук, профессор,
Е.В. Екушева^{2,3}, доктор медицинских наук, профессор**
¹Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства России, Московская область, д. Голубое
²Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России, Москва
³Белгородский государственный национальный исследовательский университет
E-mail: mitkovskiy_sergey@mail.ru

*Представлены современные данные о целесообразности персонализированного подхода и изложены критерии отбора пациентов с хронической болью для проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ). Целью работы являлось повышение качества жизни пациентов с хронической болью путем проведения ФГТ и персонализированного подбора терапии. Проведено генотипирование 22 пациентов с нежелательными побочными реакциями (НПР) в виде гастропатий, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и гепатотоксичностью. Проанализированы результаты генотипов изоформ CYP2C9*3, CYP2C9*3, UGT1A1. По результатам ФГТ проведена коррекция терапии, в результате чего достигнуто снижение НПР.*

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетической исследование, биопсихосоциальная модель болезни, мультидисциплинарный подход, хроническая боль.

Для цитирования: Митьковский С.В., Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г. и др. Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине. Врач. 2021; 32 (9): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>

Актуальность проблемы болей в спине (БС) обусловлена, прежде всего, их распространенностью. Это полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, значительно снижающее качество жизни (КЖ) пациентов и, к сожалению, не имеющее на данный момент универсального способа лечения. Приступ острой БС в течение жизни испытывает практически каждый человек; >20% людей страдают периодическими БС. Ежегодная распространенность этого состояния колеблется в пределах 12–33%, а распространенность на протяжении жизни – 11–84% в зависимости от страны [1]. Ежегодно хотя бы 1 эпизод БС испытывают 16,8%

населения, у 90% из них боль проходит самостоятельно в течение 6 нед (в том числе у 50% – в течение 1 нед, у 75% – в течение 1 мес), и лишь у 10% пациентов БС приобретает хронический характер, вызывая стойкую утрату трудоспособности [2]. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в ряде стран мира, показали высокую распространенность болевых синдромов среди взрослого населения. До 1/4 населения стран, входящих в Евросоюз, охвачены страданиями, связанными с хронической болью [3, 4]. В Российской Федерации БС является столь же актуальной проблемой и носит широкую распространенность. Чуть менее 30% случаев обращения больных трудоспособного возраста в амбулаторно-поликлиническое звено связано с БС [5], что делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

Высокая общая стоимость заболевания также свидетельствует о немаловажности названной проблемы. Многие исследования демонстрируют весьма существенные социоэкономические издержки, связанные с этим заболеванием. БС является второй по частоте причиной обращения к специалистам первичного звена, наиболее частым поводом для обращения к неврологу, ортопеду, нейрохирургу и физиотерапевту, а также 3-й по частоте причиной хирургического вмешательства [2, 6, 7].

Согласно ВОЗ, под КЖ понимается интегративный показатель физической, социальной и эмоциональной сфер жизни человека и выражающийся в степени принятия самого себя и комфортности человека и в обществе.

На протяжении последних 30–40 лет в медицине отмечается смена концептуальных подходов рассмотрения человека и болезни. В настоящее время происходит интеграция медицины в рамках биопсихосоциального подхода; основной парадигмой которого является изучение человека в общности восприятия его биологических, психологических и социальных свойств.

Анализируя 2 определения, КЖ и биопсихосоциальной модели, прослеживаются закономерные общности, связанные одними и теми же составляющими, поэтому КЖ человека тесно связано с понятием здоровья во всех его сферах жизнедеятельности.

Порой боль является не только сигнальным маркером, оповещающим о наличии какого-либо неблагополучия в организме (физиологическая боль), но и патологическим (дисфункциональным) проявлением, являющим собой разрушающее влияние на организм в целом (дисфункциональная или ноципластическая боль). В рамках данной проблематики рассматриваются психологические аспекты формирования болевых синдромов и методы их коррекции с помощью как психотерапевтических методик, так и фармакологической поддержки. Ноципластическую боль можно подзревать в случаях отсутствия признаков стимуляции ноцицепторов или травмы/раздражения структур сома-

тосенсорной системы, когда она обусловлена сдвигом патофизиологических цепей, участвующих в контроле боли («синдром центрального усиления боли») [8, 9].

Принимая во внимание концепцию биопсихосоциального подхода, актуальность проблемы обусловлена еще и тем обстоятельством, что БС, в особенности хроническая, нарушает психическое здоровье пациента и его социальную адаптацию, часто сопровождается психопатологическими изменениями, способствуя формированию стойких патопсихологических дисфункций, нарушению сна, а также приводит к избыточной стимуляции симпатoadренальной системы, что, в свою очередь, повышает риск сердечно-сосудистых катастроф, и, таким образом, негативно влияет не только на качество жизни, но и на ее продолжительность [10–12].

Важным представляется то, что при лечении больных данной категории нужно помнить, что своевременное и полноценное облегчение страдания пациента приводит к купированию нейрофизиологических причин боли, модулированию психосоциальных и эмоциональных факторов восприятия, и тем самым – повышению КЖ. Производственные, семейные, социальные проблемы влияют на переживание боли. Необходимо учитывать особенности болевых переживаний конкретного пациента и их связь с его психологическим состоянием.

К сожалению, большое число пациентов с болевым синдромом получают неадекватные диагностические подходы и ненадлежащую или субоптимальную помощь. Несмотря на широкое использование медикаментозной терапии, различных манипуляционных методик, интервенционных методов лечения боли, хирургических вмешательств и реабилитационно-восстановительного лечения, среди специалистов, занимающихся данной проблемой, сохраняются неопределенность и разногласия в отношении оптимальных подходов к терапии боли. Важность темы БС подтверждает нарастающее количество исследований, определяющих эффективность, целесообразность и безопасность лечебных подходов и адекватность назначения диагностических тестов.

ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ

Можно выделить различные аспекты и обстоятельства, являющиеся причиной неудач лечения болевого синдрома и, как следствие, переход ее в хроническую форму [13]:

- некорректно установленный диагноз;
- некорректный выбор метода лечения (как медикаментозный, так и хирургический). Одним из примеров этого могут служить неверные рекомендации, например соблюдение длительного постельного режима, или усиление симптоматики после хирургического вмешательства;

- некорректное применение методики лечения (например, неверный уровень или сторона операции, неверно выбранная дозировка препарата);
- отказ от применения лечения в полном объеме, необходимом для облегчения симптомов (например, утверждать, что лекарство неэффективно, не увеличивая при этом дозировку до эффективной, то есть субоптимальная дозировка и/или короткая длительность применения; либо недостаточно проведенная декомпрессия позвоночного канала при стенозе);
- побочные эффекты, ограничивающие полное применение лечения;
- побочные эффекты, обусловленные лечением (например, дегенерация смежного сегмента и т.п.);
- факторы со стороны пациента (такие как состояние здоровья – преморбидный фон, анатомические особенности, аллергия), которые препятствуют применению лечения в полном объеме;
- наличие у пациента коморбидных заболеваний, отягощающих настоящее состояние;
- средовые факторы (курение, злоупотребление алкоголем);
- осложнения, возникшие во время выполнения процедуры;
- технические погрешности вмешательств / процедур (например, отказ от проведения спондилодеза при наличии показаний);
- неверно сформированные ожидания результата (либо со стороны пациента, либо из-за низких ожиданий от лечения со стороны врача);
- судебно-медицинские факторы;
- профессиональные факторы;
- психологические и социальные факторы.

Таким образом, существует целый перечень факторов, являющихся предикторами неудовлетворительного исхода лечения боли, среди них можно выделить группу факторов, связанных с фармакологической поддержкой, таких как: неверно выбранное медикаментозное сопровождение пациента, как в рамках групп препаратов, так и их дозировок; развитие нежелательных побочных реакций (НПР) от применения лекарственных препаратов (ЛП), влияние преморбидного фона и наличия коморбидных заболеваний пациента и средовых факторов на исходы лечения.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых в повседневной врачебной практике. Данные препараты являются наиболее широко используемым инструментом при лечении как острого, так и хронического

ческого болевого синдрома, но, несмотря на несомненную эффективность, как и любые ЛП, обладают НПР [14, 15]. Основными класс-специфическими НПР, связанными с приемом НПВП, являются НПВП-гастропатии и энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВП диспепсии, артериальная гипертензия и нефротоксические реакции, кардиоваскулярные осложнения на фоне тромбообразования, а также риски развития кровотечений.

В работах, анализирующих причины кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), для гемостаза которых проводилось эндоскопическое или хирургическое пособие, до половины случаев были связаны с приемом НПВП [16–18].

Все НПВП, независимо от их спектра селективности, в адекватных противовоспалительных дозах имеют равный анальгетический эффект [16]. Это продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований противоболевого и противовоспалительного действия селективных и неселективных НПВП при травмах, оперативных вмешательствах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [19, 20]. Однако эмпирически замечено, что пациенты по-разному могут отвечать на один и тот же препарат — при приеме одинаковой дозы у одних возникают НПР, у других клинический эффект препарата не достигается [21].

Следует учитывать, что подавляющее большинство препаратов данной группы являются безрецептурными и легко доступны для населения. От 30 до 60% пациентов, принимающих НПВП, являются лицами пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) [22]. В среднем частота развития НПР достигает 25–30% случаев, в то же время диспепсия при приеме НПВП может встречаться в 60% случаев, а у 5% пациентов НПР могут представлять серьезную опасность для жизни [15], при этом от 40 до 75% пациентов, в зависимости от заболевания, не отвечают на медикаментозное лечение [23].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска (ФР): коморбидные состояния, прием ЛП с конкурентными механизмами фармакокинетики и др. Учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП на сегодняшний момент является основным методом профилактики НПР.

Необходимо принимать во внимание старение населения, накопление количества сопутствующей коморбидной патологии у пациентов старших возрастных групп и совместный прием нескольких групп препаратов (полипрагмазия), в результате которых развиваются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с увеличением риска развития НПР.

Исследования по оценке эффективности и побочных реакций от применения НПВП, демонстрирует

влияние генетических факторов на клиническую эффективность препаратов, а также на частоту возникновения осложнений, в частности риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений [24].

В результате многочисленных исследований стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛП или НПР [15].

К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Большинство препаратов группы НПВП метаболизируются ферментной системой цитохрома P450, в значительной степени изоформой *CYP2C9*, однако необходимо учитывать и другие изоформы — *CYP2C8*3*, *CYP2C19*, *CYP1A2* и ферменты UGT, которые играют важную роль в метаболизме большинства НПВП [25].

Фармакогенетические исследования помогают выявить ассоциации между генетическими маркерами, эффективностью и токсичностью НПВП. На основании выявления генетических особенностей пациентов определяются фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, проводится прогнозирование фармакологического ответа на ЛП, что позволяет провести персонализированный подбор ЛП и их доз, что может способствовать повышению безопасности и эффективности фармакотерапии [23, 25]. Так в работе А.А. Мурадяна и соавт. описан подход к послеоперационному обезболиванию пациентов с учетом их генетических особенностей, чем достигался оптимальный для конкретного больного подбор дозы, кратность приема препаратов и повышалась эффективность послеоперационной анальгезии и снижение частоты НПР [26].

Целью работы являлось улучшение КЖ и повышение эффективности лечения пациентов с хронической болью посредством проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ) и персонализированного подбора фармакологической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках нашего пилотного проекта по проведению ФГТ пациентов с БС, принимающих НПВП, обследованы 22 пациента (женщин — 13, мужчин — 9; средний возраст — 56 ± 2 года). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие.

Для ФГТ отбирали следующие группы пациентов:

- с болевым синдромом, не регрессирующим на фоне комплексного консервативного лечения с применением адекватной фармакотерапии в адекватной дозировке в течение 4 нед;

- с сопутствующей соматической патологией (болезни сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, нарушения системы крови), наличием воздействия средовых факторов (курение, прием алкоголя, профессиональных вредностей), высоким риском развития НПР;
- воздерживающиеся от оперативного лечения при наличии показаний к таковому, либо имеющие высокие операционно-анестезиологические риски;
- с нестандартным индивидуальным ответом на ЛП или которым требуется высокая дозировка НПВП, или у которых ранее отмечались НПР;
- с преобладанием дисфункциональной составляющей болевого синдрома, для которых характерны:
 - бесконтрольный прием ЛП;
 - длительность приема;
 - необходимость комбинированной терапии;
- пациенты пожилого (60–75 лет) и старческого (75–90 лет) возраста, для которых характерны:

- полипрагмазия в связи с необходимостью назначения ЛП по поводу различных заболеваний;
- коморбидность и полиморбидность (сердечно-сосудистые заболевания, патология ЖКТ, действия средовых факторов, высокая частота встречаемости деменции и депрессии);
- высокие риски развития НПР.

Выявленные НПР до и после проведенной персонализированной коррекции медикаментозной терапии по итогам ФГТ приведены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего НПР со стороны ЖКТ проявлялись в виде НПВП-ассоциированной диспепсии (тошнота, боли и тяжесть в эпигастрии), реже эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ, диагностированными на эзофагогастродуоденоскопии. Проявления гепатотоксичности диагностировались по клинической симптоматике (боли в правом

НПР до и после персонализированной коррекции медикаментозной терапии по итогам ФГТ
ARs before and after personalized correction of drug therapy according to the results of PGT

Пациент	Генотип			НПР до ФГТ		Назначенные НПВП		НПР после коррекции терапии	
	<i>CYP2C9*2</i>	<i>CYP2C9*3</i>	<i>UGT1A1 6TA/7TA</i>	желудочно-кишечные	гепатотоксические	до ФГТ	после ФГТ и коррекции терапии	желудочно-кишечные	гепатотоксические
1. КС	СТ	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Напроксен	–	–
2. ЦА	СС	АС	7/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
3. ШЕ	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Пироксикам	–	+
4. ДА	СС	АС	7/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
5. РМ	СС	АА	6/7	+	+	Индометацин	Пироксикам	–	+
6. СА	СС	АА	6/7	+	+	АСК	Мелоксикам	–	+
7. СВ	СС	АА	6/6	+	–	АСК	Напроксен	–	–
8. ДС	СС	АА	6/6	+	–	АСК	Целекоксиб	–	–
9. ПВ	СС	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
10. НЕ	СС	АА	6/7	–	+	Кетопрофен	Напроксен	–	–
11. ДВ	СС	АА	6/7	–	+	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
12. ГИ	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	+
13. ГС	СТ	АА	6/6	+	–	Пироксикам	Целекоксиб	–	–
14. МА	СС	АА	6/6	+	–	Диклофенак	Пироксикам	–	–
15. ТА	СС	АС	6/7	–	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
16. ШС	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	–
17. ПИ	СС	АС	7/7	+	+	Диклофенак	Напроксен	+	–
18. ПА	СТ	АС	6/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	+	–
19. ПЕ	СС	АА	6/6	+	–	Диклофенак	Мелоксикам	–	–
20. КА	СС	АА	6/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	–
21. СЕ	СС	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
22. СС	СТ	АА	6/7	+	+	Пироксикам	Целекоксиб	–	–

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

подреберье, желтушность кожного покрова), так и по лабораторным показателям (гипербилирубинемия, повышение трансаминаз крови). В рамках генотипирования для диагностики нами взяты 2 медленных аллеля *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, приводящих к снижению активности изоформы *CYP2C9*, ферментной системы цитохрома P450, так как большинство НПВП метаболизируется именно этой ферментной системой. Дополнительно проведен анализ метаболизма II фазы (глюкуронизация). Для большинства НПВП метаболизм II фазы проходит посредством UGT (уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы), который имеет генетический полиморфизм. Учитывая, что в лабораторных анализах у наших пациентов отмечалась гипербилирубинемия, то в рамках ФГТ мы проводили исследование гена *UGT1A1*, ответственного не только за метаболизм НПВП, но и за развитие синдрома Жильбера.

Среди пациентов, которым проводилось генотипирование, у 16 выявлены симптомы, характерные для НПВП-гастропатии, и у 14 – проявления гепатотоксичности, причем у 7 пациентов было сочетание жалоб со стороны ЖКТ и печени. При анализе генотипирования по изоформе *CYP2C9*2* выявлены 4 гетерозиготных пациента, а по изоформе *CYP2C9*3* – 5 пациентов было гетерозиготными, что связано с риском развития НПВП-гастропатий. При ФГТ пациентов на *UGT1A1*, 6 пациентов оказались с гомозиготным генотипом и 8 – гетерозиготным, что характеризуется высокими рисками развития синдрома Жильбера.

По результатам генотипирования всем пациентам проведена коррекция и персонализированный подбор НПВП-терапии, что существенно снизило количество НПР (см. таблицу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, персонализированный подход – выбор наиболее безопасного НПВП на основе результатов генотипирования позволяет избежать ятрогенных осложнений, повысить КЖ пациента и увеличить эффективность лечения болевого синдрома.

Следует отметить, что в настоящее время в России проведение фармакогенетического исследования для пациентов, принимающих НПВП, четко не регламентировано и не включено в стандарты и протоколы ведения пациентов с хронической болью [27].

Разработка методов и средств эффективной профилактики данных осложнений, принимая во внимание широкий оборот НПВП среди населения, рассматривается медицинским сообществом как важная медицинская и социальная задача. Основным звеном указанных мер профилактики в большинстве рекомендаций является персонализированный подход для назначения НПВП с учетом клинических особенностей заболеваний, факторов риска, имеющихся у пациента, и фармакологических свойств конкретных препаратов

из этой группы. Одним из методов этой профилактики является создание гармонизированных протоколов для отбора пациентов на ФГТ.

* * *

Работа выполнена на базе ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства».

Источник финансирования:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов:

конфликт интересов не заявляется.

Литература/Reference

1. Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000; 13 (3): 205–17. DOI: 10.1097/00002517-200006000-00003
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН.* 2012; 9: 54–8 [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 9: 54–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i9.407
3. Ахмадеева Л.Р., Раянова Г.Ш. Острые неспецифические боли в пояснице как медикосоциальная проблема. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 113 [Akhmadeeva L.R., Rayanova G.S. Acute non-specific low back pain as a medical and social problem. *Modern problems of science and education.* 2016; 3: 113 (in Russ.)].
4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10: 287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
5. Эрдеc Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Тер арх.* 2008; 5: 59–66 [Érdes S.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Low back pain in general medical practice. *Ter arkh.* 2008; 80 (5): 59–61 (in Russ.)].
6. Титова Н.В. Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ.* 2016; 12: 775–81 [Titova N.V. Patient s nespetsificheskoi bol'yu v nizhnei chasti spiny: algoritm diagnostiki i terapii. *RMZh.* 2016; 12: 775–81 (in Russ.)].
7. Cypress B.K. Characteristics of physician visits for back symptoms: A national perspective. *Am J Public Health.* 1983; 73 (4): 389–95. DOI: 10.2105/ajph.73.4.389
8. Якупов Э.З., Якупова С.П., Муслимова Е.А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (12): 98–103 [Yakupov É.Z., Yakupova S.P., Muslimova E.A. The multivector nature of relief of acute and chronic pain and necessity of using pain coping strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015; 115 (12): 98–103 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201511511298-103
9. Blumer D., Heiborn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain prone disorder. *J Nerv Dis.* 1981; 170: 381–406. DOI: 10.1097/00005053-198207000-00001
10. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003; 81 (9): 646–56.
11. Спириh Н.Н., Киселев Д.В. Проблемы хронической боли в спине: фасеточный синдром. *РМЖ.* 2015; 17: 1025–30 [Spirin N.N., Kiselev D.V. Problemy khronicheskoi boli v spine: fasetochnyi sindrom. *RMZh.* 2015; 17: 1025–30 (in Russ.)].
12. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10: 287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
13. Burchiel K.J. (Ed). *Surgical Management of pain.* 2nd ed. Thieme, 2015; p. 37–42.

14. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. *РМЖ*. 2015; 23 (30): 16–8 [Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Voprosy dlitel'noi terapii bolevykh sindromov. *RMZh*. 2015; 23 (30): 16–8 (in Russ)].

15. Журавлева М.В., Обжерина А.Ю. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований. *Ведомости НЦЭСМП: Клиническая фармакология*. 2011; 2: 31–4 [Zhuravleva M.V., Obzherina A.Yu. Topical issues of improving the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the importance of clinical pharmacology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2011; 2: 31–4 (in Russ.)].

16. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», 2015; 41 с. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike», 2015; 41 p. (in Russ.)].

17. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Бабаянц А.В. и др. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013; 4: 11–7 [Gelfand B.R., Protsenko D.N., Babayants A.V. et al. Upper gastrointestinal tract acute bleeding: from epidemiology to the conservative therapy concept formation. *Infektsii v khirurgii*. 2013; 4: 11–7 (in Russ.)].

18. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16 (5): 821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f

19. Stam W., Jansen J., Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 6–20. DOI: 10.2174/1874312901206010006

20. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3

21. Махарин О.А., Женило В.М., Патюченко О.Ю. Современные представления о фармакогенетике боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 219–23 [Makharin O.A., Zhenilo V.M., Patyuchenko O.Yu. Modern ideas about the pharmacogenetics of pain (review). *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 219–23 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-219-223

22. Игнатов Ю.Д., Кукес В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Ignatov Yu.D., Kukes V.G., Mazurov V.I. Klinicheskaya farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. M.: GEOTAR-Media, 2010 (in Russ.)].

23. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. Фармакогенетическое тестирование – новая медицинская технология. *Модернизация здравоохранения: политика и управление в здравоохранении*. 2010; 2: 39–43 [Sychev D.A., Kukes V.G., Tashenova A.I. Pharmacogenetic testing: a new medical technology. *Modernizatsiya zdavookhraneniya: politika i upravlenie v zdavookhraneni*. 2010; 2: 39–43 (in Russ.)].

24. Blanco G., Martinez C., Ladero J.M. et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (1): 37–43. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f305a9

25. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет*. 2018; 21: 204–9 [Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 21: 204–9 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209

26. Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычев Д.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019; 2: 26–17 [Muradyan A.A., Blagovestnov D.A., Sychev D.A. Primeneniye farmakogeneticheskikh podkhodov k posleoperatsionnomu obezbolivaniyu. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019; 2: 26–17 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10054

27. Екушева Е.В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 93–8 [Ekusheva E.V. Current approaches to therapy of chronic daily headache. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 93–8 (in Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98

PHARMACOGENETIC TECHNOLOGIES AS PART OF A PERSONALIZED APPROACH FOR BACK PAIN

S. Mitkovsky¹, N. Ponomareva¹, Candidate of Medical Sciences; V. Mitkovsky^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Kiparisova², MD; Professor E. Ekusheva^{2,3}, MD

¹Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Federal Biomedical Agency of Russia, Goluboe Village, Moscow Region

²Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

³Belgorod State National Research University

The paper presents an update on the feasibility of a personalized approach and sets forth the criteria for selecting patients with chronic pain for pharmacogenetic testing (PGT).

Objective: to improve quality of life in patients with chronic pain through PGT and personalized therapy selection. Genotyping was performed in 22 patients with adverse reactions (ARs) as gastropathies associated with the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatotoxicity. The results of CYP2C9*3, CYP2C9*3, and UGT1A1 genotypes were analyzed. According to the results of PGT, the therapy was corrected, causing the ARs to decrease.

Key words: personalized medicine, pharmacogenetic study, biopsychosocial model of illness, multidisciplinary approach, chronic pain.

For citation: Mitkovsky S., Ponomareva N., Mitkovsky V. et al. Pharmacogenetic technologies as part of a personalized approach for back pain. *Vrach*. 2021; 32 (9): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>



ВРАЧ
Журнал с дополненной реальностью
Интеллектуальное сочетание печати и мультимедиа

ОСТЕОПРОТЕНТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ИНСТРУКЦИЯ

3 простых шага к дополненной реальности [AR*]

1 Установите бесплатное приложение ScanAR — сканер дополненной реальности. Перейдите в App Store или Google Play с помощью QR-кода или скачайте приложение на сайте ar-l.ru



2 Найдите изображение со знаком приложения и наведите на него камеру устройства



3 Встречайте дополненную реальность! Смотрите, как оживает публикация с AR



<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-05>

Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию

Ю.П. Успенский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Ю.А. Фоминых^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
К.Н. Наджафова¹,
А.В. Кошцев³, кандидат медицинских наук,
А.М. Косарева¹,
Д.Е. Никитина¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России

E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Ведению пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), перенесших холецистэктомию (ХЭ), часто уделяется недостаточное внимание. Качество жизни таких больных может оставаться низким после выполнения вмешательства ввиду ряда органических и функциональных расстройств.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности и безопасности приема универсального гепатопротектора на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Эсхол 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина Спарекс 200 мг у пациентов с ЖКБ, перенесших ХЭ.

Материал и методы. В исследовании участвовали 40 пациентов, которым выполнялась плановая ХЭ. Пациентов разделили на 2 группы по 20 человек: 1-я группа после оперативного лечения получала лечение комбинацией препаратов; 2-я группа – только немедикаментозные рекомендации. Всем пациентам до операции и через 3 мес после нее выполнялось биохимическое исследование крови, УЗИ органов брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, оценивались гастроэнтерологические жалобы, качество жизни и психологический статус.

Заключение. Комплексная терапия, включающая назначение гепатопротектора на основе УДХК (Эсхол) и селективного спазмолитика (Спарекс), продемонстрировала высокую эффективность и безопасность, и может быть рекомендована для ведения пациентов с ЖКБ, перенесших ХЭ.

Ключевые слова: гастроэнтерология, желчнокаменная болезнь, холецистэктомию, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021; 32 (9): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-05>

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным разных авторов, холелитиазом страдает около 10–20% населения трудоспособного возраста. В нашей стране ЖКБ страдают 21,7% женщин и 12,5% мужчин [1]. Распространенность заболевания постоянно возрастает, в том числе среди детей, у которых холелитиаз уже выявляется с частотой около 5% [2].

Есть разные методы лечения ЖКБ, но ни один из них не является радикальным. Одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомию (ЛХЭ), которая ассоциирована с низкой частотой осложнений и благоприятными результатами в послеоперационном периоде [3].

При наличии симптоматики ЖКБ холецистэктомию (ХЭ) способствует ее купированию в 53,0–81,5% случаев, приводит к уменьшению явлений диспепсии и болевого синдрома соответственно в 56 и 72% случаев. Однако несмотря на значительный опыт выполнения, хирургическое лечение далеко не всегда приводит к полному излечению, и >40% пациентов не отмечают облегчения симптомов после вмешательства [4].

У 25–30% пациентов, перенесших ХЭ, сохраняются или через некоторое время возобновляются абдоминальные боли и диспептические расстройства, требующие коррекции. Кроме того, у 80% пациентов наблюдается бессимптомное течение ЖКБ. У таких пациентов часто жалобы со стороны ЖКТ появляются впервые именно после выполнения ХЭ [5].

К возникновению жалоб после оперативного лечения ЖКБ приводит так называемый постхолецистэктомиический синдром – полиэтиологический синдром, включающий и органические, и функциональные причины [6]. По данным разных авторов, распространенность постхолецистэктомиического синдрома среди пациентов, перенесших ХЭ, составляет 4,3–80% [5]. Патологические состояния после ХЭ обусловлены исчезновением функций желчного пузыря, таких как концентрационная, секреторная, гормональная, резервуарная, абсорбционная, сократительная [7]. Недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку во время приема пищи связано с формированием билиарной и панкреатической недостаточности, нарушением кишечного пищеварения, дуоденостазом, хологенной диареей и синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике. В то же время неконтролируемое поступление желчи в кишку в период между приемами пищи способствует формированию дуоденогастрального, дуоденогастроэзофагеального, дуоденобилиарного, дуоденопанкреатического рефлюкса [8].

У большинства пациентов после операции формируется гипертонус сфинктера Одди [9]. По данным

литературы, он сохраняется повышенным в течение 6–12 мес после операции и особенно выражен в первый месяц после ХЭ. В дальнейшем у 50% больных тонус нормализуется при отсутствии органических изменений сфинктера [8]. В позднем постхолецистэктомическом периоде распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии, хронического панкреатита, хронических гепатитов и кишечной патологии более высокая, чем до ХЭ [10].

МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕБЕВЕРИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ

Важное место в ведении пациентов, перенесших ХЭ, заслуженно отводится препаратам урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), поскольку нарушения химического состава желчи после ХЭ сохраняются, и это становится причиной формирования микролитов в протоках, холедохолитиаза, папиллита, стеноза дистального отдела холедоха и рецидивирующего панкреатита [7].

В составе пузырной желчи около 12% солей желчных кислот, из них всего 1–3% составляет УДХК — гидрофильная третичная холевая кислота, в то время как 97–99% желчных кислот в желчи являются гидрофобными, т.е. липофильными. Именно их липофильность обеспечивает эмульгирование и гидролиз жиров, активацию панкреатических и кишечных ферментов, всасывание и синтез триглицеридов (ТГ), участие в обмене белков и углеводов, жирорастворимых витаминов, холестерина, солей кальция.

В условиях отсутствия желчного пузыря асинхронное с приемом пищи поступление желчных кислот в тонкую кишку может вызывать холагенную диарею. Гидрофобными желчными кислотами (ЖК) являются хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая. УДХК по своим свойствам в сравнении с другими ЖК максимально гидрофильна и минимально липофильна. Это позволяет ей конкурентно замещать токсичные ЖК при всасывании в тонкой кишке в процессе энтерогепатической циркуляции, а также при встраивании в клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и энтероцитов. Таким образом, УДХК предотвращает токсический эффект липофильных ЖК.

Единственным способом изменить качественный состав циркулирующих ЖК является прием УДХК. При ежедневном употреблении УДХК в суточной дозе 10–15 мг/кг массы тела ее концентрация повышается с 1–3 до 40–50%, а содержание хенодезоксихолевой кислоты снижается с 45 до 15% [11]. Помимо цитопротективного, гепатопротективного, мембраностабилизирующего эффекта УДХК обладает целым рядом других эффектов — антифибротическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, гиполипидемическим, антихолестатическим, иммуномодулирующим, анти-

пролиферативным, противовоспалительным, дезинтоксикационным [12].

Механизмы действия УДХК на клеточном уровне достаточно хорошо изучены. Данная кислота участвует в многочисленных процессах — регуляции транскрипции транспортных белков; передаче сигналов везикулярного экзоцитоза и интеграции белков-переносчиков в апикальные мембраны гепатоцитов; модуляции апикальной секреции гепатоцита посредством регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования транспортных белков; влияет на проницаемость митохондриальной мембраны; подавляет освобождение митохондриального цитохрома С; оказывает антиапоптотическое действие; модулирует клеточный иммунитет, воздействуя на aberrантную экспрессию молекул HLA класса I на гепатоцитах; влияет на секрецию цитокинов моноцитами; встраивается в фосфолипиды мембран, защищая от эмульгирующего действия гидрофобных желчных кислот; встраивается в состав мицелл в желчи; уменьшает содержание активаторов фиброгенеза и подавляет перисинусоидальное коллагенообразование; угнетает активность звездчатых клеток; ингибирует Na^+ - K^+ -АТФазу и другие мембранные транспортеры [13].

Механизмы действия УДХК многообразны, но при лечении пациентов с ЖКБ наиболее важны холеретический и литолитический эффекты [14]. Активация кальций-зависимой протеинкиназы приводит к стимуляции экзоцитоза в клетках печени, что приводит к уменьшению концентрации гидрофобных ЖК. При индукции бикарбонатного холереза усиливается элиминация гидрофобных ЖК в просвет кишечника. Литолитический эффект УДХК осуществляется за счет увеличения удельного веса ЖК в желчи и образования жидких кристаллов с молекулами холестерина, что предупреждает образование конкрементов и способствует их растворению. Заслуживают внимания некоторые особенности клинического действия УДХК. Оказалось, что УДХК значительно уменьшает проявления «билиарной диспепсии». Эта особенность действия препарата имеет большую клиническую значимость для пациентов, перенесших ХЭ, поскольку диспепсия у таких больных выражена порой довольно ярко [15].

УДХК способна снижать адсорбцию жиров в кишечнике, вмешиваясь в их трансформацию на уровне печени, кислота подавляет синтез эндогенного холестерина. При этом отмечается положительное влияние на метаболические расстройства, ассоциированные с патологией печени, такие как ожирение, дислипидемия, оксидативный стресс. Таким образом, УДХК может предотвращать прогрессирование предикторов метаболического синдрома и профилактировать сердечно-сосудистые осложнения [12].

Гепатопротектор Эксхол выпускается в дозе 500 мг в форме делимой таблетки, что позволяет удобно дози-

ровать лекарственный препарат и сократить количество принимаемых таблеток, что способствует повышению комплаентности пациентов.

При выборе препарата для миотропной терапии пациентам в постхолестистэктомическом периоде важно, чтобы препарат обладал высокой селективностью, снимая спазм сфинктера Одди, не вызывая при этом его атонии. Для этих целей хорошо подходит мебеверин. Он блокирует натриевые каналы в мембране миоцитов, препятствуя току ионов натрия в клетку, в то же время ионы кальция не могут проникнуть через мембрану, в результате мышечное волокно не сокращается – так формируется мощный спазмолитический эффект [12]. Препараты на основе мебеверина обладают высокой релаксирующей селективностью, которая в 20–40 раз выше, чем у папаверина. Кроме того, мебеверин может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после перенесенной ХЭ. Препарат нормализует тонус гладкой мускулатуры и моторику кишечника, способен устранять функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику и спазмофилию без развития вторичной гипотонии, что достигается непрямым уменьшением оттока ионов кальция [15].

Мебеверин метаболизируется в тонкой кишке, затем поступает в печень и далее следует в системный кровоток в виде неактивного метаболита, следовательно, он не оказывает никаких системных эффектов. Селективный спазмолитик Спарекс создан с помощью технологии матричного высвобождения лекарственной субстанции, благодаря чему достигается необходимая концентрация лекарства в течение 12 ч, удобная схема приема (2 раза в сутки утром и вечером) и хорошая переносимость препарата [12], при этом не требуется коррекции дозы для пожилых пациентов.

Целью нашей работы было оценить эффективность и безопасность комбинированного приема универсального гепатопротектора на основе УДХК Эксхол 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина Спарекс 200 мг у пациентов с ЖКБ, перенесших ХЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 40 пациентов, которым выполнялась плановая ЛХЭ на базе 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Всем пациентам до оперативного вмешательства по удалению желчного пузыря выполнялось:

- стандартизированное тестирование;
- объективное обследование;
- биохимическое исследование крови – определение уровня аспартагминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ);

- липидограмма – определение уровня общего холестерина (ХС), ТГ, липопротеидов высокой, низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, индекса атерогенности (ИА);
- УЗИ органов брюшной полости;
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ);
- оценка качества жизни (КЖ) с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale);
- оценка КЖ с помощью опросников SF-36 (The Short Form (36) Health Survey);
- оценка психологического статуса пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Оценка гастроэнтерологических жалоб проводилась с помощью опросника GSRS, который состоит из 15 пунктов, преобразующихся в 5 шкал:

- абдоминальная боль (1, 4-й вопросы);
- рефлюкс-синдром (2, 3, 5-й вопросы);
- диарейный синдром (11, 12, 14-й вопросы);
- диспептический синдром (6, 7, 8, 9-й вопросы);
- синдром запоров (10, 13, 15-й вопросы).

Показатели шкал оцениваются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ [16].

Уровни тревоги и депрессии по шкале HADS определяются по сумме 7 вопросов, каждый из которых оценивается на 0–3 баллов. Чем выше показатели, тем более выражена тревога или депрессия: 8–10 баллов соответствуют субклинической тревоге/депрессии, ≥11 баллов – клинически выраженной тревоге/депрессии.

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Все шкалы группируются в 2 показателя «физический компонент здоровья» (Physical health – PH) и «психологический компонент здоровья» (Mental Health – MH). Чем больше число набранных баллов, тем выше КЖ.

После проведения оперативного лечения пациентам были даны рекомендации по амбулаторному лечению, при этом все пациенты были разделены на 2 группы:

- пациенты 1-й группы (n=20) получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты, а также дополнительно принимали УДХК (препарат Эксхол 500 мг) в суточной дозе 10 мг/кг, разделенной на 2 приема в течение 3 мес, в комбинации с мебеверинном (препарат Спарекс 200 мг) по 2 раза в сутки в течение 1 мес;

- пациенты 2-й группы (n=20) получали только рекомендации по модификации образа жизни и соблюдению гипокалорийной диеты.

Повторная оценка всех показателей в обеих группах проводилась через 3 мес после ЛХЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное лечение проводилось в плановом порядке методом ЛХЭ. Осложнений, связанных с оперативным вмешательством и анестезиологическим сопровождением в обеих группах, не наблюдалось, длительность госпитализации составляла в среднем 4–5 сут.

Исходно пациенты в обеих группах имели сопоставимые уровни жалоб согласно опроснику GSRS. Через 3 мес после операции в 1-й группе пациентов наблюдалось значительное снижение показателей уровней абдоминальной боли и диспепсии в сравнении со 2-й группой. Пациентов 1-й группы после начала терапии практически перестали беспокоить абдоминальные боли и диспепсия. У 1 пациентки после

окончания приема УДХК вновь возобновились жалобы, присутствовавшие до операции. Вероятно, ведущую роль в симптоматике у данной больной играла именно билиарная диспепсия и ХЭ не избавила ее от симптомов. В данной ситуации ей было рекомендовано продление курса приема УДХК еще на 3 мес с последующей повторной консультацией гастроэнтеролога.

Снижение уровней показателей синдромов рефлюкса и запора было сходным в обеих группах. Во 2-й группе наблюдался прирост случаев синдрома диареи, в то время как в 1-й группе отмечалось небольшое снижение данного показателя (рис. 1).

Средние уровни тревоги и депрессии до ХЭ в группах различались, уровни тревоги оказались выше в 1-й группе, уровни депрессии – выше во 2-й. Через 3 мес после оперативного лечения в обеих группах отмечалось одинаковое снижение уровня тревоги. В 1-й группе пациентов, получавших препараты, отмечалось значительное снижение уровня депрессии, при этом во 2-й группе наблюдалось повышение уровня депрессии в сравнении с предоперационными показателями, не достигающее, однако до клинически значимых цифр (рис. 2).

Исходно в обеих группах средние уровни ферментов печени и амилазы не превышали референсных значений, однако у отдельных пациентов отмечалось небольшое повышение этих показателей. За период наблюдения в 1-й группе у всех пациентов наблюдалась нормализация уровней ферментов, во 2-й группе уровни средние уровни ферментов снизились, но не у всех достигли нормальных значений.

В 1-й группе у всех пациентов отмечалась нормализация показателей липидного спектра крови, в то время как во 2-й группе отмечено нарастание уровней атерогенных липидов. Биохимические показатели и уровни липидов в группах приведены в таблице.

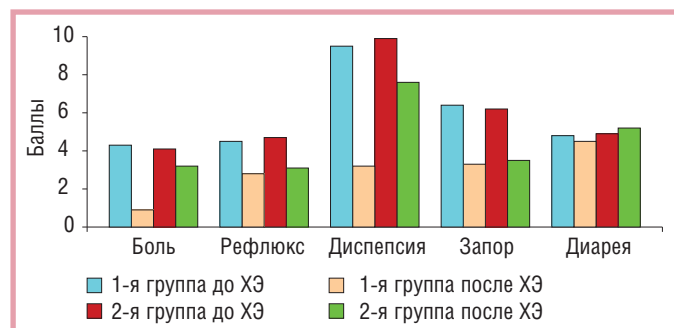


Рис. 1. Сравнительные результаты опросника GSRS у пациентов 1-й (прием препаратов Эксхол 500 мг и Спарекс 200 мг) и 2-й групп до и после ХЭ

Fig. 1. Comparative results of the GSRS questionnaire in Group 1 patients (taking Exhol 500 mg and Sparex 200 mg) and Group 2 before and after cholecystectomy

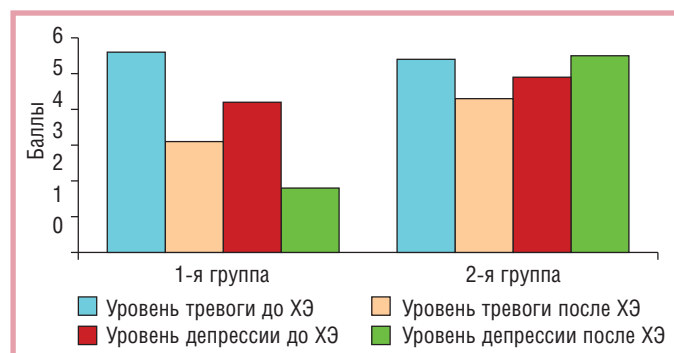


Рис. 2. Средние уровни тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов 1-й (прием препаратов Эксхол 500 мг и Спарекс 200 мг) и 2-й групп до и после ХЭ

Fig. 2. The mean levels of anxiety and depression according to the HADS questionnaire in Group 1 patients (taking Exhol 500 mg and Sparex 200 mg) and in Group 2 ones before and after cholecystectomy

Средние значения биохимических показателей крови в обеих группах				
The mean values of blood biochemical parameters in both groups				
Показатели крови	1-я группа		2-я группа	
	до ХЭ	после ХЭ	до ХЭ	после ХЭ
АСТ, ед/л	29,5	18,7	29,9	29,1
АЛТ, ед/л	29,1	17,6	30,2	27,1
ГГТП, ед/л	41,9	31,4	44,4	41,1
ЩФ, ед/л	65	46,8	101	87,9
Амилаза, ед/л	47,2	30,1	45,7	40,4
ХС, ммоль/л	5,8	4,1	6,0	6,2
ТГ, ммоль/л	1,8	1,6	1,5	1,9
ЛПНП, ммоль/л	3,7	2,9	4,1	4,5
ИА	3,6	3,1	3,8	4,1

СПАРЕКС® НАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОЧНО В ЦЕЛЬ!

Мебеверин



Кишечник
кишечная колика,
СРК¹



Сфинктер Одди
желчная колика¹



Желчевыводящие пути
желчная колика¹

**При боли, спазме
и дискомфорте
в области живота**

- Селективный эффект при спазме и боли в животе^{1,2}
- Удобный прием – 1 капсула с пролонгированным высвобождением 2 раза в сутки^{1,3}
- Упаковка №30 – для приема по требованию и №60 – для курсового приема^{1,4}



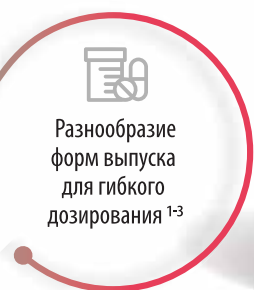
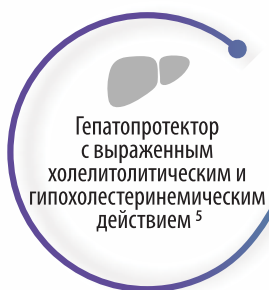
¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Спарекс® капсулы с пролонгированным высвобождением, ЛСР-004416/09 от 04.06.2009 (переоформление 28.06.2021), с учетом изменений 1-5; ² Eisenburg J., Kruis W. 1978; Connel A.M., 1985, Evans P.R., Back Y.T. 1996; ³ По сравнению с таблетками Мебеверин, которые принимаются 3 раза в сутки согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спарекс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-005631 от 08.07.2019 (переоформление 13.09.2019), с учетом изменения 1; ⁴ Сайфутдинов Р. Г. Возможности применения российского препарата Спарекс при обострении хронического панкреатита. Медицинский альманах №1 (47); 2017.



ЭКСХОЛ®

урсодезоксихолевая кислота
гепатопротекторное средство

Приоритет на снижение литогенности желчи¹⁻⁶



РЕКЛАМА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® капсулы, ЛСР-005648/09 от 14.07.2009 (переоформление 03.02.2020), с учетом изменения 1. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-002956 от 14.04.2015 (переоформление 28.04.2020) без изменений. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® суспензия для приема внутрь, ЛП-005394 от 07.03.2019, с учетом изменения 1. 4. О.Н. Минушкин и соавт. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни. Медицинский совет, №5 2017. с. 61-65. 5. Отчет РКМ от 2008 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урсодехол (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофалк («DR.FALK», Германия)». 6. Отчет РКМ № 287 от 30.04.2013 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эксхол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и Эксхол®, капсулы, 250 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия)»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54

Доступен в аптеках
и на интернет-площадках

здравсити apteka.ru

СБЕР
ЕАПТЕКА

Ютека

По данным УЗИ органов брюшной полости, у всех пациентов исходно диагностированы конкременты желчного пузыря; признаки стеатогепатоза выявлены у 14 человек в 1-й группе, у 13 – во 2-й, стеатоз/липоматоз поджелудочной железы выявлен у 16 из 20 пациентов в каждой из групп. По окончании периода терапии достоверного уменьшения признаков стеатоза в группах не выявлено, что может быть связано с ограниченным периодом наблюдения (3 мес).

По данным МРХПГ, перед оперативным лечением в каждой из групп у 1 пациента был выявлен холедохолитиаз, у 1 пациента во 2-й группе выявлена киста поджелудочной железы размером до 6 мм. Пациентам с холедохолитиазом перед выполнением ЛХЭ выполнялась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией. Через 3 мес после ЛХЭ в обеих группах при повторной МРХПГ данных за холедохолитиаз не получено. У 1 пациента во 2-й группе сформировалась стриктура холедоха, у другого пациента 2-й группы выявлено увеличение размеров кисты поджелудочной железы до 40 мм, по поводу чего пациенты направлены на консультацию к хирургу.

Суммарные показатели физического и психологического здоровья, оцененные по опроснику КЖ SF-36, показали значительно больший прирост в 1-й группе пациентов в сравнении со 2-й (рис. 3).

При оценке нежелательных явлений у 1 пациентки в 1-й группе отмечалась тошнота со 2-го дня приема препарата Эксхол 500 мг, которая прошла самостоятельно после 3-го дня приема без изменения терапии. Других серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильное ведение пациентов, перенесших ХЭ, имеет большую клиническую и социальную значи-

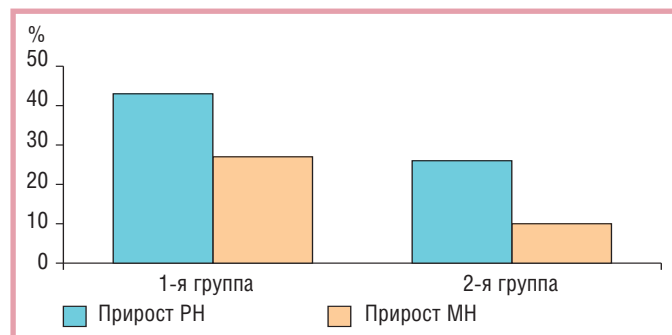


Рис. 3. Прирост средних уровней показателей физического (РН) и психического (МН) здоровья по опроснику SF-36 у пациентов 1-й (прием препаратов Эксхол 500 мг и Спарекс 200 мг) и 2-й групп после ХЭ

Fig. 3. An increase in the mean levels of physical health (PH) and mental health (MH) indicators according to the SF-36 questionnaire in Group 1 patients (taking Exhol 500 mg and Sparex 200 mg) and in Group 2 after cholecystectomy

мость. При выполнении оперативного вмешательства вкладывается большой труд хирургов, а КЖ пациентов даже после успешной операции в отдаленном периоде может оказаться низким при сохраняющихся или появившихся вновь гастроэнтерологических жалобах. Применение препаратов УДХК и мебеверина является патогенетически обоснованным у пациентов в постхолестеатомическом периоде. Данная комбинация позволяет избавить пациентов от боли и диспепсии в послеоперационном периоде, снижает риск отдаленных последствий ХЭ, благоприятно влияет на липидный спектр крови, способствует значительному повышению КЖ таких пациентов. Вопрос о длительности назначения мебеверина остается открытым, поскольку спазм сфинктера Одди после ХЭ может сохраняться до 1 года. Комплексная схема, включающая назначение гепатопротектора на основе УДХК (Эксхол) и селективного спазмолитика (Спарекс), демонстрирует высокую эффективность и безопасность и может быть рекомендована при ведении пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу ЖКБ.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Тер арх.* 2021; 93 (2): 209–14 [For citation: Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 209–14 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616
2. Swarne E., Srikanth M.S., Shreyas A. al. Recent advances, novel targets доктор медицинских наук, профессор, and treatments for cholelithiasis; a narrative review. *Review. Eur J Pharmacol.* 2021; 5 (908): 174376. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174376
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни. *Университетский терапевтический вестник.* 2019; 1 (1): 59–71 [Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. The role of serum lipids in the development of gallstone disease. *University Therapeutic Journal.* 2019; 1 (1): 59–71 (in Russ.)].
4. Latenstein C.S.S., Hannink G., van der Bilt J.D.W. et al. A clinical decision tool for selection of patients with symptomatic cholelithiasis for cholecystectomy based on reduction of pain and a pain-free state following surgery. *JAMA Surg.* 2021; 11: e213706. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.3706
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. *Университетский терапевтический вестник.* 2020; 2 (2): 23–9 [Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Long-term effects of laparoscopic cholecystectomy. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2 (2): 23–9 (in Russ.)].
6. Митушева Э.И., Сайфутдинов Р.Г., Шаймарданов Р.Ш. Гепатопанкреатобилиарная система и качество жизни после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 3: 158–66 [Mitusheva E.I., Sayfutdinov R.G., Shaimardanov R.S. State of Hepatopancreatobiliary system and post-cholecystectomy quality of life. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 3: 158–66 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-158-166
7. Агафонова Н.А. Постхолестеатомический синдром: вопросы диагностики и лечения. М.: Прима: Принт, 2015; 156 с. [Agafonova N.A. Postcholecystectomy syndrome: issues of diagnosis and treatment. М.: Prima: Print, 2015; 156 s. (in Russ.)].

8. Велигоцкий Н.Н., Лазуткина Е.А., Арутюнов С.Э. и др. Постхолецистэктомический синдром с позиции хирурга и гастроэнтеролога. *Украинский журнал хирургии*. 2018; 2 (37): 16–21 [Veligotsky N.N., Lazutkina E.A., Arutyunov S.E. et al. Postcholecystectomy syndrome from the position of surgeon and gastroenterologist. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2018; 2 (37): 16–21 (in Russ.)]. DOI: 10.22141/1997-2938.2.37.2018.147842

9. Clout M., Blazeby J., Rogers C. Randomised controlled trial to establish the clinical and cost-effectiveness of expectant management versus preoperative imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with symptomatic gallbladder disease undergoing laparoscopic cholecystectomy at low or moderate risk of common bile duct stones (The Sunflower Study): a study protocol. *BMJ Open*. 2021; 11 (6): e044281. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044281

10. Минускин О.Н. Современные представления о постхолецистэктомном синдроме в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III. *Медицинский совет*. 2015; 13: 70–5 [Minushkin O.N. Current views on postcholecystectomy syndrome according to the Rome Consensus II–III guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015; 13: 70–5 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-70-75

11. Махов В.М., Володина Т.В., Панферов А.С. и др. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты. Опыт применения. *Медицинский совет*. 2016; 14: 62–7 [Makhov V.M., Volodina T.V., Panferov A.S., Turko T.V. Polynosological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). Practice of using. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016; 14: 62–7 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-62-67

12. Успенский Ю.П., Барышников Н.В., Фоминых Ю.А. и др. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2018; 8: 33–7 [Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A. et al. Efficacy and safety of the use of the combined scheme with ursodeoxycholic acid drugs and mebeverine in patients with metabolic syndrome. *Lechashchii vrach*. 2018; 8: 33–7 (in Russ.)].

13. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 8 (108): 4–10 [Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014; 8 (108): 4–10 (in Russ.)].

14. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю. и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Тер арх*. 2021; 93 (2): 179–86 [Bakulin I.G., Avalueva E.B., Serkova M.U. et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 179–86 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638

15. Рубан А.П., Багмет А.Д. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия – что дальше? *Курортная медицина*. 2014; 3: 97–103 [Ruban A.P., Bagmet A.D. Cholelithiasis, cholecystectomy – what's next? *Kurortnaya medicina*. 2014; 3: 97–103 (in Russ.)].

16. Опросник GSRS (русскоязычная версия) [электронный ресурс]. [The GSRS questionnaire (Russian version) [electronic resource] (in Russ.)]. URL: <https://medlec.org/lek-194496.html> (дата обращения/accessed: 16.08.2021).

USING AN URSODEOXYCHOLIC ACID WITH MEBEVERINE IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AFTER CHOLECYSTECTOMY

Professor Yu. Uspenskiy^{1,2}, MD; Professor Yu. Fominykh^{1,2}, MD; K. Nadzhafova¹; A. Kosheev³, Candidate of Medical Sciences; A. Kosareva¹; D. Nikitina¹

¹St.Petersburg State Pediatric Medical University

²Pavlov First St.Petersburg State Medical University

³Mechnikov North-Western State Medical University

Insufficient attention is often paid to the management of patients with cholelithiasis who have undergone cholecystectomy. The quality of life of such patients may remain low after the intervention due to a number of organic and functional disorders.

The aim of our work was to evaluate the effectiveness and safety of taking a universal hepatoprotector based on ursodeoxycholic acid (UDCA) Exhol 500 mg and a selective antispasmodic based on mebeverin Sparex 200 mg in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy.

Materials and methods. The study involved 40 patients who passed elective cholecystectomy. The patients were divided into 2 groups of 20 people, the first group received treatment with a combination of drugs after surgical treatment, the second group received only non-drug recommendations. All patients before the operation and 3 months after it underwent a biochemical blood test, ultrasound of the abdominal cavity, MRCPG, gastroenterological complaints, quality of life and psychological status were evaluated.

Conclusion. The complex scheme, including the appointment of a hepatoprotector based on UDCA (Exhol) and a selective antispasmodic (Sparex), demonstrates high efficacy and safety, and can be recommended for the management of patients with cholelithiasis who have undergone cholecystectomy.

Key words: gastroenterology, cholelithiasis, cholecystectomy, ursodeoxycholic acid, mebeverine.

For citation: Uspenskiy Yu., Fominykh Yu., Nadzhafova K. et al. Using an ursodeoxycholic acid with mebeverine in patients with cholelithiasis after cholecystectomy. *Vrach*. 2021; 32 (9): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-05>

Об авторах/About the authors: Uspenskiy Yu.P. ORCID: 0000-0001-6434-1267; Fominykh Yu.A. ORCID: 0000-0002-2436-3813; Nadzhafova K.N. ORCID: 0000-0002-8419-0272; Kosheev A.V. ORCID: 0000-0003-1803-5298

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Кongress-оператор: 000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

КСТ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-06>

Применение препарата Феназалгин при лечении лейкоплакии мочевого пузыря

А.Ю. Королев, кандидат медицинских наук,
Д.О. Костюченко

Университетская клиническая больница №1
им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного
медицинского университета
E-mail: doctor_1985@mail.ru

Приводятся результаты исследования эффективности препарата Феназалгин в качестве уроанальгетика в предоперационном периоде при лейкоплакии мочевого пузыря (МП) у женщин. В исследовании приняли участие 38 пациенток в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст – 22 года) с диагнозом лейкоплакия МП. В предоперационном периоде пациентки были разделены на 2 равнозначные группы: больные 1-й (n=19) группы на фоне консервативной терапии препаратами гиалуроновой кислоты (в виде инстилляций и перорального приема) и при необходимости – антибактериальной терапии получали препарат Феназалгин 100 мг (по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 сут, при необходимости курс повторялся с перерывом в 1 день); пациентки 2-й группы (n=19) на фоне аналогичной консервативной терапии получали другие нестероидные противовоспалительные препараты. Предоперационная подготовка занимала в средней 7–10 дней. Эффект препарата оценивали перед операцией и через 3 мес после операции перед проведением контрольной цистоскопии с помощью опросника OLeary/Sant, аналоговой шкалы симптомов синдрома болезненного МП и шкалы симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Pain and Urgency/frequency Patient Symptom Score).

Ключевые слова: урология, предоперационная подготовка, мочевого пузыря, лейкоплакия мочевого пузыря, Феназалгин.

Для цитирования: Королев А.Ю., Костюченко Д.О. Применение препарата Феназалгин при лечении лейкоплакии мочевого пузыря. Врач. 2021; 32 (9): 34–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-06>

Проблема плоскоклеточной метаплазии уротелия актуальна не только для российских исследователей, но и широко обсуждается среди зарубежных специалистов [1].

Ороговевающая плоскоклеточная метаплазия мочевого пузыря (МП), также известная как лейкоплакия МП, представляет собой аномалию уротелия, при которой последний превращается в плоскоклеточный эпителий под слоем кератина [2]. В результате нарушается защитный слой уротелия. При этом пациентки испытывают боль, рези, жжение при мочеиспускании, ноющие боли внизу живота, диспареунию и, считая это признаками цистита, начинают

принимать антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), проводят физиотерапевтическое лечение, которое приносит лишь временное улучшение.

А.П. Фрумкин в работе «Цистоскопический атлас» приводит подробное описание лейкоплакии МП, он также указывает на возможность малигнизации лейкоплакии: «Лейкоплакия мочевого пузыря является типичным выражением метаплазии переходного эпителия в плоский с ороговением, вызываемой и поддерживаемой хронически протекающими воспалительными и нейротрофическими процессами в мочевом пузыре. В отдельных случаях ороговевающий эпителий покрывает значительные пространства, оставляя только сравнительно небольшие прогалены, имеющий нормальный цвет слизистой оболочки с расширенными сосудами, или занимает только отдельные участки слизистой пузыря. Края лейкоплакической пленки в большинстве случаев приподняты и отделены, создавая ложное впечатление возможности захватить такую пленку щипцами и снять со слизистой пузыря. Ороговевающий эпителий может также инкрустироваться солями фосфатов, теряя при этом характерную серебристость окраски» [3].

По данным российских авторов, хроническим рецидивирующим циститом страдают до 1/3 всех женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, при цистоскопии у 63,6–100% больных со стойкой дизурией и хронической тазовой болью обнаруживаются лейкоплакию с расположением в шейке МП и мочепузырном треугольнике. Лейкоплакия представляет собой патологический процесс, который характеризуется нарушением основных функций многослойного плоского эпителия – отсутствием гликогенообразования и возникновением ороговения, которые в норме отсутствуют. До настоящего времени тактика лечения в зависимости от стадии патологического процесса не выработана, нет единого мнения о необходимости хирургического лечения [4, 5].

Метаплазия слизистой МП может быть аномальной реакцией на воспаление МП, раздражая область мочепузырного треугольника. Она становится местом наименьшего сопротивления для инфекции, так как бактериям легче прилипнуть или пенетрировать на этом участке, чем на нормальном уротелии. Электронная микроскопия показала ослабленную герметичность метаплазированного эпителия для мочи. В отличие от переходного эпителия, плоскоклеточный эпителий испытывает недостаток плотных межклеточных соединений, следовательно, моча может проникать в подслизистый слой и вызывать воспалительные изменения (Morgan R.J. и соавт., 1975). Соответственно раздражаются болевые рецепторы в мочепузырном треугольнике с последующим развитием ирритативной симптоматики [6, 7]. В 63,6% случаев мы наблюдали только местную тригональную плоскоклеточную метаплазию (лей-

коплазию), ее можно считать парафизиологическим состоянием, присутствующим у 50–70% фертильных женщин, ее жесткий, непроницаемый эпителий может предложить этиологическую гипотезу дизурического синдрома. При лечении этого поражения эндоскопической инфильтрацией мы получили симптоматологические результаты у 47,8% пациентов, даже если только за короткий период (1–2 года). Это лечение простое и может быть повторено, если пациент на него хорошо реагирует [8].

На сегодня методы диагностики, лечения и оценки прогноза при лейкоплакии МП вызывают разногласия среди специалистов. Одни авторы под термином «лейкоплакия» понимают плоскоклеточную метаплазию с кератинизацией (Connery D.V., 1953), другие – плоскоклеточную метаплазию уротелия, выделяя в целом различные тактики лечения и прогноз в зависимости от формы (Матвеев Б.П., 2011). Некоторые авторы рассматривают плоскоклеточную метаплазию без кератинизации и кератинизирующую метаплазию как стадии одного процесса (Неймарк А.И. и др., 2003). В абсолютном большинстве случаев плоскоклеточная метаплазия представлена изменениями без кератинизации (Young R.H., 2008), кератинизирующая форма относится к нечастым состояниям и выявляется в 1 случае на 10 000 всех госпитализаций в урологический стационар (Connery D.V., 1953) [9].

Типичная картина, характерная для плоскоклеточной метаплазии, – определяемое при цистоскопии белесоватое бархатистое пятно в области треугольника Лъето. Такие изменения могут быть выявлены у 80% здоровых женщин [9].

Варианты лечения делят на 2 категории: консервативное и оперативное. Мы придерживаемся оперативного метода лечения, считая его наиболее эффективным. Но предоперационная подготовка занимает определенное время и качество жизни пациентки страдает. Прием НПВП и антибиотиков при этом не всегда эффективен. В настоящее время на рынке имеется препарат Феназалгин, который обладает выраженным анальгетическим и антидизурическим действием.

Феназалгин (феназопиридина гидрохлорид 100 мг) – это селективный уроанальгетик с узконаправленным, избирательным действием в мочевыводящих путях. Выделяясь с мочой, феназопиридин воздействует на слизистую оболочку нижних мочевыводящих путей, где оказывает местный анальгетический эффект. Это действие помогает уменьшить дизурические явления, в том числе боль, жжение, учащенное мочеиспускание, и существенно улучшает качество жизни пациентов. Феназопиридин и его метаболиты быстро выводятся из организма почками – на 90% в течение 1 сут при приеме 600 мг/сут феназопиридина, при этом 41% в виде неизмененного препарата и 49% – в виде метаболита. Показания к применению пре-

парата Феназалгин – симптоматическая терапия дизурии (в том числе боль, жжение, учащенное мочеиспускание), вызванной раздражением слизистой оболочки нижних мочевыводящих путей вследствие инфекций, травм, хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, использования зонда или катетера [10].

Цель исследования – определить эффективность препарата Феназалгин в качестве уроанальгетика в предоперационном периоде при лейкоплакии МП у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 8 мес (с июня 2020 по январь 2021 гг.) провели лечение и наблюдение у 38 пациенток в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст – 22 года) с диагнозом лейкоплакия МП. Длительность болезни составляла от 3 мес до 5 лет (в среднем – 1,8 года). Пациентки наблюдались у урологов, гинекологов, врачей общей практики и получали курсы антибактериальной, противовоспалительной терапии, инстилляции, физиолечение без выраженного улучшения состояния.

При обращении пациентки предъявляли следующие жалобы: боли внизу живота, промежности – 33 (87%), жжение в уретре – 36 (95%), учащенное мочеиспускание – 21 (55%), мочеиспускание с резью – 37 (97%), диспареуния – 29 (76%) случаев.

По опроснику OLeary/Sant минимально выраженная симптоматика (<10 баллов) наблюдалась у 34% пациенток, средневыраженная (11–20 баллов) – у 45%, выраженная симптоматика (>20 баллов) – у 21%.

По аналоговой шкале симптомов синдрома болезненного МП минимальная симптоматика (<10 баллов) выявлена у 24% пациенток, средняя (11–20 баллов) – у 63%, выраженная (>21 балла) – у 13%.

По шкале симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Pain and Urgency/frequency Patient Symptom Score) сексуально активны – 71% пациентов, избегают половой близости – 29%. По выраженности симптомов выделили легкую степень (<8 баллов) – у 24% пациенток, среднюю при сохранении половой активности (9–16 баллов) – у 58%, тяжелую без половой активности (>16 баллов) – у 18%.

Всем пациенткам проведены следующие исследования:

- общий анализ мочи (норма);
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (роста не выявлено);
- УЗИ почек и МП – у 32 (84%) пациенток выявлено утолщение задней стенки МП;
- проведена консультация у гинеколога, по данным которой у 18 (47%) пациенток в анамнезе выявлена эрозия шейки матки; у 39 (7%) выполнялось лечение по поводу лейкоплакии шейки матки; у 20 (53%) – выявлены и пролечены заболевания, передаваемые половым путем;

- цистоскопия с биопсией (у 100% пациенток выявлена лейкоплакия; размеры участков измененной слизистой – от 0,7 до 3,0 см с переходом на шейку МП).

В предоперационном периоде пациентки были разделены на 2 равнозначные группы: больные 1-й (n=19) группы на фоне консервативной терапии препаратами гиалуроновой кислоты (в виде инстилляций и перорального приема [11]) и при необходимости – антибактериальной терапии получали препарат Феназалгин 100 мг (по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 сут, при необходимости курс повторялся с перерывом в 1 день); пациентки 2-й группы (n=19) на фоне аналогичной консервативной терапии получала другие НПВП. Предоперационная подготовка занимала в средней 7–10 дней.

Эффект препарата оценивали перед операцией и через 3 мес после операции перед проведением контрольной цистоскопии с помощью опросника OLeary/Sant, аналоговой шкалы симптомов синдрома болезненного МП и шкалы симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Painand Urgency/frequency Patient Symptom Score).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне приема препарата Феназалгин при оценке состояния перед операцией минимальная симптоматика (<10 баллов) по опроснику OLeary/Sant в 1-й группе показана у 63% пациенток, средневыраженная (11–20 баллов) – у 32%, выраженная (>20 баллов) – у 5%.

По аналоговой шкале симптомов синдрома болезненного МП – минимальная симптоматика (<10 баллов) выявлена у 68% пациенток 1-й группы, средняя (11–20 баллов) – у 26%, выраженная (>21 балла) – у 6%.

По шкале симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Painand Urgency/frequency Patient Symptom Score) установлено, что сексуально активными оказались 95% пациенток 1-й группы, избегают половой близости 5%. По выраженности симптомов легкую степень (<8 баллов) выделили у 73% пациенток 1-й группы, среднюю при сохранении половой активности (9–16 баллов) – у 22%, тяжелую без половой активности (>16 баллов) – у 5%.

Во 2-й группе оценка состояния перед операцией по опроснику OLeary/Sant показала минимально выраженную симптоматику (<10 баллов) у 47% пациенток, средневыраженную (11–20 баллов) – у 37%, выраженную (>20 баллов) – у 16%.

По аналоговой шкале симптомов синдрома болезненного МП – минимальная симптоматика (<10 баллов) наблюдалась у 53% пациенток 2-й группы, средняя (11–20 баллов) – у 32%, выраженная (>21 балла) – у 15%.

По шкале симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Painand Urgency/frequency Patient Symptom Score) сексуальная активность установлена у 97% пациенток 2-й группы, избегают половой близости – 3%. По выраженности симптомов легкая степень (<8 баллов) выделена у 58% пациенток 2-й группы, средняя при сохранении половой активности (9–16 баллов) – у 26%, тяжелая без половой активности (>16 баллов) – у 16%.

Контрольное тестирование через 3 мес после операции пациенток обеих групп показало по опроснику OLeary/Sant минимально выраженную симптоматику (<10 баллов) у 84% пациенток, средневыраженную (11–20 баллов) – у 16%, выраженная симптоматика (>20 баллов) не выявлена (0%).

По аналоговой шкале симптомов синдрома болезненного МП минимальная симптоматика (<10 баллов) наблюдалась у 89% пациенток обеих групп, средняя (11–20 баллов) – у 11%, выраженная (>21 балла) – не выявлена (0%).

Сексуальная активность по шкале симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (pelvic Painand Urgency/frequency Patient Symptom Score) выявлена 100% пациенток обеих групп. По выраженности симптомов – легкая степень (<8 баллов) установлена у 92% пациенток обеих групп, средняя при сохранении половой активности (9–16 баллов) – у 8%, тяжелая без половой активности (>16 баллов) – не выявлена (0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат Феназалгин (Феназопиридина гидрохлорид 100 мг) показал высокую эффективность в купировании симптомов лейкоплакии МП в предоперационном периоде и может быть рекомендован для симптоматической терапии болевого синдрома у пациенток данной категории.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Зайцев А.В. Плоскоклеточная метаплазия уротелия – мнение западных экспертов. *Урология сегодня*. 2014; 2 (30): 16 [Zaitsev A.V. Ploskokletchnaya metaplaziya uroteliya – mnenie zapadnykh ekspertov. *Urologiya segodnya*. 2014; 2 (30): 16 (in Russ.)].
2. Ozbey I., Aksoy Y., Polat O. et al. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 1999; 31 (4): 457–61. DOI: 10.1023/a:1007107110222
3. Фрумкин А.П. Цистоскопический атлас. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Миклош, 1995; 119 с. [Frumkin A.P. Tsistoskopicheskii atlas. 2-e izd., dop. i pererab. M.: Miklosh, 1995; 119 s. (in Russ.)].
4. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. и др. Выбор тактики лечения лейкоплакии мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом. *Урологические ведомости*. 2015; 5 (1): 90–1 [Al'-Shukri S.K., Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., et al. Vybortaktiki lecheniya leykoplakii mochevogo puzryra u zhenshchin s khronicheskim tsistitom. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2015; 5 (1): 90–1 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/uroved5190-91

5. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова В.Е. и др. Лейкоплакия мочевого пузыря – новый взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия*. 2008; 20: 50–3 [Loran O.B., Sinyakova L.A., Kosova V.E. et al. Leikoplakiya mochevogo puzyruya – novyi vzglyad na problemu. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2008; 20: 50–3 (in Russ.)].

6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002; 113 (Suppl 1A): 5–13. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9

7. Burkhard F.C., Blick N., Studer U.E. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol*. 2004; 172 (1): 232–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000128698.93305.2e

8. Patelli E., Mantovani F., Catanzaro M. et al. Urgency-frequency syndrome in women: interstitial cystitis and correlated syndromes. *Arch Ital Urol Androl*. 1999; 71 (5): 317–20.

9. Носов А.К., Рева С.А. Плоскоклеточная метаплазия уротелия – диагностика, лечение и прогноз: взгляд онколога. *Урология сегодня*. 2014; 2 (30): 14 [Nosov A.K., Reva S.A. Ploskokletochnaya metaplaziya uroteliya – diagnostika, lechenie i prognoz: vzglyad onkologa. *Urologiya segodnya*. 2014; 2 (30): 14 (in Russ.)].

10. Феназалгин®: инструкция по применению [Phenazalgin: instructions for the use (in Russ.)]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96808.htm

11. Хронический цистит. УроЛайф. [Chronic cystitis. UroLife (in Russ.)]. URL: <https://urolife.info/cystitis/khronicheskiy-tsistit>

THE USE OF PHENAZALGIN IN THE TREATMENT OF BLADDER LEUKOPLAKIA

A. Korolev, Candidate of Medical Sciences; **D. Kostyuchenko S.R.** Mirotvortsev University Clinical Hospital No. 1, Saratov State Medical University

The paper gives the results of a study of the efficacy of Phenazalgin as an uroanalgesic in the preoperative period for bladder leukoplakia (BL) in women. The investigation enrolled 38 patients aged 18 to 46 years (mean age, 22 years), who were diagnosed with BL. In the preoperative period, the patients were divided into 2 equivalent groups: 1) 19 patients who received conservative therapy with hyaluronic acid preparations (as instillations and oral administration) and, if necessary, antibacterial therapy, they took Phenazalgin 100 mg (2 tablets thrice daily for 2 days; if necessary, the cycle was repeated at a one-day interval); 2) during the similar conservative therapy, 19 patients took other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Preoperative preparation lasted an average of 7-10 days. The effect of the drug was evaluated before and 3 months after surgery prior to control cystoscopy using the O'Leary/Sant questionnaire, an analog scale for

painful BL symptoms and the pelvic Pain and Urgency/frequency Patient Symptom Score).

Key words: urology, preoperative preparation, bladder, bladder leukoplakia, Phenazalgin.

For citation: Korolev A., Kostyuchenko D. The use of Phenazalgin in the treatment of bladder leukoplakia. *Vrach*. 2021; 32 (9): 34–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-06>

Феназалгин®

единственная¹ таргетная²
симптоматическая
терапия дизурии при:

- ✓ инфекциях НМП*;
- ✓ инвазивных вмешательствах на НМП*





начинает действовать
ЧЕРЕЗ 20 МИНУТ³

* Нижние мочевые пути.
1. Единственный препарат на Российском рынке с МНН Феназопиридин <http://grls.rosminzdrav.ru/>, доступ от 09.10.2019. 2. Захаренко Е. Н., Комарова Л. Н., Нечаева И. В. Новый словарь иностранных слов. — 2008.
3. Shireen N. Farzadeh et al., Urinary Tract Infections and Self-Care Options, US Pharm. 2017;9(42): 4-7.
Организация, принимающая претензии: АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, бокс № 459. Тел. +7 (831) 278-80-88, факс +7 (831) 430-72-13. E-mail: med@stada.ru


100775

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-07>

Влияние терапии глицином и лизиноприлом на качество жизни молодых мужчин с андрогенодефицитом и артериальной гипертензией

М.М. Хабибулина, кандидат медицинских наук,
М.Д. Шамилов
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

Изучено влияние глицина и лизиноприла на качество жизни (КЖ) мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и андрогенодефицитом. Использовался опросник Short Form 36 Health Quality Survey (SF-36). Установлено, что при комбинированной терапии глицином и лизиноприлом КЖ мужчин с АГ и андрогенодефицитом достоверно ($p < 0,05$) улучшается по всем показателям теста SF-36. Препараты хорошо переносятся пациентами, глицин сочетается с кардиотропной терапией.

Ключевые слова: терапия, кардиология, качество жизни, мужчины, артериальная гипертензия, андрогенодефицит, глицин, лизиноприл.

Для цитирования: Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние терапии глицином и лизиноприлом на качество жизни молодых мужчин с андрогенодефицитом и артериальной гипертензией. *Врач.* 2021; 32 (9): 38–41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-07>

Одной из значимых проблем здравоохранения сегодня считают влияние андрогенодефицита и артериальной гипертензии (АГ) на качество жизни (КЖ) современного мужчины. Это обусловлено их широкой распространенностью и медико-социальной значимостью [1–5].

Андрогенодефицит тесно взаимосвязан с физическим и психосоциальным здоровьем мужчин и оказывает значительное влияние на КЖ больных и их семей [6, 7]. По данным Е.О. Laumann и соавт., снижение уровня половых гормонов ведет к уменьшению физической составляющей КЖ в ≥ 4 раз, а психоэмоциональной – в ≥ 2 раз [8, 9]. Однако имеются данные о том, что жизненная удовлетворенность зависит от настроения, образа жизни, отношений с партнером и стрессов, а не от уровня гормонов. Показано, что андрогенодефицит может приводить к снижению КЖ независимо от возраста и других социально-демографических показателей (Blumel J.E., 2012). Снижение уровня мужских половых гормонов является одним из наиболее значительных кризисных биологических

периодов жизни мужчины, сопровождающийся выраженными психическими и физическими изменениями, что обуславливает необходимость психосоциальной адаптации.

Низкий уровень андрогенов также является важным звеном коморбидной патологии. Установлено, что тестостерон и его активные метаболиты не только контролируют адекватное сексуальное функционирование [10–13], но и определяют риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [4, 5]. АГ является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и также связана с низким уровнем тестостерона.

Низкий уровень тестостерона у мужчин имеет достоверную обратную связь с уровнем АД и ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [14, 15]. Однако концентрация тестостерона в сыворотке крови постепенно снижается на 1,6% в год особенно после 40 лет, что является одним из этапов старения. Таким образом, поддержание физиологической концентрации тестостерона заслуживает особого внимания, поскольку низкий уровень тестостерона в сыворотке крови коррелирует с высокой смертностью у мужчин [16].

Тестостерон оказывает вазо- и кардиопротективное действие через оксид азота (NO), который влияет на эндотелий и маркеры воспаления, а его дефицит проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы в виде плохо корректируемой АГ, ухудшения метаболизма липидов и углеводов, прогрессирования атеросклеротического ремоделирования сосудов [2, 3, 17, 18]. К тому же недостаток андрогенов способствует снижению психофизической активности и либидо, усугублению психоэмоциональных расстройств; данным состояниям соответствуют лабораторные показатели тестостерона ≤ 15 нмоль/л [19].

В настоящее время рассматриваются возможные общие патогенетические механизмы прогрессирования АГ, ССЗ при андрогенодефиците. Наиболее важными являются гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и дисбаланс автономной нервной системы с преобладанием симпатикотонии [20, 21], нарушение функционального состояния тромбоцитов, повышение вязкости крови и дисфункция эндотелия [20], повышение уровня хронического воспалительного ответа [20–22].

Следует учитывать, что на либидо и эректильную функцию негативно влияют антигипертензивные препараты (неселективные β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики) [23–25] и психотропные средства (антидепрессанты, транквилизаторы) [26]. Следовательно, «тревожные» пациенты с АГ и андрогенодефицитом нуждаются в назначении как адекватной гипотензивной терапии с применением ингибито-

ров ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) [23–25, 27–30], так и в седативном или даже психотропном лечении антидепрессантами [9, 26], которые не вызывают снижения либидо и ухудшения эректильной функции.

В рамках эксперимента на животных показано, что в качестве профилактического нейропротективного препарата можно рекомендовать глицин. R.F. Casper и соавт. отмечают, что глицин стабилизирует функционирование терморегуляторного ядра гипоталамуса, в результате чего у пациентов отмечается сужение этого диапазона; активация глициновых рецепторов также может нормализовать повышенное нервное возбуждение [31].

Цель данного исследования – изучить влияние терапии глицином и лизиноприлом на КЖ мужчин молодого возраста с АГ и андрогенодефицитом. Для оценки показателей КЖ использовался опросник Short Form 36 Health Quality Survey (SF-36).

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 76 мужчин с АГ и андрогенодефицитом. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела, тяжести течения и продолжительности АГ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования, определялись липидные компоненты крови, уровень тестостерона, проводилась электрокардиограмма (ЭКГ), суточный мониторинг АД (СМАД). В исследование не вошли пациенты с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией.

Пациенты обеих групп в качестве терапии АГ получали лизиноприл в дозе 10 мг/сут. Пациентам 2-й группы помимо лизиноприла в качестве профилактического нейропротективного препарата назначали глицин (100 мг 3 раза в день) при наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний. Глицин – метаболический препарат, регулятор обмена веществ, он нормализует и активизирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность, повышает социальную адаптацию, умственную работоспособность, улучшает настроение, нормализует сон, а также обладает антиоксидантным действием.

В 1-ю группу включили 38 пациентов (средний возраст – $39,9 \pm 3,6$ года) с АГ (длительность заболевания – $4,57 \pm 1,60$ года; средний уровень систолического АД – САД – $153,77 \pm 6,19$ мм рт. ст., диастолического – ДАД – $98,61 \pm 4,57$ мм рт. ст.) и сниженным уровнем те-

стостерона (среднее значение – $15,62 \pm 5,30$ нмоль/л). После 3–5 дней «чистого фона» пациенты начинали лечение ИАПФ лизиноприлом – 10 мг/сут (по 1 таблетке однократно).

Во 2-ю группу вошли 38 пациентов (средний возраст – $40,35 \pm 2,21$ года) с АГ (длительность заболевания $4,73 \pm 1,40$ года; средний уровень САД – $158,17 \pm 7,35$ мм рт. ст., ДАД – $99,87 \pm 5,08$ мм рт. ст.) и сниженным уровнем тестостерона (среднее значение – $13,22 \pm 5,29$ нмоль/л). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение ИАПФ лизиноприлом – 10 мг/сут (по 1 таблетке однократно) и глицином – 100 мг (по 1 таблетке подъязычно) 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Для оценки показателей КЖ пациенты обеих групп до начала исследования и через 8 мес терапии заполняли опросник SF-36.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа данных, полученных с помощью опросника SF-36 до начала исследования, установлено снижение показателей КЖ у обследованных мужчин с АГ и андрогенодефицитом в обеих группах (см. таблицу).

Обратим особое внимание, что у лиц с АГ и андрогенодефицитом до начала лечения были значительно снижены показатели физического здоровья, а также психического здоровья, что является проявлением редукции социальной активности и возникновения эмоциональных проблем и нуждается в проведении своевременной терапии.

Во 2-й группе (комбинированная терапия лизиноприлом и глицином) через 8 мес терапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей «физическое функционирование» (на 35%), «влияние физического состояния на ролевое функционирование» (на 24%), «общее состояние здоровья» (на 23%), также отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение всех показателей по шкалам психического здоровья («жизнеспособность» – на 30%, «социальное функционирование» – на 25%, «влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование» – на 29%, «психическое состояние» – на 22%). В 1-й группе (монотерапия лизиноприлом) также отмечено улучшение всех показателей теста SF-36, однако достоверное ($p < 0,05$) улучшение получено только для показателей «физическое функционирование» (на 32%), «жизнеспособность» (на 27%) и «влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование» (на 24%) (см. таблицу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что у мужчин с АГ и андрогенодефицитом показатели КЖ значительно снижены. Наибольшее влияние на КЖ оказывали такие проявления андрогенодефицита, как нарушения сна, лабильность настроения, утомляемость. Выявленные нами психологические проблемы

Показатели КЖ у пациентов обеих групп до и после лечения
QOL indices in both patient groups before and after therapy

Показатель теста SF-36	Группа			
	1-я группа (n=38)		2-я группа (n=38)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическое функционирование	45,6±5,5%	77,5±3,7% **	44,5±4,3%	79,5±5,5% **
Влияние физического состояния на ролевое функционирование	46,7±3,6%	68,4±4,8%	46,0±3,4%	70,8±5,1% *
Интенсивность боли	42,5±4,2%	49,2±5,9%	40,5±2,2%	48,2±3,2%
Общее состояние здоровья	38,5±3,8%	59,0±2,8%	36,6±4,5%	59,0±4,9% *
Жизнеспособность	37,7±4,7%	64,1±5,4% *	35,0±5,9%	65,1±5,5% *
Социальное функционирование	50,0±3,6%	68,4±4,8%	50,0±4,0%	75,4±2,5% *
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование	43,0±3,3%	67,7±4,7% *	41,0±4,1%	70,9±3,0% *
Психическое состояние	39,0±4,9%	56,0±3,1%	37,0±4,7%	59,0±4,1% *

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001.

Note. * p<0.05; ** p<0.001.

у мужчин с АГ и андрогенодефицитом могут сказываться на КЖ и усугублять психосоматические расстройства. Установлено, что при комбинированном лечении лизиноприлом и глицином КЖ мужчин с дефицитом тестостерона и АГ достоверно (p<0,05) улучшается по всем показателям теста SF-36. Препараты хорошо переносились пациентами, глицин сочетается с кардиотропной терапией.

Согласно рекомендациям ВОЗ, концепция КЖ направляет клиническую практику к «лечению больного, а не болезни». Влияние терапии на КЖ пациента является важным показателем при выборе терапевтической тактики.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. El-Sakka A.I. Erectile dysfunction, depression, and ischemic heart disease: does the existence of one component of this triad necessitate inquiring the other two? *J Sex Med.* 2011; 8 (4): 937–40. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02231.x
2. Хабибулина М.М. Церебральная гемодинамика при артериальной гипертензии и андрогенодефиците. *Врач.* 2018; 29 (4): 26–32 [Khabibulina M. Cerebral hemodynamics in hypertension and androgen deficiency. *Vrach.* 2018; 29 (4): 26–32 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-04
3. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Суточный профиль артериального давления у мужчин с гипертонической болезнью II стадии в зависимости от уровня тестостерона. Мат-лы IV Всеросс. конф. «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». 2015; с. 40–2 [Fedorova N.N., Khabibulina M.M. Sutochnyi profil' arterial'nogo davleniya u muzhchin s gipertonicheskoi bolezn'yu II stadii v zavisimosti ot urovnya testosterona. Mat-ly IV Vseross. konfe. «Protivorechiya sovremennoi kardiologii: spornye i nereshennye voprosy». 2015; p. 40–2 (in Russ.)].
4. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Ремоделирование левых камер сердца у мужчин с артериальной гипертензией при нормальном и измененном гормональном фоне. *Врач.* 2015; 12: 25–6 [Fedorova N., Khabibulina M. Left cardiac remodeling in male hypertensive patients having a normal or altered hormonal profile. *Vrach.* 2015; 12: 25–6 (in Russ.)].

5. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Структурные изменения миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией и андрогенодефицитом. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; 11: 690–2 [Fedorova N.N., Khabibulina M.M. Strukturnye izmeneniya miokarda levogo zheludochka u muzhchin s arterial'noi gipertoniei i androgenodefitsitom. *International Journal of Experimental Education.* 2015; 11: 690–2 (in Russ.)].

6. Bardage C., Isacson D. hypertension and health – related quality of life – an epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 (2): 172–81. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00293-6

7. Klocer M. et al. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part II – the effect of clinical factors. *Przeq Lek.* 2003; 60 (2): 101–6.

8. Laumann E.O. et al. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281 (6): 537–44. DOI: 10.1001/jama.281.6.537

9. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Особенности чувствительности организма экспериментальных животных к воздействию некоторых психотропных препаратов в хронофармакологическом аспекте. *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* 2015; 2–3: 281–3 [Fedorova N.N., Khabibulina M.M. Osobennosti chuvstvitel'nosti organizma eksperimental'nykh zhivotnykh k vozdeistviyu nekotorykh psikhotropnykh preparatov v khronofarmakologicheskom aspekte. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 2–3: 281–3 (in Russ.)].

10. Петрова Е.В., Вакина Т.Н., Бурмистрова Л.А. Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах. *Лечащий врач.* 2014; 5: 108–11 [Petrova E.V., Vakina T.N., Burmistrova L.A. Seksual'nye disfunktsii pri trevozhno-depressivnykh rasstroistvakh. *Lechashchii vrach.* 2014; 5: 108–11 (in Russ.)].

11. Хабибулина М.М. Способ диагностики развития эректильной дисфункции у молодых мужчин с артериальной гипертензией в зависимости от уровня тестостерона, показателей липидного спектра, ЭхоКГ – показателей. Патент на изобретение RU2601405 C1, 10.11.2016. Заявка №2015128439/15 от 13.07.2015 [Khabibulina M.M. Sposob diagnostiki razvitiya erektil'noi disfunktsii u molodykh muzhchin s arterial'noi gipertenziei v zavisimosti ot urovnya testosterona, pokazatelei lipidnogo spektra, EkhoKG – pokazatelei. Patent na izobretenie RU2601405 C1, 10.11.2016. Zayavka №2015128439/15 ot 13.07.2015 (in Russ.)].

12. Petrova E., Shutov A. Therapeutic correction testosterone deficiency in hypertensive men with erectile dysfunction and depression. *J Sex Med.* 2016; 13 (5, Suppl. 2): 146. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.03.172

13. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Оценка показателей гормонального баланса у мужчин с артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 97 (3): 323–7 [Fedorova N.N., Habibulina M.M. Evaluation of hormonal balance indicators in men with arterial hypertension in various types of left ventricular remodeling. *Kazan medical journal.* 2016; 97 (3): 323–7 (in Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2016-323

14. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Prinzios D. et al. Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2013; 26: 373–81. DOI: 10.1093/ajh/hps056

15. Rosmond R., Wallerius S., Wanger P. et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Intern Med.* 2003; 254 (4): 386–90. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01205.x

16. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L. et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1660–5. DOI: 10.1001/archinte.166.15.1660

17. Novo S., Iacona R., Bonomo V. et al. Erectile dysfunction is associated with low total serum testosterone levels and impaired flow-mediated vasodilation in intermediate risk men according to the Framingham risk score. *Atherosclerosis.* 2015; 238 (2): 415–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.007

18. Spitzer M., Basaria S., Travison T.G. et al. The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. *Andrology.* 2013; 1 (3): 475–82. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00075.x

19. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015; 18 (1): 5–15. DOI: 10.3109/13685538.2015.1004049

20. Нуралиева Н.Ф., Напалков Д.А. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. *Вестник РАМН.* 2014; 9–10: 21–6 [Nuralieva N.F., Napalkov D.A. Depression and cardiovascular diseases. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 9–10: 21–6 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v69i9-10.1127

21. Fiedorowicz J.G. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16 (10): 492. DOI: 10.1007/s11920-014-0492-6

22. Finnell J.E., Wood S.K. Neuroinflammation at the interface of depression and cardiovascular disease: Evidence from rodent models of social stress. *Neurobiol Stress.* 2016; 4: 1–14. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.04.001

23. Мамедов М.Н. Проблемы мужского здоровья в кардиологической практике. 2-е изд. М.: Кардиопрогресс, 2014; 173 с. [Mamedov M.N. Problemy muzhskogo zdorov'ya v kardiologicheskoi praktike. 2-e izd. M.: Kardioprogress, 2014; 173 p. (in Russ.)].

24. Chrysant S.G. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30 (4): 383–90. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000189

25. Al Khaja K.A., Sequeira R.P., Alkhaja A.K. et al. Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction: A Review of Adult Hypertension Guideline Recommendations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21 (3): 233–44. DOI: 10.1177/1074248415598321

26. DeLay K.J., Haney N., Hellstrom W. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health.* 2016; 34 (2): 89–100. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.2.89

27. Хабибулина М.М. Терапия при ремоделировании сердца у молодых мужчин с АГ, андрогенодефицитом и дислипидемией. *Врач.* 2019; 30 (3): 44–8 [Khabibulina M. Therapy for cardiac remodeling in young men with hypertension, androgen deficiency, and dyslipidemia. *Vrach.* 2019; 30 (3): 44–9 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2019-03-09

28. Хабибулина М.М., Федорова Н.Н. Заместительная гормональная и кардиотропная терапия у молодых мужчин с АГ, избыточной массой тела и андрогенодефицитом. *Врач.* 2018; 29 (7): 78–83 [Khabibulina M., Fedorova N. Hormone replacement and cardiotropic therapy in young men with hypertension, overweight, and androgen deficiency. *Vrach.* 2018; 29 (7): 78–83 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-07-18

29. Хабибулина М.М., Федорова Н.Н. Способ оптимизации лечения мужчин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при андрогенодефиците с артериальной гипертензией. Патент на изобретение RU2632449 C1, 04.10.2017. Заявка №2016116414 от 26.04.2016 [Khabibulina M.M., Fedorova N.N. Sposob optimizatsii lecheniya muzhchin kardiotropnoi terapii i zamestitel'noi gormonal'noi terapii pri androgenodefitsite s arterial'noi gipertenziei. Patent na izobrenie RU2632449 C1, 04.10.2017. Zayavka №2016116414 от 26.04.2016 (in Russ.)].

30. Хабибулина М.М., Федорова Н.Н. Кардиотропная и заместительная гормональная терапия при сочетании АГ с андрогенодефицитом. *Врач.* 2016; 10: 65–9 [Khabibulina M., Fedorova N. Cardiotropic and hormone replacement therapy for arterial hypertension concurrent with androgen deficiency. *Vrach.* 2016; 10: 65–9 (in Russ.)].

31. Casper R.F., Yen S.S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1985; 22 (3): 293–312. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x

THE IMPACT OF GLYCINE AND LISINAPRIL THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN YOUNG MALES WITH ANDROGEN DEFICIENCY AND HYPERTENSION

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences; M. Shamilov
Ural State Medical University, Yekaterinburg

The effects of glycine and lisinopril on quality of life (QOL) in young males with hypertension and androgen deficiency were studied using the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). During combination therapy with glycine and lisinopril, the QOL in the males with hypertension and androgen deficiency was found to improve in all indicators of the SF-36 test. The drugs are well tolerated by the patients; glycine is combined with cardiotropic therapy.

Key words: therapy, cardiology, quality of life, males, hypertension, androgen deficiency, glycine, lisinopril.

For citation: Khabibulina M., Shamilov M. The impact of glycine and lisinopril therapy on quality of life in young males with androgen deficiency and hypertension. *Vrach.* 2021; 32 (9): 38–41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-07>



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «РОССИЯ – ТЕРРИТОРИЯ ЗАБОТЫ»

11–12 ноября 2021 года

г. Москва, ул. Русаковская, 24 (Холидей Инн Москва Сокольники)

Регистрация на сайте ru-care.ru



<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08>

Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2*

Г.Ф. Проклова¹,Р.А. Чилова¹, доктор медицинских наук, доцент,Е.А. Сокова^{1,2}, кандидат медицинских наук, доцент,Р.Е. Казаков², кандидат биологических наук,Э.В. Жукова¹, кандидат медицинских наук,К.О. Акопов³¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)²Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва³Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, филиал Женская консультация №3, Москва

E-mail: rtchilova@gmail.com

Преждевременные роды (ПР) являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных без врожденных аномалий развития или хромосомных aberrаций.

Цель: оценить значение полиморфизма гена *ADRB2* в прогнозировании эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии β_2 -адреностимуляторами у беременных с угрозой ПР.

Материал и методы. В исследовании участвовали 120 пациенток: 60 беременных с угрозой ПР, которым по показаниям назначалась токолитическая терапия гексопреналином; 60 – без угрозы ПР. У всех участниц исследования определяли полиморфизмы *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*. Полученные данные сопоставлялись с показателями эффективности и безопасности терапии гексопреналином.

Результаты. У рожениц с нормально протекающей беременностью аллель *16Arg* гена *ADRB2* встречался в 1,54 раза чаще, чем у пациенток с угрозой ПР (при принятом уровне значимости результат недостоверен, но близок к нему – $\chi^2=3,8218$; $p=0,05059$). У 65% пациенток с ПР терапия гексопреналином пролонгировала беременность до срока >37 нед. Эффективность гексопреналина ниже у носительниц генотипов, указывающих на высокую или низкую экспрессию β_2 -адренорецепторов.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, гексопреналин, генотипирование, полиморфизмы однонуклеотидные, *ADRB2*.

Для цитирования: Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2*. Врач. 2021; 32 (9): 42–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08>

Преждевременные роды (ПР) являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных без врожденных аномалий развития или хромо-

сомных aberrаций. ПР до настоящего времени остаются одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современном акушерстве [1]. В соответствии с последними статистическими данными, ПР составляют от 5 до 18% всех родов в мире [2]. Роды у человека представляют собой комплексный процесс, на который влияют многочисленные факторы, определяющие скорость родовой деятельности и исходы родоразрешения. Определенный интранатальный фенотип зависит от межиндивидуальных генетических различий, однако наличие ассоциаций генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту доказано только для единичных генов. В первую очередь это касается гена *ADRB2*, кодирующего β_2 -адренорецепторы (β_2 -АР), стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры [3, 4]. β_2 -Агонист гексопреналин применяется в зависимости от ситуации в качестве средства, вызывающего острый, массивный либо длительный токолиз.

Одним из важных направлений фармакогенетики является поиск ассоциации полиморфизмов генов с показателями эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Впервые в Российской Федерации нами проведено исследование эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с ПР. Также в российской популяции у беременных с угрозой ПР впервые изучены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* и оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии гексопреналином с учетом различных генотипов по полиморфным маркерам *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*.

Цель работы – оценить значение полиморфизма гена *ADRB2* в прогнозировании эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии β_2 -адреностимуляторами у беременных с угрозой ПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 120 беременных: основная группа – 60 пациенток с угрозой ПР, которым в качестве средства длительного токолиза назначали гексопреналин внутривенно капельно; контрольная – 60 пациенток с нормально протекающей беременностью, родившие доношенных детей (37–41 нед). Все участницы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22. Использовали показатели описательной статистики, критерии Манна–Уитни и χ^2 . Уровень значимости принят $\alpha=5\%$, что является общепринятым при медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании изучаемые полиморфизмы *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* наследовались в виде гаплотипов. В частности, у пациенток обеих групп во всех случаях генотипу *16GlyGly* соответствовал генотип *27GluGlu* (n=33), а генотипу *16ArgArg* – генотип *27GlnGln* (n=12). Соответственно, мы наблюдаем наследование 3 устойчивых гаплотипов: *16Arg + 27Gln*, *16Gly + 27Gln* и *16Gly + 27Glu*, тогда как гаплотип *16Arg + 27Glu* в нашем исследовании отсутствует. В литературе этим гаплотипам присвоены обозначения: H_A (*16Arg + 27Gln*), H_B (*16Gly + 27Gln*) и H_C (*16Gly + 27Glu*).

Проведен сравнительный клинический анализ 60 беременных с угрозой ПР, которым по показаниям назначалась токолитическая терапия гексопреналином, и 60 женщин без угрозы ПР. Для оценки безопасности токолитической терапии собирали информацию о нежелательных реакциях (НР), возникающих в группе беременных, получавших токолитическую терапию. Известно, что гексопреналин может способствовать развитию головной боли, головокружения, беспокойства. При его применении также возможны мышечный тремор, потливость, боль со стороны сердца, развитие тахикардии либо желудочковой экстрасистолии, понижение АД, прежде всего диастолического, ослабление перистальтики кишечника, гипергликемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гипокалиемия, уменьшение диуреза, отеки. Такие же симптомы описаны и для случаев пере-

дозировки препарата, требующих введения неселективных β -адреноблокаторов.

Мы отметили 2 типа НР, наблюдавшиеся при применении гексопреналина: тахикардия – у 28 (46,7%) беременных, головная боль – у 5 (8,3%). Установлено, что частота развития тахикардии не зависит от дозы гексопреналина, вводимого внутривенно капельно 20 или 40 мг. Так, доля пациенток с тахикардией при различных дозировках токолитика оставалась неизменной. Головная боль наблюдалась у беременных, принимавших гексопреналин в дозе 40 мг. В таблице приведены показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина по сравнению с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*.

Интерпретация результатов генотипирования проводилась исходя из информации о носительстве в европеоидной популяции 3 гаплотипов, различающихся по уровню экспрессии. Только в 3 случаях (в группе принимающих гексопреналин – 2, в контрольной группе – 1) масса новорожденного была <2500 г. У беременных, принимавших гексопреналин, ПР произошли в 35% случаев, пролонгировать беременность до срока >37 нед удалось в 65%; КС применили в 31%, из которых 1/3 пришлось на срок <37 нед.

Поскольку физиологический эффект может складываться из уровня экспрессии и уровня интернализации рецептора, различающихся в зависимости от гаплотипа, мы заведомо не ожидали линейного характера зависимостей. Приведенные в таблице данные

Показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина в сравнении с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*
Indicators of the efficacy and safety of hexoprenaline compared with those in the parturient women in the control group according to the genotype of the *ADRB2* gene

Генотип <i>ADRB2</i>	Группа, n	КС	ПР	Масса новорожденного, г	Длина тела новорожденного, см	Шкала Ангар		НР
						1 мин	5 мин	
<i>16Gly27Glu + 16Gly27Glu</i> (низкая экспрессия) (I/I)	Основная – 19	12 (63%)	9 (47%)	3026±461	50,0±2,1	8 (7,5–8)	8 (8–9)	68% (тахикардия – 57%; головная боль – 11%)
	Контрольная – 14	–	–	3373±511	51,0±2,1	8 (7–8)	8 (7–9)	–
<i>16Gly27Glu + 16Arg27Gln</i> (промежуточная экспрессия) (I/II)	Основная – 17	3 (18%)	7 (41%)	3160±266	51,0±0,5	8 (7–8)	8 (8–8)	53% (тахикардия)
	Контрольная – 21	–	–	3174±315	50,0±1,4	8 (8–8)	9 (8–9)	–
<i>16Arg27Gln + 16Arg27Gln</i> (средняя экспрессия) (II/II)	Основная – 4	–	–	3300±100	51±1	8	8,5 (8–9)	50% (тахикардия)
	Контрольная – 8	1 (12,5%)	–	3570±212	52,0±1,6	8	9 (8–9)	–
<i>16Gly27Glu + 16Gly27Gln</i> (I/III)	Основная – 5	–	–	3260±49	53,0±0,5	8	8	40% (тахикардия)
	Контрольная – 3	–	–	3460±151	50,0±0,5	8	9 (8–9)	–
<i>16Arg27Gln + 16Gly27Gln</i> (II/III)	Основная – 6	–	–	3328±354	52,0±1,7	8	8	33% (головная боль)
	Контрольная – 11	–	–	3203±254	50,0±1,3	8 (7–8)	9 (8–9)	–
<i>16Gly27Gln + 16Gly27Gln</i> (высокая экспрессия) (III/III)	Основная – 9	4 (44%)	5 (56%)	2678±513	49,0±1,8	7 (6–7)	8 (7–8)	44% (тахикардия)
	Контрольная – 3	–	–	3483±618	53,0±3,7	8	9 (8–9)	–

Примечание. КС – кесарево сечение.

позволили выявить ряд тенденций, которые в дальнейшем будут проверены на более широкой выборке. Мы установили тенденцию, согласно которой терапия гексопреналином менее удачна у беременных с высокой и низкой экспрессией β_2 -АР. В частности, к КС пришлось прибегнуть в 63% случаев при генотипе 16Gly27Glu + 16Gly27Glu (низкая экспрессия), в 44% — при генотипе 16Gly27Gln + 16Gly27Gln (высокая экспрессия), и только у 3 (9%) пациенток-носительниц 4 генотипов с различной промежуточной экспрессией.

Такой же зависимости подчинялись и другие показатели эффективности гексопреналина: наиболее низкие показатели шкалы Апгар, массы и длины тела были у детей, рожденных матерями-носительницами генотипов с предполагаемой высокой и низкой экспрессией. Такие наблюдения находятся в соответствии с гипотезой, согласно которой в настоящее время ген *ADRB2* подвержен балансирующему отбору или избирательной элиминации, при которой преимущество отдается гетерозиготным носителям.

НР на гексопреналин возникли у 53% беременных, принимавших данный препарат: у 47% — тахикардия, у 6% — головная боль. Частота возникновения НР была значительной для всех генотипов гена *ADRB2*, участие полиморфизма гена в этом процессе недостоверно.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- В ходе научной работы мы обнаружили, что у рожениц с нормально протекающей беременностью частота аллеля 16Arg гена *ADRB2* в 1,54 раза выше, чем пациенток, принимавших гексопреналин в связи с угрозой ПР. Данный результат формально не является достоверным при принятом уровне значимости, но близок к нему ($\chi^2=3,8218$; $p=0,05059$).
- Частота гомозиготного носительства 16Gly/Gly гена *ADRB2* достоверно различается в группе беременных с угрозой ПР и контрольной группе (соответственно 55 и 33%; $\chi^2=5,9947$; $p=0,0499$).
- У беременных, принимавших гексопреналин, ПР произошли в 35% случаев, в 65% удалось пролонгировать беременность до срока >37 нед. В данной группе КС применяли у 31% пациенток, из которых 1/3 пришлось на срок ранее 37 нед.
- Эффективность гексопреналина оказалась ниже у беременных с носительством генотипов, связанных с высокой либо низкой экспрессией β_2 -АР. Данным пациенткам чаще выполнялось КС, также у них были наиболее низкими показатели массы и длины тела новорожденного.
- НР на гексопреналин возникали у 53% беременных: тахикардия — у 47%, головная боль — у 6%. Частота их возникновения не ассоциирована с полиморфизмом гена *ADRB2*. Исследование показало эффективность токолитической терапии гексопреналином у беременных с ПР.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *PMJ*. 2008; 16 (19): 1252–5 [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics for the treatment of threatened premature birth. *RMJ*. 2008; 16 (19): 1252–5 (in Russ.)].
2. Сурина М.Н., Чванова Е.А. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 65–70 [Surina M.N., Chvanova E.A. Pregnancy course and outcomes in women with low body mass index. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 65–70 (in Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70
3. Haas D.M., Quinney S.K., McCormick .CL. et al. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (4): 419–23. DOI: 10.3109/14767058.2011.583700
4. Miller R.S., Smiley R.M., Daniel D. et al. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205 (2): 137.e1–137.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.045

TOCOLYTIC THERAPY WITH HEXOPRENALINE IN PREGNANT WOMEN AT RISK FOR PREMATURE BIRTH. THE IMPACT OF ADRB2 GENE POLYMORPHISM ON TOLYSIS

G. Proklova¹; Associate Professor R. Chilova¹, MD; Associate Professor E. Sokova^{1, 2}, Candidate of Medical Sciences; R. Kazakov², Candidate of Biological Sciences; E. Zhukova¹, Candidate of Medical Sciences; K. Akopov³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

²Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

³S.S. Yudin City Clinical Hospital, Branch, Female Counseling Center Three, Moscow

Premature birth (PB) is the main cause of mortality and morbidity in newborns without congenital malformations or chromosomal aberrations.

Objective: to evaluate the significance of the *ADRB2* gene polymorphism in predicting the efficiency and safety of tocolytic pharmacotherapy with β_2 -adrenostimulants in pregnant women with PB.

Subjects and methods. The investigation involved 120 pregnant women, including 60 women at risk for PB who received tocolytic therapy with hexoprenaline as indicated; and 60 ones at no risk for PB. The Gly16Arg and Gln27Glu polymorphisms in the *ADRB2* gene were determined in all the study participants. The findings were compared with the indicators of the efficiency and safety of hexoprenaline therapy.

Results. The 16Arg allele of the *ADRB2* gene was 1.54 times more common in parturients with a normal pregnancy than in patients at risk for PB (the result was insignificant at the accepted significance level, but close to it: $\chi^2=3.8218$; $p=0.05059$). Hexoprenaline therapy prolonged pregnancy to a period of >37 weeks in 65% of the patients with PB. The efficacy of hexoprenaline was lower in the carriers of the genotypes indicating the high or low expression of β_2 -adrenoreceptors.

Key words: obstetrics and gynecology, premature birth, hexoprenaline, genotyping, single nucleotide polymorphisms, *ADRB2*.

For citation: Proklova G., Chilova R., Sokova E. et al. Tocolytic therapy with hexoprenaline in pregnant women at risk for premature birth. The impact of *ADRB2* gene polymorphism on tocolysis. *Vrach*. 2021; 32 (9): 42 – 44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08>

Об авторах/About the authors: Proklova G.F. ORCID: 0000-0003-3382-026X; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Akopov K.O. ORCID: 0000-0002-3268-481x

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-09>

Рабдомиомы сердца

В.М. Делягин^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Е.А. Балина³, кандидат медицинских наук

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

²Научно-образовательный биомедицинский кластер «Трансляционная медицина» Российского университета дружбы народов, Москва

³Республиканская детская клиническая больница, Сыктывкар
E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Несмотря на редкость рабдомиом сердца (РС) и отсутствие метастазирования, исходы новообразования могут быть фатальными.

Цель. Описать клинко-инструментальную картину РС и сформулировать рекомендации по диагностике и ведению пациентов.

Материал и методы. Обследованы 17 пациентов с РС (8 мальчиков, 9 девочек; медиана возраста – 2 мес [0,1–360 мес]). Диагноз устанавливали по результатам клинко-инструментального наблюдения, итогам оперативного лечения с гистологической верификацией типа удаленного образования (n=2), патолого-анатомического (n=1) и молекулярно-генетического исследований (n=1).

Результаты. Заболевание манифестировало в раннем детстве, в 1 случае выявлено у матери при семейном обследовании. В клинической картине отмечались нейрокутаннный синдром, судороги (n=5), марфаноидный статус, ангиолипомы и кисты почек (n=3), гамартомы диска зрительного нерва (n=3), паракортикальные очаги демиелинизации (n=2). Туберозный склероз (ТС) диагностирован у 11 пациентов; при целенаправленном обследовании на наличие РС опухоль сердца выявлена у 7 детей с ТС. Общим в кардиальной симптоматике были недостаточность кровообращения, нарушения ритма и проводимости, прогрессирующий рост опухоли сопровождался нарушением коронарного кровотока. Ведущий метод диагностики – эхокардиография. Одиночные небольшие узлы рабдомиомы редки, в основном регистрировались множественные и распространенные новообразования.

Заключение. РС часто сопутствуют ТС, возможны семейные случаи. Прогностически неблагоприятны множественные и распространенные образования, нарушения ритма и сократимости миокарда. ЭхоКГ – определяющий метод диагностики и динамического наблюдения.

Ключевые слова: онкология, сердце, опухоли, рабдомиома, клиника, генетика, диагностика, ведение.

Для цитирования: Делягин В.М., Балина Е.А. Рабдомиомы сердца. Врач. 2021; 32 (9): 45–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-09>

Распространенность первичных опухолей сердца, по данным посмертных исследований, составляет 0,0017–0,2800%, из них почти 80% являются доброкачественными. В разные возрастные периоды 40–60% опухолей сердца представлены рабдомиомами (РС). Среди живорожденных частота РС составляет 0,02–

0,08%, пренатально, в случаях обследования беременных – 0,12% [1–3]. Отсутствие метастазирования, что служит критерием доброкачественности опухоли, не делает РС игнорируемой патологией. Расположение опухоли в области входных и выносящих трактов сердца, проводящей системы может привести к трагическим последствиям. Более того, редкость патологии требует целенаправленного ее поиска, не растрачивая ограниченные ресурсы здравоохранения.

Цель – описать клинко-инструментальную картину РС и сформулировать рекомендации по диагностике и ведению пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 17 пациентов с РС, из них 8 – мужского пола и 9 – женского. Медиана возраста – 2 мес (пределы колебаний – 0,1–360 мес). Медиана длительности наблюдения – 7 мес (пределы колебаний 0,1–25 мес). Проведено полное клинко-инструментальное обследование. Диагноз устанавливали по его результатам, итогам оперативного лечения с гистологической верификацией типа удаленного образования (n=2), патологоанатомического (n=1) и молекулярно-генетического исследований (n=1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевание в подавляющем большинстве случаев (n=11) манифестировало на первом месяце жизни, в том числе в 1 случае – при рождении. У 5 детей с первого месяца жизни регистрировался судорожный синдром. При общем обследовании у всех пациентов отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза, из них у 2 – марфаноидный статус. Марфаноидный статус (долихостеномелия, миопия, пролапс митрального клапана) был и у матерей этих детей. Множественные пятна цвета «кофе с молоком» были у 5 больных детей и у матери больной девочки. У этой же матери в межжелудочковой перегородке обнаружены мелкие очаги РС (рис. 1, 2).

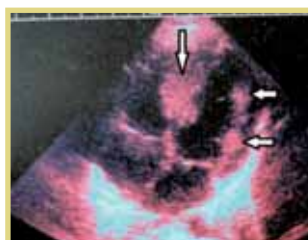


Рис. 1. Крупные очаги РС в межжелудочковой перегородке и задней стенке левого желудочка (стрелки) у ребенка

Fig. 1. Large foci of CR in the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle (arrows) in a child

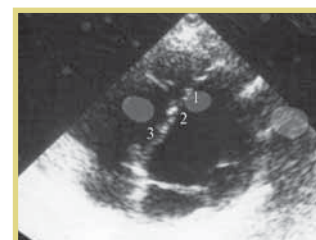


Рис. 2. Эхокардиография (ЭхоКГ), демонстрирующая мелкие очаги рабдомиомы (1, 2, 3) в межжелудочковой перегородке у матери ребенка с РС

Fig. 2. Echogram showing small rhabdomyoma foci (1, 2, 3) in the interventricular septum of the mother of a child with CR

Наряду с этим выявляли депигментированные пятна на коже (n=5), «шагреневую кожу» (n=2), аденомы сальных желез (n=2), ангиолипомы и кисты почек (n=3), гамартомы диска зрительного нерва (n=3), паракортикальные очаги демиелинизации (n=2). Семейный анамнез, результаты клинико-инструментального, гистологического и генетического обследования позволяли говорить, что у всех наших больных были явные признаки нейрокутанного синдрома, одним из вариантов которого является туберозный склероз (ТС). ТС диагностирован у 11 пациентов; при целенаправленном обследовании (Е.А. Балина) на наличие РС опухоль сердца выявлена у 7 детей с ТС.

Кардиальная симптоматика рабдомиом неспецифична, определяется размерами новообразования и его локализацией, приводящими к нарушению проводимости и (или) блокаде внутрисердечного кровотока. Общей в клинической картине первичных опу-

холей сердца была недостаточность кровообращения (n=5). При этом отсутствовали данные в пользу пороков сердца, неревматических кардитов или врожденных нарушений ритма. Первыми общими симптомами у детей грудного и младшего возраста были беспокойство, потеря аппетита, замедление развития. При опухолях, уменьшающих объем правых камер сердца, регистрировались обструкция притока в правый желудочек.

По данным ЭКГ у всех детей отмечалась тахикардия (в 7 случаях сменявшаяся брадикардией), выраженная предсердная аритмия (n=1), нарушения проводимости по правой ножке пучка Гиса (n=9) вплоть до полной ее блокады (n=2), удлинение электрической систолы желудочков (n=2), единичные экстрасистолы предсердные и желудочковые (n=5) по данным холтеровского мониторирования, гипертрофия отделов миокарда, работающих против нагрузки. Инвазивный рост опухоли приводил к нарушениям ритма, реполяризации, проводимости и прогрессированию нарушения коронарного кровотока (рис. 3).

ЭхоКГ – первый метод диагностики РС, а затем оптимальный метод динамического контроля. Мелкие РС эхопозитивны. Крупные РС при УЗИ по своей структуре могут быть диффузными, незначительно отличаться от миокарда (рис. 4), хотя внутри некоторых больших рабдомиом визуализируются более плотные эхопозитивные участки (рис. 5). В гигантских РС в редких случаях мы наблюдали мелкие эхонегативные округлые образования. Последние могли быть очагами некроза при обратном развитии опухоли, что описывается в литературе [4, 5].

Изолированное расположение рабдомиом регистрировалось нечасто: в свободной стенке правого желудочка (n=1), задней стенке левого желудочка (n=2) и в межжелудочковой перегородке (n=3). В остальных случаях это были множественные очаги или одно массивное новообразование, распространяющееся на различные участки миокарда. Расположение опухоли в выходном тракте правого желудочка потребовало резекции доступного участка опухоли (n=2). При контрольных исследованиях после оперативного вмешательства сохранялось утолщение и гипокинезия межжелудочковой перегородки в месте вмешательства.

Опухоль построена из больших округлых полигональных клеток без признаков митоза. В клетках присутствует миоглобин, актин, десмин, виментин, коллаген IV типа. Большое количество гликогена делает клетки PAS-положительными, реагирующими на диастазу. Стандартные методы фиксации гистологического препарата приводят к вымыванию гликогена. В клетке образуются пустые вакуоли, разделенные тонкими полосками (миофибриллы), распространяющимися от мембраны клетки к ядру, что позволило назвать ее «клетка-паучок».

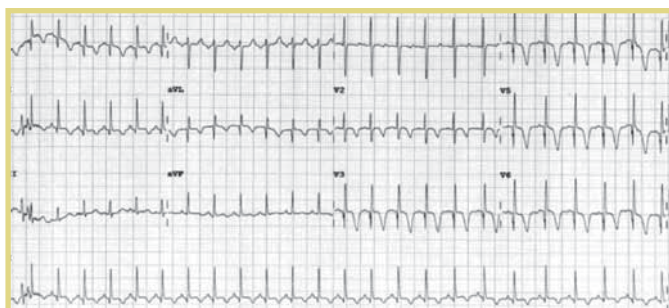


Рис. 3. Инфарктоподобные патологические зубец Q и глубокий отрицательный зубец T в отведениях I, aVL, V3-V6 как признаки изменений передневерхушечной и боковой области миокарда левого желудочка
Fig. 3. Infarct-like pathological Q-wave and deep negative T-wave in the leads I, aVL, and V3-V6 as signs of changes in the anteroapical and lateral regions of the left ventricular myocardium

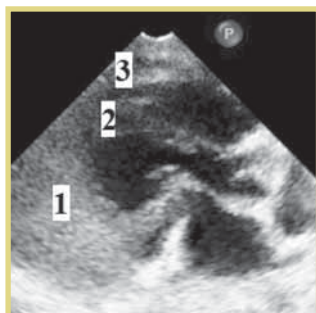


Рис. 4. Гигантская РС, занимающая заднюю стенку левого желудочка (1), переходящая на верхушку (2) и стенку правого желудочка (3)
Fig. 4. Giant CR occupying the posterior left ventricle wall (1), which goes over to the apex (2) and the wall of the right ventricle (3)



Рис. 5. Эхограмма рабдомиомы (ТУМ) задней стенки левого желудочка (LV); эхоструктура опухоли неоднородная, более плотная в центре
Fig. 5. Echogram of rhabdomyoma (TUM) of the posterior wall of the left ventricle (LV); the echotexture of the tumor is nonuniform, more dense in the center

По образному высказыванию Гете, «под каждым камнем лежит мировая история». Опухоли сердца редки, но для кого-то статистическая редкость нозологической единицы является апокалипсисом, завершающим мировую историю, ибо каждый человек так же разнообразен и бесконечен, как и космос¹. В подавляющем большинстве случаев первичные опухоли сердца доброкачественны, т.е. не метастазируют. Но доброкачественность опухоли относительна. Расположение опухоли в области гемодинамических трактов сердца, замещение ею функционального миокарда, нарушения коронарного кровотока, ритма сердца создают фатальные ситуации.

РС, особенно множественные, как это показано и нашим исследованием, могут быть одним из проявлений ТС и наследуются аутосомно-доминантно, сопровождая более половины всех случаев этого нейрокутанного синдрома; 51–86% детей с РС имеют признаки ТС у ближайших родственников или по данным клиничко-радиологических исследований. ТС определяют гены *TSC1* (*9q34*, кодирует синтез гамартина) и *TSC2* (*16p13*, кодирует синтез туберина). Гамартин и туберин ответственны за рост и развитие кардиомиоцитов, подавляя их неконтролируемый рост и тем самым предупреждается развитие опухолей. Нарушение синтеза туберина и (или) гамартина ведет к развитию ТС и рабдомиомы. Фенотип заболевания не зависит от экспрессии *TSC1* или *TSC2*. Примечательно, что *TSC1* или *TSC2* обнаруживаются только у 80% больных ТС. В 20% случаев причина остается неизвестной. Истинная частота ТС, факотозов (нейрокутаных синдромов) вообще и РС не определена. При сплошном обследовании населения гены ТС обнаруживаются с частотой 1:6000 – 1:9000, а заболевание регистрируется редко – 1:150 000 населения [6, 7]. Половина всех случаев РС – результат спонтанной мутации [8]. Иногда РС сопутствуют тетраде Фалло, аномалии Эбштейна, гипоплазии левого желудочка, синдромам Дауна или базальноклеточного невуса. Множественность РС, их появление на фоне других аномалий сердца и генетических синдромов, неврологическая патология, сочетанные объемные образования внутренних органов существенно ухудшают прогноз. Таким образом, группой риска по развитию РС можно считать детей с семейным анамнезом нейрокутаных синдромов (ТС в первую очередь), множественными пятнами цвета «кофе с молоком», депигментированными, «шагреновой кожей», инфантильными судорогами.

Рост РС в подавляющем большинстве случаев медленный. Одиночные РС могут подвергаться обратному развитию [9]. В нашей практике мы таких случаев не наблюдали. Более того, даже если в данный момент эхо-

графически регистрируется 1 узел РС, неизвестно, есть ли мелкие, не визуализируемые очаги опухоли в других участках миокарда, или они появятся спустя какое-то время.

Первым и ведущим методом диагностики опухолей сердца, по общему мнению, и в наших наблюдениях, является ЭхоКГ. При минимальных стоимости и временных затратах мы быстро получали полную информацию о наличии и размерах объемного образования сердца, распространении его в полости сердца, экстракардиально или инвазивно внутримиекардиально, состоянии оболочек сердца и выпота в полость сердечной сорочки, клапанного аппарата, степени дисфункции миокарда и нарушении внутрисердечного кровотока. Благодаря ЭхоКГ диагноз из посмертного стал прижизненным, выявление РС стало возможным уже у плодов.

Заключение о типе объемного образования сердца, в том числе опухоли сердца, только по данным ЭхоКГ должно даваться с осторожностью. Тем не менее при интегральной оценке феномена объемного образования сердца можно с большой долей достоверности говорить о типе образования. Если при УЗИ выявлено объемное образование сердца, трактовать этот феномен необходимо с учетом всей клинической информации – возраста и состояния пациента, семейного анамнеза, локализации новообразования. Ошибочная диагностика возможна при восприятии нормальной структуры сердца (например, ушко предсердия) при необычной плоскости сканирования.

Следует иметь в виду, что вторичные (метастатические) опухоли сердца встречаются чаще первичных, локализируются ближе к перикарду. Им предшествует первичная опухоль со своей клинической картиной. Внутрисердечные объемные образования представлены тромбами. Внутрисердечные тромбы сопутствуют тяжелым вариантам аритмий, дилатационный кардиомиопатии, внутрисердечным катетерам. Эти образования часто подвижны. На втором месте – вегетации. Но клиника инфекционного эндокардита не оставляет сомнений в генезе выявленного объемного образования.

Если такие новообразования как РС, миксомы, тератомы единичны, провести дифференциальную диагностику по данным ЭхоКГ крайне сложно. По нашему опыту миксомы могут быть семейными, множественными, сочетаться с пигментными пятнами цвета «кофе с молоком», другими опухолями, вызывать паранеопластический синдром (последнее нетипично для РС). Обычно встречаются у подростков и взрослых. Связаны с эндокардом, в миокард не прорастают. Могут располагаться на ножке, быть подвижными, вызывая периодически обструкцию выносящих трактов и приводить к обморокам. Эхогенность миксом умеренная. Структура неплотная, отрыв фрагментов данного новообразования служит причиной эмболий. Из-

¹«Широк, слишком широк человек. Я бы сузил». Ф.М. Достоевский. «Братья Карамазовы».

любленная локализация миксом — левое предсердие, реже — левый желудочек, очень редко (но часто при семейном миксомном синдроме) — в правых отделах сердца. В миксомах в 10% случаев есть очаги экстрамедуллярного гемопоэза.

Тератомы располагаются экстракардиально, в полости сердечной сорочки, сочетаются с выпотом. Особенностью тератом является наличие кист и солидных структур, вероятных зачатков мышц, хрящей, печени, поджелудочной железы, иных железистых органов. Такая структура хорошо идентифицируется при УЗИ.

Гемангиомы сердца обнаруживаются в любых камерах сердца, но чаще — в правом предсердии, располагаясь на эндомиокарде или внутри миокарда. Гемангиомы с локализацией на эндокарде четко очерчены, напоминают миксомы. Границы интрамуральных гемангиом нечеткие. Эхогенность гемангиом пестрая за счет сочетания кистозных полостей и солидных участков с включением кальцинатов [10, 11].

Лечение РС симптоматическое. Появились сообщения об эффективности эверолимуса — мощного противоопухолевого препарата, подавляющего рост, миграцию, пролиферацию и дифференциацию клеток [12]. РС, сопровождающиеся нарушениями ритма, гемодинамики подвергаются оперативному лечению. При невозможности резекции опухоли, ее прогрессировании, фатальных нарушениях ритма, некурабельной сердечной недостаточности проводится трансплантация сердца [3, 9, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РС часто сопутствуют ТС, возможны семейные случаи, хотя возможны и вне связи с ТС. Прогностически неблагоприятны множественные и распространенные образования, нарушения ритма и сократимости миокарда. ЭхоКГ — определяющий метод диагностики и динамического наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов:

Деягин В.М. — руководитель научной темы, сбор и обработка материала, анализ литературы, написание и редактирование статьи.

Балина Е.А. — сбор и анализ материала.

Литература/Reference

1. Isaacs H. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25 (3): 252–73. DOI: 10.1007/s00246-003-0590-4
2. Ren D., Fuller N., Gilbert S., Zhang Y. Cardiac tumors: clinical perspective and therapeutic considerations. *Curr Drug Targets.* 2017; 18 (15): 1805–9. DOI: 10.2174/1389450117666160703162111

3. Uzun O., Wislon D., Vujanic G. Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-2-11
4. Grebenc M., Rosado de Christenson M., Burke A. et al. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000; 20 (4): 1073–103. DOI: 10.1148/radiographics.20.4.g00j081073
5. Mueller D. Benign Cardiac Tumors. Updated: Aug 28, 2020. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/161239>
6. Harding C., Pagon R. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet.* 1990; 37 (4): 443–6. DOI: 10.1002/ajmg.1320370402
7. Varma R., Williams Sh. Neurology. In: Zitalli B., McIntire S., Nowalk A. (Eds.) *Zitalli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis.* 7th Ed. 2018; p. 567.
8. Burke A., Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc Pathol.* 2008; 17 (4): 193–8. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.08.008
9. Bosi G., Lintermans J., Pellegrino P. et al. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.* 1995; 85 (8): 928–31. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14188.x
10. Flood T. Cardiac Rhabdomyoma Pathology. Updated: Dec. 09, 2015. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1612571-overview#showall>
11. Muñiz J.-C. Cardiac Tumors. In: Wernowsky G., Anderson R., Kumar R., Mussato K., Redington A., Tweddel J., Tretter J. (Eds.) *Anderson's Pediatric Cardiology.* 4th Ed. 2020; p. 963–67.e3.
12. Aw F., Goyer I., Raboisson M.-J. et al. Accelerated cardiac Rhabdomyoma regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38 (2): 394–400. DOI: 10.1007/s00246-016-1528-y
13. Yin L., He D., Shen H., et al. Surgical treatment of cardiac tumors: a 5-year experience from a single cardiac center. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (5): 911–9. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.87

CARDIAC RHABDOMYOMAS

Professor V. Delyagin^{1,2}, MD; E. Balina³, Candidate of Medical Sciences
¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow
²Scientific and educational biomedical cluster «Translational Medicine» Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
³Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar

Despite the rarity of cardiac rhabdomyomas (CR) and the absence of metastasis, the outcomes of the neoplasm can be fatal.

Objective. *To describe the clinical and instrumental picture of CR and to formulate recommendations for the diagnosis and management of patients.*

Subjects and methods. *Seventeen CR patients (8 boys and 9 girls) whose median age was 2 months (0.1–360 months) were examined. The diagnosis was based on the results of a clinical and instrumental observation and on those of surgical treatment with the histological verification of the type of a distant neoplasm (n=2), postmortem (n=1) and molecular genetic studies (n=1).*

Results. *The disease manifested in early childhood; it was detected during a family examination in a mother in one case. The clinical picture showed neurocutaneous syndrome, seizures (n=5), marfanoid habitus, renal angioliipomas and cysts (n=3), hamartomas of the optic disc (n=3), and paracortical foci of demyelination (n=2). Tuberous sclerosis (TS) was diagnosed in 11 patients; a purposeful examination for CR revealed a heart tumor in 7 of the children with TS. The common cardiac symptoms were circulatory insufficiency, cardiac arrhythmia, and conduction disorders; the progressive growth of the tumor was accompanied by impaired coronary blood flow. Echocardiography (EchoCG) is the leading diagnostic method. Single small rhabdomyoma nodules are rare, mainly multiple and widespread neoplasms, were recorded.*

Conclusion. *CR is often accompanied by TS; there may be family cases. Multiple and widespread tumors, rhythm and myocardial contraction disturbances are unfavorable prognostic factors. EchoCG is a determining diagnostic and follow-up technique.*

Key words: *oncology, heart, tumors, rhabdomyoma, clinical presentations, genetics, diagnosis, management.*

For citation: *Delyagin V., Balina E. Cardiac rhabdomyomas. Vrach. 2021; 32 (9): 45–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-09>*

Об авторах/About the authors: *Delyagin V.M. ORCID: 0000-0001-8149-7669*

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-10>

Астенический синдром у школьников Тывы: распространенность, возрастно-половые различия, принципы лечения

Л.С. Эверт^{1,3}, доктор медицинских наук,
Т.В. Потупчик², кандидат медицинских наук,
С.С. Серен-оол⁴, Л.В. Крысенко⁵, Ю.Р. Костюченко¹

¹Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение, Красноярск

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

³Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан

⁴Республиканская детская больница, Кызыл

⁵Шарыповская районная больница, Шарыпово

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Приведен обзор сведений об этиологии, факторах риска, классификации, клинических проявлениях, диагностике и лечении астенического синдрома (АС) у пациентов детского возраста, а также результаты собственных исследований распространенности АС среди школьников Тывы.

Цель: изучить распространенность АС у школьников Тывы, провести сравнительный анализ возрастных и половых различий АС у данного контингента.

Материал и методы. С декабря 2020 г. по май 2021 г. проведено одномоментное скрининговое обследование случайных выборок подростков 11–18 лет обоего пола (учащиеся из 7 школ Кызыла и 1 школы Кызылского района). В исследовании участвовали 1148 человек (средний возраст – 13,7±1,6 года). Наличие АС оценивалось по скрининговой анкете. Сравнение показателей проведено в целом во всей выборке обследованных школьников, а также в группах, сформированных по полу (мальчики и девочки) и возрасту (11–14 и 15–18 лет). Данные обработаны в программе Statistica 12 для Windows.

Результаты. Установлено, что частота встречаемости АС составляет 12,2% всей выборочной популяции обследованных школьников Тывы; АС чаще встречается у девочек (17,8%), чем у мальчиков (5,8%). Выявлена тенденция к большей распространенности АС в младшей возрастной группе (13,3%) в сравнении со старшей (9,3%). Встречаемость АС у девочек обеих возрастных групп выше, чем у мальчиков аналогичного возраста. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения различных аспектов астенических состояний у пациентов детского возраста.

Ключевые слова: педиатрия, школьники, астения, астенический синдром, факторы риска, принципы лечения.

Для цитирования: Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Серен-оол С.С. и др. Астенический синдром у школьников Тывы: распространенность, возрастно-половые различия, принципы лечения. Врач. 2021; 32 (9): 49–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-10>

Астения, или астенический синдром (АС), является одним из наиболее частых синдромов в клинической практике любого врача. Астения (от греч. *asthenia* – слабость, бессилие) – болезненное состояние, характеризующееся повышенной утомляемостью, истощаемостью, неспособностью к длительному умственному и физическому напряжению, возникающее без физической или интеллектуальной нагрузки, длительно сохраняющееся и не проходящее после отдыха [30].

При астении ребенок обессилен, постоянно чувствует усталость, слабость, разбитость, нередко на этом фоне развивается апатия. Астения является составляющей синдрома вегетативной дисфункции, который обусловлен нарушениями регуляторных функций высших отделов вегетативной нервной системы. Другими характерными проявлениями АС у детей являются изменения в поведении, реагировании, эмоциональном контроле. Для детей типичны нарушения цикла «сон–бодрствование»: отдых и сон не приносят ощущения бодрости и восстановления сил и в этом важное отличие астении от простой усталости. Состояния умственного утомления и переутомления преодолеваются ребенком труднее, чем состояние обычной усталости скелетной мускулатуры от двигательной активности, спортивных нагрузок или физических упражнений.

Симптомы АС имеют заметные суточные особенности: при относительно компенсированном состоянии утром наблюдается постепенное ухудшение во второй половине дня и вечером. Нередко наблюдается и метеозависимость. У детей астения чаще протекает по гиперастеническому типу – утомляемость сочетается с повышенной раздражительностью, несдержанностью, обидчивостью, возбудимостью, вспышками недовольства и гнева. Гипоастенический тип проявляется нервно-психической слабостью, апатией и безынициативностью, снижением речевой и двигательной активности [4].

Астения имеет свои особенности в зависимости от возраста: у маленьких детей она чаще проявляется астеногипердинамическим синдромом, у старших – астеноапатическим. Для детей характерна большая истощаемость психоинтеллектуальных функций, чем физической активности, что проявляется нарушениями внимания в виде повышенной отвлекаемости. Все перечисленное логичным образом приводит к снижению работоспособности детей и подростков, затруднению в освоении ими школьной программы, нарушают их привычную жизнедеятельность, а иногда и выступают в качестве фона, на котором формируются другие, более тяжелые соматические или психические нарушения.

Причины развития АС у детей разнообразны. Наиболее часто астенические состояния возникают вследствие органических нарушений ЦНС (цереброастенические состояния), соматических причин (соматическая астенизация), под влиянием стрессовых факторов

(психогенная астения). Астения может сопровождать различные заболевания (соматические, неврологические, инфекционные, психические), а также развиваться у здоровых детей при определенных обстоятельствах. Основными же причинами АС в детском возрасте являются острый инфекционный процесс, очаги хронической инфекции, различные функциональные заболевания сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем. Развитие АС во многом связано с напряженным ритмом жизни, снижением устойчивости к стрессу в условиях дефицита времени, переизбытком информации и стремительной урбанизацией [7].

Еще одним значимым фактором, способствующим развитию астенических состояний в детском возрасте, является дефицит витаминов, минералов, отдельных аминокислот (в частности триптофана), полиненасыщенных жирных кислот, необходимых для морфофункционального созревания нервной системы и синтеза нейромедиаторов, влияющих на эмоциональную сферу и поведение [15]. Среди микронутриентов важную роль играет дефицит железа, в связи с чем астении являются постоянным проявлением хронических железодефицитных анемий.

Независимо от действующего фактора, в дальнейшем возникает стрессовая реакция с метаболическими нарушениями, приводящими к развитию гипоксии и ацидоза и в итоге — нарушению процессов образования и расходования энергии [10]. В основном это нарушение функции ретикулярной активирующей системы. Именно нервная система первой реагирует в ситуации энергодифицита. АС является проявлением перегрузки ретикулярной активирующей системы и неэффективного управления энергетическими ресурсами организма, т.е. является универсальным психобиологическим механизмом и универсальной защитной реакцией организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических запасов. Это сигнал тревоги, информирующий о необходимости временного уменьшения или прекращения умственной или физической деятельности [17]. В дальнейшем изменения происходят на всех уровнях ЦНС — структурном, биохимическом, функциональном. Наиболее чувствительными структурами ЦНС, которые вовлекаются в патологический процесс, являются гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс и кора головного мозга. В клинической картине это проявляется снижением стрессоустойчивости, компенсаторно-приспособительных возможностей организма, нарушениями гомеостаза [3].

На возникновение астении влияют эмоциональные особенности детей, существует конституциональная склонность к возникновению длительных состояний астении («конституциональные астеники» или «психастенические личности»). Речь идет о детях с особым типом характера, называемым астеноневротическим. Как правило, это очень впечатлительные, тревожные, мнительные, капризно-раздражительные подростки. Они

тяжело переживают ссоры и конфликты, волнуются перед ответственными событиями, теряются в незнакомой обстановке. Еще одна важная черта — склонность к ипохондрии. Такие подростки внимательно прислушиваются к своим телесным ощущениям, охотно соглашаются на различные врачебные обследования и лечебные процедуры.

Психастеническая структура личности сочетается с физическими особенностями таких пациентов: марфаноподобная конституция, признаки недифференцированной врожденной соединительнотканной дисплазии, артериальная гипотензия, вестибулопатия, склонность к аллергическим реакциям и др. Также большую роль в последующем прогрессировании астении у таких детей играют особенности воспитания — ориентированность родителей на достижения ребенка при объективно ограниченных ресурсах, неадекватном восприятии окружающего мира или неправильном распределении сил [17].

Классификация астенических состояний. В настоящее время не существует единой общепринятой классификации астений у детей. Наиболее удобна в клинической практике классификация, предложенная Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкиной, А.В. Рожковой (2011):

- 1) *цереброгенная астения* — следствие верифицированного поражения головного мозга;
- 2) *соматогенная астения* — следствие или одно из проявлений соматического заболевания;
- 3) *резидуальная астения* — последствие выраженной перинатальной патологии; клиническая картина носит относительно постоянный характер;
- 4) *дизонтогенетическая астения* — незначительные проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии; клиническая картина при сравнении с предыдущей формой отличается меньшей тяжестью, носит лабильный характер, а ухудшение состояния отмечается чаще всего в весенний и осенний периоды;
- 5) *неврастения* — клиническая картина очень похожа на проявления предыдущей формы, но проявления заболевания определяются острой или хронической психотравмирующей ситуацией, интенсивность клинических проявлений определяется изменением внешней ситуации.

Отдельно выделяют *психическую (психогенную) астению*, при которой наряду с функциональными пограничными расстройствами (тревога, депрессия, инсомния) выявляют астенический симптомокомплекс. При классификации по остроте процесса выделяется острая астения, которая представляет собой реакцию на стресс или незначительные перегрузки, и хроническая астения, возникающая чаще после инфекционных заболеваний.

Диагностика астенических состояний. При диагностике астении используется этапный подход с выявлением характерных жалоб, этиологических факторов и факторов риска, психосоциальных вредностей, обще-

соматическим и психоневрологическим обследованием. В детском возрасте крайне важным также является учет онтогенетических факторов. В клинической практике для диагностики астенических состояний удобно использовать различные шкалы и опросники, которые дают количественную оценку данных состояний, а также помогают оценивать эффективность проводимой терапии в динамике. Наиболее часто применяются субъективная шкала оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventore – MFI-20), клиническая шкала самоотчета (Symptom Check List – SCL-90-R), субъективная шкала самооценки функционального состояния (САН), опросник И.К. Шаца (1991), оценочная шкала Л.Д. Малковой и др. В иностранной литературе распространены также шкалы по оценке астенических состояний при конкретных нозологиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки распространенности АС у школьников Тывы и выявления возрастных и половых различий в встречаемости данного синдрома нами проведено одномоментное скрининговое обследование. Объектом исследования были случайные выборки подростков 11–18 лет (мальчиков и девочек) – учащихся 7 школ Кызыла (административный центра Республики Тыва) и 1 школы поселка городского типа Кызылского района. Скрининг проводился с декабря 2020 г. по май 2021 г. Общее число обследованных составило 1148 человек (средний возраст – $13,7 \pm 1,6$ года).

Наличие АС оценивали по авторской скрининговой анкете, созданной проф. С.Ю. Терещенко. Критерием наличия АС была сумма ≥ 10 баллов по результатам анкетирования, при сумме < 10 баллов делали вывод об отсутствии АС. Анализ показателей проведен в целом во всей выборке обследованных подростков, а также в группах сравнения, сформированных по полу (1-я группа [n=535] – мальчики; 2-я [n=613] – девочки) и возрасту (1-я группа [мальчики и девочки; n=837] – 11–14 лет; 2-я [мальчики и девочки; n=311] – 15–18 лет).

Полученные данные обработаны в программе Statistica 12 для Windows (StatSoft Inc., США). Доверительный интервал (ДИ) для % доли рассчитывался по методу Уилсона с использованием онлайн-калькулятора. Уровень значимости различий (p) для бинарных признаков при попарном сравнении двух независимых групп оценивался по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Формой представления полученных результатов были % доля, границы ДИ (%), абсолютное значение критерия χ^2 и статистическая значимость различий (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что частота встречаемости АС во всей выборке обследованных школьников Тывы составила 140 (12,2%) из 1148 (ДИ – 10,4–14,2%). АС встречался у 31 (5,8%) из 535

мальчиков (ДИ – 4,1–8,1%) и 109 (17,8%) из 613 девочек (ДИ – 15,0–21,0%), различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 38,3$).

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости АС у подростков различных возрастных групп. Установлено, что АС регистрировался чаще в младшей возрастной группе (11–14 лет) – у 111 (13,3%) из 837 подростков (ДИ – 11,1–15,7%) в сравнении со старшей (15–18 лет) – у 29 (9,3%) из 311 (ДИ – 6,6–13,1%; $p = 0,0700$; $\chi^2 = 3,28$).

В возрастной группе 11–14 лет АС чаще диагностировался у девочек – у 82 (18,2%) из 450 (ДИ – 14,9–22,1%) в сравнении с мальчиками – у 29 (7,5%) из 387 (ДИ – 5,3–10,6%; $p < 0,0001$; $\chi^2 = 20,8$). В возрастной группе 15–18 лет наблюдалась такая же тенденция распространенности АС – у 27 (16,6%) из 163 девочек (ДИ – 11,6–23,0%) и 2 (1,3%) из 148 мальчиков (ДИ – 0,4–4,8%; $p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,2$).

Таким образом, частота встречаемости АС составила 12,2% всей выборочной популяции обследованных нами школьников Тывы, АС чаще диагностировался у девочек, чем мальчиков, как в младшей (соответственно 17,8 и 5,8%), так и старшей (соответственно 16,6 и 1,3%) возрастной группе. Выявлена тенденция к большей распространенности АС в младшей (13,3%) в сравнении со старшей (9,3%) возрастной группой.

ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В отличие от обычного утомления, которое, как правило, наступает в результате интенсивной мобилизации организма и является физиологическим состоянием, астения не исчезает после отдыха и требует медицинской помощи. Принципами терапии астенических состояний являются полноценное питание, нормализация режима отдыха и физической нагрузки, общий или сегментарный массаж совместно с гидропроцедурами и лечебной физкультурой, аутогенная тренировка и другие активные методы нормализации психоэмоционального фона, психотерапия и рациональная фармакотерапия.

В настоящее время для лечения АС у детей используют лекарственные препараты (ЛП) из разных фармакологических групп. Это общетонизирующие средства, адаптогены, антиастенические ноотропы, метаболические и витаминно-минеральные средства.

Общетонизирующие средства растительного происхождения. Большой интерес в коррекции АС представляют лекарственные растения, обладающие адаптогенными свойствами, то есть способностью повышать сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам внутренней и внешней среды. При этом важно, что растительные адаптогены, такие как женьшень настоящий, родиола розовая, элеутерококк колючий, лимонник китайский, аралия манчжурская, левзея сафлоровидная, эхинацея пурпурная, заманиха высо-

кая сочетают в себе тонизирующие и иммуномодулирующие эффекты, оказывая тем самым общеукрепляющее действие на организм [14, 27]. Важным является и то обстоятельство, что при длительном применении адаптогенов нервная система не истощается, а наоборот укрепляется, становясь более устойчивой к стрессам [24].

Настойка женьшеня стимулирует ЦНС, оказывает общетонизирующее действие: улучшает аппетит, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает общую слабость, повышенную утомляемость, сонливость. Применяется при АС, физическом и психическом переутомлении, неврастеническом синдроме, после перенесенных длительных и тяжелых, в том числе инфекционных, заболеваний, нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу; для повышения работоспособности и сопротивляемости организма. Назначается внутрь детям старше 12 лет за 30–40 мин до еды по 15–25 капель 2–3 раза в день. Курс лечения 30–40 дней.

У детей старше 12 лет применяют также экстракт сухой женьшеня – препарат «Гинсана» по 1 капсуле в день. Курс лечения 1–2 мес. Детям старше 15 лет рекомендуют женьшень с витамином С по 1 таблетке в день (в первой половине дня). Курс лечения 4–8 нед [9].

Экстракт левзеи жидкий – ЛП, рекомендуемый при физическом и умственном переутомлении, астенических состояниях. Как адаптоген, экстракт левзеи не оказывает резковыраженного влияния, наиболее эффективен при пограничных расстройствах, в качестве средств поддерживающей терапии, при перенапряжении и перенесенных заболеваниях, общем ослаблении организма. Значительно увеличивает выносливость человека в процессе физических и психических нагрузок, защищает организм, в том числе мозг, от вредных воздействий на клеточном уровне. Имеет преимущество перед другими средствами как растительного (женьшень, элеутерококк, лимонник, солодка, родиола, эхинацея и т.д.), так и синтетического происхождения, по эффективности действия, возможности использования при широком круге патологий [5]. Левзеи экстракт жидкий применяется у детей с 12 лет внутрь по 20–30 капель 2–3 раза в день, курс лечения 30–40 дней, возможны повторные курсы лечения [16].

Элеутерококк экстракт жидкий – известное общетонизирующее средство, адаптоген. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС, тонизирующее и общеукрепляющее действие на организм, повышает общую неспецифическую сопротивляемость организма, способствует улучшению аппетита, физической и умственной работоспособности.

Препарат рекомендуют при умственном и физическом переутомлении, астенических состояниях различной этиологии, неврастении, артериальной гипотензии, в период выздоровления после инфекционных заболеваний и послеоперационном периоде. Назнача-

ют внутрь до еды в первой половине дня. Детям старше 12 лет – по 1 капле на 1 год жизни. Курс лечения 25–30 дней [9].

Общетонизирующие средства синтетического происхождения. В терапии астенических состояний используется препарат Когитум (*ацетиламиноянтарная кислота* или ацетиласпартат, согласно современной химической классификации). Ацетиласпартат является источником ацетата для синтеза липидов миелина аксональных отростков. Препарат способствует нормализации процессов нервной регуляции, обладает стимулирующим эффектом [25].

О.А. Милованова и соавт. (2016) провели клиническое исследование эффективности препарата Когитум в лечении астеноневротических расстройств у детей после бактериального менингита или травмы головного мозга. Авторы рекомендуют его для активного применения в педиатрической практике, в том числе в комплексной терапии АС в периоде реабилитации после перенесенных тяжелых заболеваний [35].

Результаты собственных исследований А.В. Горюнова и соавт. (2019) показали, что терапевтическая активность Когитума направлена в первую очередь на уменьшение астенических проявлений и улучшение когнитивных способностей путем активизации метаболизма нервных клеток и увеличения энергетического баланса [34].

Когитум применяется в комплексной терапии АС у детей с 7 лет в виде раствора для приема внутрь. Детям 7–10 лет по 1 ампуле утром, 10–18 лет – по 2 ампулы утром [9].

Цитруллин малат (Стимол) – еще одно общетонизирующее средство, представляет собой синергидную комбинацию двух естественных метаболитов организма, оказывающую воздействие на основу метаболических изменений при АС: малата (яблочная кислота в цитратном цикле Кребса) и цитруллина (детоксикация аммиака, образующегося в процессе распада белков в орнитиновом цикле) [36]. Основным механизмом антиастенического действия цитруллина является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации продуктов обезвреживания мочевины [33].

Клиническая эффективность цитруллина малата показана в многочисленных рандомизированных исследованиях. Так, исследования, проведенные А.Л. Киселевой и соавт. (2012), показали эффективность использования цитруллина малат (Стимол) при астенических состояниях у детей. В частности, прием препарата Стимол у детей с вегетативной дистонией и артериальной гипотензией приводил к регрессии клинических проявлений астенических симптомов и нормализации АД [13].

В России проведены клинические исследования, показавшие эффективность использования цитруллина малата при астении различной этиологии у детей,

в частности — при ацетонемическом синдроме [1, 8], астенических состояниях, сопровождающих тубулопатии, хроническую почечную недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит у детей [11].

Цитруллина малат (Стимол) разрешен к применению у детей начиная с 5-летнего возраста. Форма выпуска препарата — раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Для терапии астенических состояний у детей рекомендовано принимать 2 пакетика в день (2,0). Курс приема препарата 10–12 дней. Повторные курсы возможны после перерыва (1–3 мес) [9].

Антиастенические ноотропы. *Деанола ацеглумат (Нооклерин)* — современный ноотропный препарат комплексного действия, обладающий структурным сходством с гамма-аминомасляной (ГАМК) и глутаминовой кислотами, рекомендованный к применению у детей с 10 лет. Являясь непрямым активатором metabotropic глутаматных рецепторов (3-го типа), предшественником холина и ацетилхолина, влияет на обмен нейромедиаторов в ЦНС, обладает нейропротекторной активностью, повышает энергообеспечение мозга и устойчивость к гипоксии [19].

Препарат прошел широкое и многоплановое изучение в крупных медицинских центрах России (у 800 больных в 8 клиниках), полученные при этом результаты свидетельствовали о значительном положительном влиянии Нооклерина на астенические (вялость, слабость, истощаемость, рассеянность, забывчивость) и адинамические расстройства. Показано, что наиболее выраженную терапевтическую эффективность Нооклерин оказывает при АС (в 100% случаев), астено-депрессивных состояниях (75%) и при адинамических депрессивных расстройствах (88%), повышая активность поведения в целом и улучшая общий тонус и настроение [20]. Л.С. Чутко и соавт. (2013) показали, что после лечения Нооклерином отмечалось достоверное снижение показателей утомляемости и астении на фоне школьной дезадаптации [26].

Нооклерин выпускается в виде раствора для приема внутрь 200 мг/мл. Лечебная суточная доза у детей составляет 0,5–1,0 (0,5–1 мерная ложка), старше 12 лет — 1,0–2,0 (1–2 мерные ложки). Курс лечения 1,5–2,0 мес 2–3 раза в год [9].

Холина альфосцерат облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах и улучшает пластичность нейрональных мембран, положительно влияет на метаболические и биоэнергетические процессы в нейроне за счет активации аденилатциклазы, которая поддерживает стабильность выработки в клетке аденозинтрифосфата (АТФ) без участия кислорода, а в условиях гипоксии переводит метаболизм мозга в оптимально сохраняемый режим. Улучшает обмен нуклеиновых кислот, активизирует синтез АТФ, белка и РНК.

В 2015 г. нами было проведено исследование эффективности холина альфосцерата у детей, получавших

холина альфосцерат (Глиатилин) в капсулах по 400 мг 2 раза в первой половине дня в течение 1 мес. Проведенные исследования позволили установить, что на фоне приема препарата холина альфосцерат (Глиатилин) у детей уменьшались проявления астенического и цереброастенического синдрома — утомляемость, головная боль; улучшалось эмоциональное состояние, нормализовался сон [21].

Гопантеповая кислота (пантогам, пантокальцин) является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, в отличие от других ГАМК-производных ноотропных препаратов и благодаря присутствию в ее молекуле пантоильного радикала, проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает выраженное воздействие на функциональную активность ЦНС. Фармакологические эффекты обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс. Оказывает также активирующее влияние на образование ацетилхолина, способствует нормализации метаболизма ГАМК при различных видах патологии, оказывает влияние на уровень энергетических реакций, улучшает утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии, стимулирует анаболические процессы в нейронах [18].

Показанием к применению препарата являются также психоэмоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности, для улучшения концентрации внимания и запоминания.

Для восстановления работоспособности при повышенных нагрузках и астенических состояниях препарат Пантокальцин назначается в таблетках или растворе для приема внутрь по 0,25 г 3 раза в день; Пантогам в сиропе по 2,5–5 мл или таблетках по 0,25–0,5 г 3 раза в сутки, предпочтительнее в утренние и дневные часы. Курс лечения 1–4 мес. Повторный курс — через 3–6 мес [9].

Аминофенилмасляная кислота (Фенибут) является производным ГАМК и фенилэтиламина. Обладает транквилизирующими и ноотропными свойствами, повышает физическую работоспособность. Показаниями к применению препарата являются астенические и тревожно-невротические состояния. Применяют внутрь в таблетках детям 3–8 лет по 0,125 г; 8–14 лет — по 0,25 г 2–3 раза в день; старше 14 лет — по 0,25–0,5 г 3 раза в день. Курс лечения составляет 4–6 нед [9].

Л.С. Чутко и соавт. (2014) изучали клинико-психологические особенности неврастения и остаточной астении и оценивали эффективность капсулированной формы аминофенилмасляной кислоты (ноофена) и тетраметилтетраазабициклооктандиона (адаптола) в лечении этих расстройств. Показана более высокая эффективность адаптола в лечении неврастения (80% — у подростков с неврастением, 60% — с остаточной астенией). Ноофен был более эффективен при лечении остаточной астении (66,7% подростков с неврастением и 86,7% — с остаточной астенией) [32].

Метаболические средства. *Левокарнитин (Элькар)* — L-карнитин — природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через мембраны клеток из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты окисляются (процесс бета-окисления) с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ) [11].

Исследования эффективности левокарнитина М.А. Калининой и соавт. (2018) и И.Э. Брина (2004) у детей разного возраста (от первых месяцев жизни до 5–10 лет) с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различной патологией нервной системы показали, что у детей с астеноневротическими реакциями уменьшились эмоциональная нестабильность, депрессивные проявления; улучшились психический тонус и социализация у пациентов с аутистическим синдромом, неврозоподобными, тревожно-фобическими и обсессивно-компульсивными расстройствами [3, 12].

В педиатрической практике препарат левокарнитин (Элькар) рекомендован в составе комплексной терапии в виде раствора для приема внутрь за 30 мин до еды. При длительных физических и психоэмоциональных нагрузках соответственно 0,75 г (0,5 мерной ложки или 2,5 мл) 3 раза в день и 2,25 г (1,5 мерной ложки или 7,5 мл) 2–3 раза в день. При нервной анорексии, а также в период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств и травм по 1,5 г (1 мерная ложка или 5 мл) 2 раза в день. Курс лечения 1–2 мес [9].

Глицин — агонист глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур. Его терапевтическая эффективность выражается в универсальном антистрессовом действии, нормализации состояния ЦНС в период возбуждения, переутомления или общей астении, улучшении умственной работоспособности и памяти. К его основным свойствам относятся хороший профиль безопасности, отсутствие возрастных ограничений, широкие возможности подбора индивидуальных доз, возможность создания комплексных схем лечения [22].

Глицин назначают сублингвально или трансбуккально по 100 мг для приема 2–3 раза в сутки в течение 14–30 дней (в таблетках или в виде порошка после измельчения таблетки) детям и подросткам при психоэмоциональном напряжении в период адаптации к школьным нагрузкам при снижении памяти, внимания, умственной работоспособности, задержке умственного развития, в случаях проявлений девиантного поведения [23].

Поливитаминовые комплексы (ПВК). В период выздоровления после перенесенных заболеваний, повышенных умственных и физических нагрузках, астенических состояниях рекомендуется использование ПВК. Особое значение имеют входящие в состав ПВК витамины

B_1 , B_6 , B_{12} , которые обладают нейротропным действием [29].

Так, тиамин (витамин B_1) необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанном с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы.

Пиридоксин (витамин B_6) необходим для нормального функционирования ЦНС и периферической нервной системы, участвует в синтезе нейромедиаторов. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что пиридоксин оказывает стимулирующее влияние на протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например, способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [31].

Витамин B_{12} участвует в строительстве белковых и жировых структур защитного миелинового слоя, производстве метионина. Витамин B_{12} и метионин (а также витамин С) образуют своего рода рабочую группу, которая специализируется в основном на работе мозга и всей нервной системы, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов.

Применение ПВК оказывает выраженное влияние на сопутствующие астении симптомы, такие как изменение когнитивных функций, повышенная чувствительность к стрессу, изменение эмоционального фона настроения [28].

Помимо витаминов, многие минералы, в т.ч. цинк, магний и кальций также являются важными компонентами клеточных структур и участниками ферментативных и нейромедиаторных процессов, имеют важное значение для адекватного функционирования ЦНС. Кальций принимает участие во многих физиологических процессах, ферментных системах и передаче нервного импульса в комплексе с магнием и витамином B_6 . Для достижения большего эффекта рекомендуется сочетание ноотропного препарата и витаминно-минерального комплекса [6].

Сегодня ПВК представлены как ЛП, так и биологически активными добавками (БАД), такими как «Мульти-Табс», «Компливит», «Пиковит» (ПВК — ЛП), «Супрадин Кидс», «Витамишки», «АлфаВит» (ПВК — БАД). В большинстве ПВК для детей, выпускаемых как в виде ЛП, так и БАД, содержание витаминов отличается от рекомендуемой суточной дозы их потребления. Так, в исследовании Е.Н. Бочановой и соавт. (2020) показано, что ПВК «Витамишки» и «Компливит» не соответствуют по составу физиологической потребности витаминов у детей во всех возрастных категориях. Для детей 7 лет по показателю цена/качество предпочтительны ПВК серии «Мульти-Табс» [2].

Если при АС усталость сочетается с повышенной раздражительностью, рекомендованы седатив-

ные препараты растительного или комбинированного состава – настойки валерианы, пустырника, экстракт пассифлоры и др. Также показан прием препаратов, содержащих магний (Магний В₆) и анксиолитик Тенотен детский [19].

Такие антиастенические средства, как сульбутиамин (Энерион), этилтиобензимидазол (Метапрот), адамантилбромфениламин (Ладастен) в настоящее время не применяются у детей до 18 лет ввиду отсутствия клинических данных [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изложенного можно заключить, что астения является медицинской, психологической и педагогической проблемой. Этим объясняется необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данного состояния и совместной работы специалистов (педиатра, невролога, психотерапевта, психолога и др.). АС не является жизнеугрожающим состоянием, в то же время он значительно ухудшает обычную жизнь ребенка. В большинстве случаев астения имеет благоприятный прогноз, что связано с продолжающимися процессами созревания мозга и включением механизмов компенсации за счет его высокой пластичности. В то же время возможно наступление периодов декомпенсации во время возрастных кризов, что требует особого внимания к данной группе пациентов.

Астения снижает готовность организма к сопротивлению и адекватным ответам на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды и провоцирует развитие или обострение других заболеваний. При отсутствии своевременной коррекции это может приводить к адаптационному стрессу, плохой переносимости информационных нагрузок, дезадаптации на этапах социализации ребенка. Все это требует особого подхода к таким пациентам. Необходимо раннее выявление у детей клинической симптоматики АС и проведение своевременной адекватной коррекции данных нарушений, в том числе фармакотерапевтической, что будет способствовать оптимизации нервных функций и соматического здоровья, положительно влиять на процессы физического и нервно-психического созревания и функционирования детского организма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Бережной В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В. и др. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей. *Современная педиатрия*. 2009; 5: 89 [Berezhnoy V.V., Kurilo L.V., Marushko T.V. et al. The effectiveness of metabolic correction of acetone syndrome in children. *Modern pediatrics*. 2009; 5: 89 (in Russ.)].

2. Бочанова Е.Н., Гацких И.В., Потупчик Т.В. и др. Сравнительный анализ поливитаминов для детей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020; 23 (11): 10–5 [Bochanova E.N., Gatskikh I.V., Potupchik T.V. et al. Comparative analysis of multivitamins for children. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020; 23 (11): 10–5 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877313-2020-11-02

3. Брин И.Л. Элькар в педиатрии. Научный обзор. М., 2004 [Brin I.L. Elkar in pediatrics. Scientific review. M., 2004 (in Russ.)].

4. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата. *Новости медицины и фармации*. 2015; 1 (525): 3–5 [Burchinsky S.G. The concept of multiple selectivity in neuropharmacology and the clinical choice of a nootropic drug. *News of medicine and pharmacy*. 2015; 1 (525): 3–5 (in Russ.)].

5. Васильев А.С. Фармакологические эффекты экстрактов эрдистероидсодержащих растений в условиях повышенной вязкости крови. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Томск, 2012 [Vasiliev A.S. Pharmacological effects of extracts of erythrosteroid-containing plants in conditions of increased blood viscosity. Abstract of the dis. ... Doctor of Biological Sciences. Tomsk, 2012 (in Russ.)].

6. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах. *Медицинский совет*. 2015; 11: 12–6 [Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Use of vitamin & mineral supplements in nootropic therapy for asthenic conditions and neurological disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015; 11: 12–6 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-11-12-16

7. Волосовец А.П. Оптимизация фармакотерапии астении в практике современной педиатрии. *Новости медицины и фармации*. 2007; 4: 208 [Volosovets A. P. Optimization of asthenia pharmacotherapy in the practice of modern pediatrics. *News of medicine and pharmacy*. 2007; 4: 208 (in Russ.)].

8. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н. и др. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка*. 2009; 6: 76–81 [Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Kozhina A.N., Shcherbinskaya E.N. Acetonemic syndrome in children: a modern view of the problem. *The child's health*. 2009; 6: 76–81. (in Russ.)].

9. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: [State Register of medicinal products [Electronic resource] (in Russ.)]. Режим доступа / Access mode: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

10. Зайцева О.И., Терещенко В.П., Прахин Е.И. и др. Особенности формирования вегетативного гомеостаза у детей школьного возраста в различных регионах Сибири. *Успехи современного естествознания*. 2005; 4: 13–6 [Zaitseva O.I., Tereshchenko V.P., Prakhin E.I. et al. Features of the formation of vegetative homeostasis in school-age children in various regions of Siberia. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2005; 4: 13–6 (in Russ.)].

11. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. Применение стимула в детской нефрологии: коррекция метаболических нарушений при тубулопатиях, хронической почечной недостаточности, гломерулонефрите, пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей. *Современная педиатрия*. 2011; 5 (39): 195 [Ivanov D.D., Kushnirenko S.V. The use of stimol in pediatric nephrology: correction of metabolic disorders in tubulopathies, chronic renal failure, glomerulonephritis, pyelonephritis and tubulo-interstitial nephritis in children. *Modern pediatrics*. 2011; 5 (39): 195 (in Russ.)].

12. Калинина М.А., Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Левокарнитин в детской практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 10: 40–4 [Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F. Levocarnitine in pediatric practice. *RMJ. Medical Review*. 2018; 10: 40–4 (in Russ.)].

13. Киселева А.Л. Стимул при астенических состояниях у детей. *Практика педиатра*. 2012; 4: 637 [Kiseleva A.L. Stimol in asthenic conditions in children. *The practice of a pediatrician*. 2012; 4: 637 (in Russ.)].

14. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. *Klinicheskaya immunologiya*. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438

15. Коль И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья. Физиология роста и развития детей и подростков. Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М., 2000 [Kon I.Ya. Rational nutrition in the preservation of health. Physiology of growth and development of children and adolescents. Ed. by A.A. Baranov, L.A. Shcheplyagina. M., 2000 (in Russ.)].

16. Куркин В.А., Авдеева Е.В., Куркина А.В. и др. Актуальные аспекты создания импортозамещающих адаптогенных лекарственных растительных препаратов. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 11–3: 455–7 [Kurkin V.A., Avdeeva E.V., Kurkina A.V. et al. Actual aspects of creating import-substituting adaptogenic medicinal herbal preparations. *International Journal of Experimental Education*. 2015; 11–3: 455–7 (in Russ.)].

17. Львова О.А., Шалькевич Л.В., Родцевич О.Г. и др. Астенические состояния в детском возрасте: Учеб.-метод. пособ. Минск, 2014 [Lvova O.A., Shalkevich L.V., Rodtsevich O.G. et al. Asthenic conditions in childhood: Textbook-method. stipend. Minsk, 2014 (in Belarus)].

18. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И.В. и др. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3 (4): 2–6 [Maslova O.I., Studenikin V.M., Chibisov I.V., Balkanskaya S.V., Kuzenkova L.M. Efficacy of the use of Pantogam syrup 10% (hopantenic acid) for correction of cognitive disorders in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2004; 3 (4): 2–6 (in Russ.)].

19. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей. *РМЖ*. 2016; 6: 368–72 [Nemkova S.A. Modern principles of treatment of post-infectious asthenic conditions in children. *RMJ*. 2016; 6: 368–72 (in Russ.)].

20. Попов Ю.В. Применение Нооклерина у подростков в качестве антиастенического средства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004; 6 (4): 194–7 [Popov Yu.V. The use of Nooklerin in adolescents as an antiasthenic agent. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2004; 6 (4): 194–7 (in Russ.)].

21. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015; 3: 109–13 [Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. et al. Correction of cognitive impairment in children with the use of nootropic drugs. *Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev*. 2015; 3: 109–13 (in Russ.)].

22. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина. *Врач*. 2015; 12: 14–7 [Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. et al. A spectrum of pharmacological effects of glycine. *Vrach*. 2015; 12: 14–7 (in Russ.)].

23. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф. и др. Профилактика и коррекция нарушений адаптивно-приспособительных процессов у детей. *Медицинская сестра*. 2016; 3: 54–5 [Potupchik T.V., Evert L.S., Veselova O.F. et al. Method of prevention and correction of disorders of adaptive processes in children. *Meditsinskaya sestra*. 2016; 3: 54–5 (in Russ.)].

24. Сейфулла Р.Д., Потупчик Т.В., Полубояринов П.А. и др. Возможности применения комбинированного адаптогена Леветон П. *Врач*. 2018; 29 (10): 37–44 [Seifulla R., Potupchik T., Poluboyarinov P. et al. Possibilities of using the combined adaptogen Leveton P. *Vrach*. 2018; 29 (10): 37–44 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-10

25. Трепилец В.М., Быкова О.В., Хачатрян Л.Г. Применение препарата Когитум у детей с детским церебральным параличом и нарушениями речи. *Нервные болезни*. 2021; 1: 39–44 [Trepilets V.M., Bykova O.V., Khachatryan L.G. Use of the Drug Cogitum in Children with Cerebral Palsy and Speech Disorders. *Nervous diseases*. 2021; 1: 39–44 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12306

26. Чутко Л.С. Применение деанола ацеглумата при лечении неврастении у подростков со школьной дезадаптацией. *Вопросы современной педиатрии = Current Pediatrics*. 2013; 12 (5): 99–103 [Chutko L.S. The use of Nooklerin in the treatment of neurasthenia in adolescents with school maladaptation. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2013; 12 (5): 99–103 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v12i5.806

27. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Жумашева А.Б. и др. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеоадаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2006; 15 (1): 53–7 [Shabanov P.D., Ganapol'skii V.P., Zhumasheva A.B. et al. Trekrezan kak metabolicheskii aktivator, obladayushchii svoystvami meteoadaptogena, psikoenergizatora i immunomodulyatora. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2006; 15 (1): 53–7 (in Russ.)].

28. Шавловская О.А. Витамины группы «В» в неврологической практике. *РМЖ*. 2013; 21 (30): 1582–5 [Shavlovskaya O.A. Vitamins of group «B» in neurological practice. *RMJ*. 2013; 21 (30): 1582–5 (in Russ.)].

29. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний препаратами витаминно-минерального комплекса. *Медицинский совет*. 2015; 17: 55–61 [Shavlovskaya O.A. Treatment of asthenia and associated conditions with vitamin and mineral supplements. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015; 17: 55–61 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-17-55-61

30. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога. *Медицинские новости*. 2016; 9: 5–9 [Shalkevich L.V., Malash A.V. Asthenia in pediatric practice from the neurologist's standpoint. *Meditsinskie novosti*. 2016; 9: 5–9 (in Russ.)].

31. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R., et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology*. 2006; 77 (2): 53–62. DOI: 10.1159/000092643

32. Chutko L.S., Surushkina S.I., Nikishena I.S., et al. Asthenic disorders in children and their differentiated treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S Korsakova*. 2014; 114 (12): 99–103. DOI: 10.17116/jnevro201411412199-103

33. Cox M., Lehninger A.L., Nelson D.R. *Lehninger principles of biochemistry*. New York: Worth Publishers, 2000. DOI: 10.1007/978-3-662-08289-8

34. Goryunova A.V., Shevchenko Yu.S., Goryunov A.V. Cogitum in children's neurology and psychiatry (experience in the practical use). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2019; 119 (7): 58–66. DOI: 10.17116/hirurgia20190715

35. Milovanova O.A., Astanina S.Yu. Treatment of asthenoneurotic disorders in children. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2016; 116 (12): 112–3. DOI: 10.17116/jnevro201611612112-113

36. Picot D., Garin L., Trivin F. et al. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr*. 2010; 29 (2): 235–42. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00170-7

ASTHENIC SYNDROME IN TUVINIAN SCHOOLCHILDREN: PREVALENCE, AGE AND GENDER DIFFERENCES, PRINCIPLES OF TREATMENT

L. Evert^{1,3}, MD; T. Potupchik², Candidate of Medical Sciences, S. Seren-ool⁴, L. Krysenko⁵, Yu. Kostyuchenko¹

¹Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Research Institute for Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Krasnoyarsk

²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

³N.F. Katanov Khakass State University, Abakan

⁴Republican Children's Hospital, Kyzyl

⁵Sharypovo District Hospital, Sharypovo

The paper reviews information on the etiology, risk factors, classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment of asthenic syndrome (AS) in pediatric patients, as well as the results of the authors' own studies of the prevalence of AS among Tuvinian schoolchildren.

Objective: to study the prevalence of AS in Tuvinian schoolchildren, to comparatively analyze age and gender differences in this contingent with AS.

Subjects and methods. In December 2020 to May 2021, cross-sectional screenings were performed in the random samples of 11–18-year-old adolescents of both sexes (pupils from 7 schools in Kyzyl and those from 1 school in the Kyzyl District). The survey involved 1148 teenagers (mean age, 13.7±1.6 years). The presence of AS was assessed using a screening questionnaire. The indicators were generally compared in the entire sample of the surveyed schoolchildren, as well as in the gender (boys and girls) and age (11–14 years and 15–18 years) groups. The data were processed using the Statistica 12 program for Windows.

Results. The incidence of AS was found to be 12.2% of the entire sample population of the surveyed Tuvinian schoolchildren; AS was more common in the girls (17.8%) than in the boys (5.8%). There tended to be a higher prevalence of AS in the younger age group (13.3%) than in the older one (9.3%). The incidence of AS in the girls of both age groups was higher than that in the boys of the same age range. The findings suggest that there is a need for further investigation of various aspects of asthenic conditions in pediatric patients.

Key words: pediatrics, schoolchildren, asthenia, asthenic syndrome, risk factors, principles of treatment.

For citation: Evert L., Potupchik T., Seren-ool S. et al. Asthenic syndrome in Tuvinian schoolchildren: prevalence, age and gender differences, principles of treatment. *Vrach*. 2021; 32 (9): 49–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-10>

Об авторах/About the authors: Evert L.S. ORCID: 0000-0003-0665-7428; Potupchik T.V. ORCID: 0000-0003-1133-4447; Kostyuchenko Yu.R. ORCID: 0000-0001-6233-6472

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-11>

Медикаментозная коррекция хронических цереброваскулярных нарушений

И.Н. Долгова, доктор медицинских наук, доцент,
М.Р. Хыбыртова
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: i.dolgova@inbox.ru

Приводятся результаты исследования по включению в базовую гипотензивную и антиагрегантную терапию пациентов (n=47) с хронической ишемией мозга I и II стадий препарата акатинол мемантин. Изучена динамика клинических проявлений цереброваскулярных нарушений через 6 мес и через 1 год. В качестве объективизации результатов использовали нейровизуализационные методы, нейрофизиологическое и нейропсихологическое тестирование. Регресс клинических проявлений отмечен как через 6 мес, так и через 1 год лечения. Наиболее стойкий результат выявлен при более длительном использовании препарата.

Ключевые слова: неврология, терапия, хроническая ишемия мозга, медикаментозная коррекция, акатинол мемантин.

Для цитирования: Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р. Медикаментозная коррекция хронических цереброваскулярных нарушений. Врач. 2021; 32 (9): 57–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-11>

Хронические цереброваскулярные нарушения представляют собой важную проблему с точки зрения ранней диагностики и эффективной профилактики. При данной широко распространенной патологии отмечается высокая частота факторов риска, заболевание имеет прогрессирующее течение и в ряде случаев проявляется серьезными необратимыми нарушениями церебральных функций, что имеет социально-экономические последствия [1–5]. Основными патогенетическими механизмами при цереброваскулярных заболеваниях является эксайтотоксичность, избыточный выброс возбуждающих аминокислот, оксидативный стресс, дефицит нейротрофических факторов, способствующих апоптозу. Накапливается глутамат, участвующий при передаче нервных импульсов, нарушается передача сигнала, оказывающая токсическое действие на нервные клетки и вызывающая их гибель [3, 6, 7]. Учитывая тенденцию к увеличению доли лиц пожилого возраста, решение вопросов своевременной диагностики и устранения клинических проявления цереброваскулярных заболеваний является актуальной задачей на современном этапе.

Целью исследования являлась оценка динамики клинических проявлений у пациентов хронической ишемии мозга (ХИМ) на фоне использования препа-

рата акатинол мемантин. Акатинол блокирует токсическое действие глутамата, восстанавливает нарушенную передачу нервного импульса, защищает нервные клетки от гибели, воздействуя на патогенетические звенья формирования ХИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу вошли лица (n=47; 29 [62%] женщин и 18 [38%] мужчин; средний возраст – 69,5±5,5 года) с хронической цереброваскулярной патологией на фоне церебрального атеросклероза и гипертонической болезни II степени. Диагноз установлен на основании клинико-anamnestических данных с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), нейропсихологического тестирования, биохимического исследования. Использовали тесты рисования часов (ТРЧ), запоминания 10 слов (ЗС-10), личностную шкалу проявлений тревоги (ШПТ) Тейлора. ХИМ I стадии диагностирована у 16 (34%) больных, II стадии – у 31 (66%). По данным МРТ отмечались легкие атрофические изменения вещества головного мозга, явления лейкоареоза, наличие незначительного расширения желудочковой системы мозга. По данным ДС БЦА выявлялись гемодинамически незначимые стенозы в системе внутренней сонной артерии (стеноз 40–45%) и позвоночных артериях (стеноз 45–50%). С учетом патогенеза формирования ХИМ одним из современных вариантов устранения клинических проявлений данной патологии предложена оценка динамики состояния больных при использовании препарата, восстанавливающего нервную передачу. Всем пациентам назначали акатинол мемантин по следующей схеме: 1-я неделя – 5 мг утром, 2-я неделя – 10 мг утром, 3-я неделя – 15 мг утром, 4-я и последующие недели – 20 мг утром. В качестве базовой терапии назначались антиагреганты (ацекардол – 100 мг в сутки) и гипотензивные препараты (эналаприл – 10 мг в сутки или амлодипин – 5 мг в сутки). Оценку состояния больных проводили до начала исследования, через 6 мес и через 1 год.

Контрольную группу составили 23 пациента с ХИМ I–II стадии, которые получали только базовую терапию.

Статистическая обработка проведена с использованием t-критерия Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность ХИМ составляла от 2–3 до 8–9 лет, при этом пациенты неоднократно обращались к неврологу и получали медикаментозное лечение курсами с временным эффектом. При сборе жалоб преобладала общемозговая симптоматика, которая сочеталась с микроочаговыми неврологическими симптомами. Наиболее часто пациенты основной груп-

пы предъявляли жалобы на снижение концентрации внимания (n=18), забывчивость (n=26), рассеянность (n=21), снижение памяти на текущие события (n=31), периодические головокружения (n=32), неустойчивость при ходьбе (n=35), раздражительность (n=16), частая смена настроения со склонностью к понижению фона (n=19), плаксивость (n=17), расстройства сна (n=24), изменение поведения (n=11), снижение круга интересов (n=18), чувство тревоги (n=29).

Тест ЗС-10 в основной группе до начала исследования показал легкие когнитивные нарушения (ЛКН) у 24 (51%) пациентов (средний балл – 7,3±0,5), умеренные когнитивные нарушения (УКН) – у 14 (29,9%) (средний балл – 5,3±0,4), нормальные значения – у 9 (19,1%) (средний балл – 9,5±0,2). При оценке те-

ста ЗС-10 через 6 мес ЛКН выявлены у 19 (40,4%) пациентов (средний балл – 7,3±0,4), УКН – у 9 (19,2%) (средний балл – 5,5±0,2), нормальные показатели – у 19 (40,4%) (средний балл – 9,4±0,5). В динамике через 1 год результаты по тесту ЗС-10 были следующими: ЛКН отмечались у 13 (27,7%) пациентов (средний балл – 5,3±0,2), УКН – у 3 (6,3%) (средний балл – 5,0±0,4), нормальные значения – у 31 (66%) (средний балл – 9,5±0,5) (p<0,05).

В контрольной группе тест ЗС-10 в начале исследования показал следующие результаты: нормальные показатели – у 4 (17,4%) больных (средний балл – 10,0±0,1), ЛКН – у 14 (60,8%) (средний балл – 7,3±0,4), УКН – у 5 (21,8%) (средний балл – 5,3±0,5). Через 6 мес нормальные показатели выявлены у 6 (26%) пациентов (средний балл – 10,0±0,1), ЛКН – у 13 (56,5%) (средний балл – 7,1±0,3), УКН – у 4 (17,5%) (средний балл – 5,2±0,2). В динамике через 1 год нормальные показатели выявлены у 7 (30,4%) больных (средний балл – 10,0±0,4), ЛКН – у 12 (52,2%) (средний балл – 7,2±0,3), УКН – у 4 (17,4%) (средний балл – 5,3±0,2). Динамика результатов когнитивных функций у больных основной и контрольной групп по данным теста ЗС-10 представлена на рис. 1.

В начале исследования в основной группе показаны следующие результаты ТРЧ: ЛКН выявлены у 20 (42,6%) пациентов (средний балл – 7,6±0,1), УКН – у 19 (40,4%) (средний балл – 5,2±0,1), нормальные значения – у 8 (17,0%) (средний балл – 10±0,2). Через 6 мес лечения по данным ТРЧ выявлено следующее: ЛКН – у 17 (36,2%) пациентов (средний балл – 7,3±0,2), УКН – у 10 (21,2%) (средний балл – 5,2±0,2), нормальные показатели – у 20 (42,6%) (средний балл – 10±0,1). При тестировании пациентов через 1 год следующие результаты: ЛКН – у 9 (19,2%) пациентов (средний балл – 7,4±0,2), УКН – у 4 (8,5%) (средний балл – 5,5±0,4), норма – у 34 (72,3%) (p<0,05).

Показатели ТРЧ у пациентов контрольной группы в начале исследования: норма – у 7 (30,4%) (средний балл – 10,0±0,2), ЛКН – у 11 (47,8%) (средний балл – 7,3±0,2), УКН – у 5 (21,8%) (средний балл – 5,2±0,2). Через 6 мес результаты ТРЧ были следующими: норма – у 7 (30,4%) больных (средний балл – 10,0±0,2), ЛКН – у 12 (52,2%) (средний балл – 7,2±0,2), УКН – у 4 (17,4%) (средний балл – 5,2±0,2). Через 1 год нормальные показатели отмечены у 5 (21,7%) пациентов (средний балл – 10,0±0,2), ЛКН – у 14 (60,8%) (средний балл – 7,4±0,2), УКН – у 4 (17,5%) (средний балл – 5,2±0,2).

Динамика результатов тестов по оценке когнитивных функций у больных в основной и контрольной группах по данным ТРЧ представлена на рис. 2.

По данным ШПТ Тейлора в основной группе до исследования низкий уровень тревоги выявлен у 5 (10,6%) пациентов (средний балл – 4,4±0,3), средний уровень тревоги с тенденцией к снижению – у 16 (34%) (средний балл – 8,3±0,2), с тенденцией к повышению –

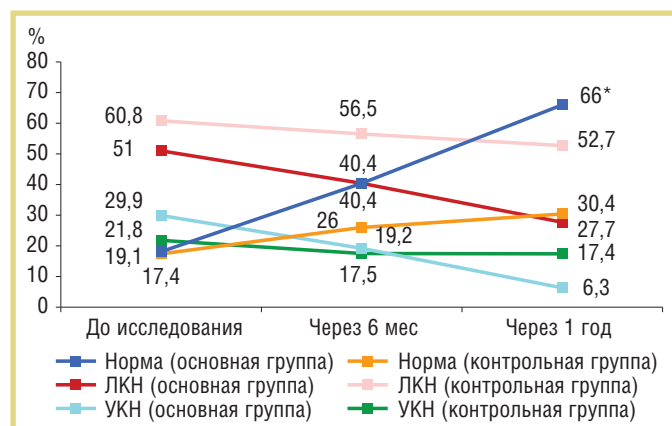


Рис. 1. Динамика результатов оценки когнитивных функций у больных основной и контрольной групп по данным теста ЗС-10; %
Примечание. * – p<0,05.

Fig. 1. Changes in the results of cognitive functions in patients in the study and control groups by the 10-word recall test; %
Note. * – p<0,05.

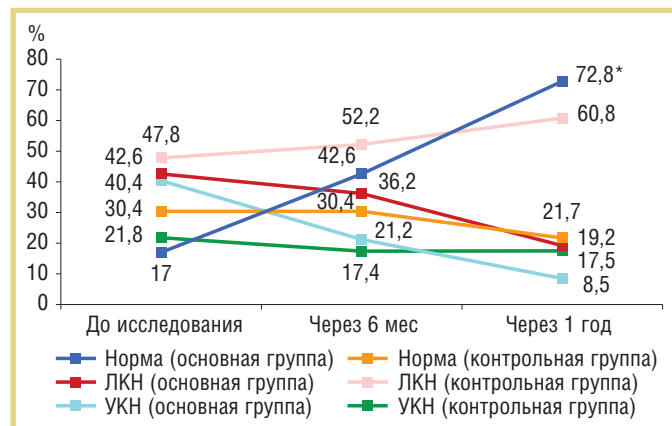


Рис. 2. Динамика результатов оценки когнитивных функций у больных основной и контрольной групп по данным ТРЧ; %
Примечание. * – p<0,05.

Fig. 2. Changes in the results of cognitive functions in patients in the study and control groups by the clock drawing test; %
Note. * – p<0,05.

у 26 (55,4%) (средний балл – 16,5±0,2). При оценке состояния через 6 мес низкий уровень тревоги выявлен у 17 (36,2%) пациентов (средний балл – 4,2±0,2), средний уровень тревоги с тенденцией к снижению – у 13 (27,6%) (средний балл – 8,0±0,2), с тенденцией к повышению – у 17 (36,2%) (средний балл – 15,9±0,2). Через 1 год показатели ШПТ Тейлора были следующими: низкий уровень тревоги выявлен у 30 (63,8%) пациентов (средний балл – 4,3±0,1) ($p < 0,05$), средний уровень тревоги с тенденцией к снижению – у 9 (19,2%) (средний балл – 8,4±0,3), с тенденцией к повышению – у 8 (17,0%) (средний балл – 17,1±0,3).

Показатели в контрольной группе по данным ШПТ Тейлора в начале исследования: низкий уровень тревоги выявлен у 7 (30,4%) больных (средний балл – 4,0±0,2), средний уровень с тенденцией к снижению – у 12 (52,2%) (средний балл – 8,1±0,2), средний уровень с тенденцией к повышению – у 4 (17,4%) (средний балл – 16,0±0,2). В динамике через 6 мес низкий уровень тревоги отмечен у 8 (34,8%) пациентов (средний балл – 4,1±0,2), средний уровень с тенденцией к снижению – у 11 (47,8%) (средний балл – 8,0±0,2), средний уровень с тенденцией к повышению – у 4 (17,4%) (средний балл – 16,0±0,2). Через 1 год низкий уровень выявлен у 10 (43,5%) больных (средний балл – 4,2±0,2), средний уровень с тенденцией к снижению – у 9 (39,1%) (средний балл – 8,0±0,2), средний уровень с тенденцией к повышению – у 4 (17,4%) (средний балл – 16,0±0,2).

При оценке общемозговых симптомов в основной группе через 1 год на фоне применяемой терапии отмечено снижение концентрации внимания ($n=5$), забывчивость ($n=4$), рассеянность ($n=2$), снижение памяти на текущие события ($n=3$), головокружение ($n=5$), неустойчивостью при ходьбе ($n=10$), раздражительность ($n=3$), частая смена настроения со склонностью к понижению ($n=3$), плаксивость ($n=3$), расстройство сна ($n=2$), изменение поведения ($n=1$), снижение круга интересов ($n=5$), чувство тревоги ($n=6$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХИМ – медленно прогрессирующее диффузное поражение, проявляющееся стойкими выраженными общемозговыми симптомами, в ряде случаев приводящее к деменции, нарушению социального поведения, зависимости от окружающих. В исследовании продемонстрировано, что использование препаратов, замедляющих негативные проявления ХИМ, обеспечивает стабилизацию состояния пациентов, предотвращает развитие необратимых изменений. На фоне применения патогенетически обоснованного препарата акатинол мемантин в сочетании с базовой гипотензивной и антиагрегантной терапией в течение 1 года значительно регрессировали общемозговые проявления ХИМ. Преимущественно улучшались функции, отражающие интеллектуально-мнестическую и эмоциональ-

ную сферу. Отмечен регресс снижения когнитивных функций как легкой, так и умеренной степени. Также регрессировал тревожный синдром, в большей степени уменьшалась тревога средней степени с тенденцией к повышению. Лучшие результаты достигнуты при длительном использовании препарата в течение 1 года.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007; 8: 47–52 [Levin O.S. Distirkulyatornaya entsefalopatiya: sovremennye predstavleniya o mekhanizmax razvitiya i lechenii. *Consilium medicum*. 2007; 8: 47–52 (in Russ.)].
2. Долгова И.Н. Хроническая цереброваскулярная патология, обусловленная артериальной гипо- и гипертензией в молодом возрасте. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Пятигорск, 2012; 43 с. [Dolgova I.N. Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya patologiya, obuslovlennaya arterial'noi gipo- i gipertenziei v molodom vozraste. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. Pyatigorsk, 2012; 43 s. (in Russ.)].
3. Кадыков А.С. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 560 с. [Kadykov A.S. Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh. M.: MEDpress-inform, 2008; 560 s. (in Russ.)].
4. Стуров Н. В. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. *Трудный пациент*. 2011; 1: 3–6 [Sturov N. V. Sosudistaya entsefalopatiya pri arterial'noi gipertenzii kak sochetanie kognitivnykh narushenii i organicheskogo porazheniya golovnoogo mozga. *Trudnyi patsient*. 2011; 1: 3–6 (in Russ.)].
5. Долгова И.Н., Стародубцев А.И. Клинико-неврологические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных артериальной гипертензией. *Кубанский научный мед вестник*. 2009; 7: 44–7 [Dolgova I.N., Starodubcev A.I. Clinico-neurological manifestation of the chronic cerebrovascular diseases caused by arterial hypertension. *Kubanskii nauchnyi med vestnik*. 2009; 7: 44–7 (in Russ.)].
6. Долгова И.Н., Стародубцев А.И. Хроническая цереброваскулярная патология у пациентов молодого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011; 1: 26–9 [Dolgova I.N., Starodubcev A.I. The chronic cerebrovascular pathology in young patients. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011; 1: 26–9 (in Russ.)].
7. Скворцова В. И. Гипертоническая энцефалопатия. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2006; 1: 46–8 [Skvortsova V. I. Gipertonicheskaya entsefalopatiya. *Aktual'nye voprosy boleznei serdtsa i sosudov*. 2006; 1: 46–8 (in Russ.)].

DRUG CORRECTION OF CHRONIC CEREBROVASCULAR DISORDERS

Associate Professor I. Dolgova, MD; M. Khybyrtova
Stavropol State Medical University

The paper presents the results of a study of akatinol memantine incorporated into basic antihypertensive and antiplatelet therapy for patients ($n = 47$) with Stages I and II chronic cerebral ischemia. The dynamics of clinical manifestations of cerebrovascular disorders was studied at 6 months and 1 year. Neuroimaging methods, neurophysiological and neuropsychological tests were used to objectify the results. Reversal of clinical manifestations was noted at both 6 months and 1 year of treatment. The most persistent result was found in the longer-term use of akatinol memantine.

Key words: neurology, therapy, chronic brain ischemia, drug correction, akatinol memantine.

For citation: Dolgova I., Khybyrtova M. Drug correction of chronic cerebrovascular disorders. *Vrach*. 2021; 32 (9): 57–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-11>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-12>

Метод фармакологической коррекции нарушения коронарного кровообращения при наличии миокардиального мостика коронарной артерии

Ю.Д. Костямин, кандидат медицинских наук,
Т.А. Твердохлеб,
О.С. Налетова, доктор медицинских наук
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика /
Украина
E-mail: tatjna89@mail.ru

Миокардиальный мостик – врожденная аномалия развития, при которой сегмент коронарной артерии проходит под «мостиком» перекрывающего миокарда. Это вызывает сжатие сосуда в систолу, что приводит к гемодинамическим изменениям, которые могут быть связаны со стенокардией, ишемией миокарда, острым коронарным синдромом, дисфункцией левого желудочка, аритмиями и внезапной сердечной смертью.

Терапией первой линии для устранения симптомов при «туннелированной» коронарной артерии является медикаментозное лечение β -адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. При рефрактерных симптомах показана хирургическая тактика: миотомия, интракоронарное стентирование или операция по аортокоронарному шунтированию. В статье приводится клинический случай фармакологической коррекции при верифицированном миокардиальном мостике коронарной артерии.

Ключевые слова: кардиология, терапия, миокардиальный мостик, стенокардия, интрамиокардиальный сегмент коронарной артерии.

Для цитирования: Костямин Ю.Д., Твердохлеб Т.А., Налетова О.С. Метод фармакологической коррекции нарушения коронарного кровообращения при наличии миокардиального мостика коронарной артерии. Врач. 2021; 32 (9): 60–63. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-12>

Миокардиальные мостики (ММ) являются врожденной аномалией развития коронарных артерий (КА) и не имеют клинических проявлений. В связи с этим нет точных данных о распространенности ММ. Частота верификации ММ варьируется от 40 до 80% [1–3]. Однако сегодня отсутствует «золотой» стандарт определения интрамурального хода КА. Зачастую ММ находят при проведении коронарной ангиографии с регистрацией «Milking Effect» («эффект доения») [4, 5]. К диагностическим методам, которые позволяют детализировать функциональный статус и протяженность ММ относятся:

- однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ) с определением дефекта перфузии при интактных КА;
- мультиспиральная КТ (МСКТ) с определением полностью или частично окруженного сегмента КА миокардом;
- измерение внутрикоронарного давления с фармакологической пробой и регистрацией гемодинамического ограничения (фракционный резерв потока – $\text{FFR} < 0,75 - 0,8$);
- контрастная стрессовая эхокардиография (ЭхоКГ) с обратимыми дефектами перфузии миокарда;
- внутрисосудистое УЗИ при ММ позволяет определить феномен «полумесяца» с оценкой артериального сжатия;
- внутрикоронарное доплеровское измерение с наличием эффекта «кончика пальца» [1, 2, 4].

При проведении фармакологических проб с нитратами верификация ММ увеличивается до 40% [1, 4].

При наличии интрамиокардиального сегмента артерии в систолу происходит сжатие и ограничение тока крови по сосуду. Можно сказать, что наличие ММ повторяет физиологическое ограничение кровотока миокарда, поскольку перфузия сердечной мышцы в систолу в норме составляет 15%, а основное кровоснабжение миокарда происходит в диастолу [5]. Однако следует учитывать, что проксимальный участок туннелированной артерии склонен к развитию атеросклеротического поражения в связи с изменением скорости и давления кровотока в данном сегменте [1].

В 70–98% случаев ММ локализируются на передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА [2, 6].

В клинической практике используется классификация, разработанная исследователем Шварцем, которая позволяет определить тактику ведения пациентов с ММ [5]. *Пациенты типа А* не нуждаются в медикаментозном лечении. *Пациенты типа В* демонстрируют существенную положительную динамику при использовании β -адреноблокаторов (ББ) или блокаторов кальциевых каналов (БКК). Следует также учитывать, что сравнение эффективности ББ и БКК в рандомизированных клинических испытаниях при ММ еще не проводилось [7]. *Пациенты типа С*, резистентные к медикаментозной терапии, могут рассматриваться как кандидаты для проведения реваскуляризации ММ [5]. Пациенты с верифицированными ММ в большинстве случаев имеют благоприятный прогноз, при этом у многих клиническая симптоматика отсутствует. Однако в ряде случаев данная аномалия может приводить к летальному исходу. Так, к клиническим проявлениям ММ относятся приступы стенокардии напряжения, острый коронарный синдром, аритмии (наджелудочковая и желудочковая тахикардии), нарушения атриовентрикулярной проводимости, оглушение миокарда, синкопальные состояния, внезапная смерть [8, 9].

Приведем клинический случай из нашей практики консервативного лечения пациента с диагностированным ММ и наличием клинических проявлений (стенокардии напряжения).

Пациент С., 50 лет, обратился к кардиологу с жалобами на периодически возникающие давящие и сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку и руку, возникающие при умеренной физической нагрузке и при эмоциональном стрессе, продолжительностью до 5 мин, которые купируются в покое, а также на периодическое повышение АД до 150/100 мм рт. ст.

Анамнез: считает себя больным в течение 1 мес, когда стал отмечать дискомфорт за грудиной, повышение АД. У кардиолога ранее не наблюдался.

Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное; кожные покровы чистые, бледно-розовые, влажные; в легких дыхание везикулярное, хрипов нет; частота дыхательных движений (ЧДД) – 14 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 60 в минуту; АД D=S 145/90 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный; печень у края реберной дуги; стул и мочеиспускание не нарушены; периферических отеков нет.

Данные ЭКГ (рис. 1): ритм синусовый регулярный, ЧСС – 80 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС), замедление проведения по нижней стенке левого желудочка (ЛЖ).

Общеклинический анализ крови без отклонений от нормы: лейкоциты – $6,51 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин – 164 г/л; эритроциты – $5,29 \cdot 10^{12}$ /л; эозинофилы – 0%; палочкоядерные лейкоциты – 1%; сегментоядерные лейкоциты – 63%; лимфоциты – 30%; моноциты – 5%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 3 мм/ч, тромбоциты – $232 \cdot 10^9$ /л.

По данным биохимического анализа крови и липидограммы зарегистрирована гипертриглицеридемия (триглицериды – 3,61 ммоль/л) и повышение показателей липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – 2 ммоль/л. Такой результат позволяет предположить у пациента гипертриглицеридемию, что соответствует типу V дислипидемий по D. Fredrickson с низким риском атерогенности.

Коагуляционный гемостаз в диапазоне нормы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 33,1 с, протромбиновый индекс – 114,7%, международное нормализованное отношение (МНО) – 0,86, протромбиновое

время – 12,6 с, фибриноген – 3,21 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 3,8 мг%.

Предварительный диагноз: ИБС, стенокардия напряжения I–II (?) функционального класса (ФК), атеросклеротический кардиосклероз (?), сердечная недостаточность (СН) 0 ФК; гипертоническая болезнь II стадии, I степени, риск очень высокий (4).

Пациенту рекомендовано контролировать АД, ЧСС. Назначено лечение: эналаприл 2,5 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5 мг в обед, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки, розувастатин 5 мг 1 раз в сутки, нитроглицерин 500 мкг при приступах стенокардии.

Дополнительно пациенту рекомендовано проведение холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, велоэргометрии (ВЭМ), ЭхоКГ.

ХМ ЭКГ: за время исследования регистрировался синусовый ритм, циркадный индекс – 1,29, суточная динамика ЧСС не нарушена. Зарегистрированы 638 эпизодов монотопных желудочковых экстрасистол (2 класс по В. Lown), как одиночных (610 эпизодов), так и ритмированных (тригеминии, 10 эпизодов), а также 14 эпизодов одиночных наджелудочковых экстрасистол. Среднее значение интервала PQ – 181 ± 18 мс. Пауз ритма и пароксизмальных нарушений ритма не определялось. В дневное время суток регистрировались эпизоды депрессии ST до 1,5 мм (рис. 2) на каналах I и 3 во время ходьбы по лестнице и при физических нагрузках с субъективными жалобами (одышка, дискомфорт за грудиной).

ВЭМ: толерантность к нагрузке высокая (выполнена нагрузка 150 Вт). По данным ЭКГ на фоне нагрузки 125 Вт при ЧСС 90 в минуту регистрируется депрессия ST до 2 мм. Тест на ИБС положительный.

ЭхоКГ: давление в легочной артерии 24 мм рт. ст.; уплотнение стенок аорты; корень аор-

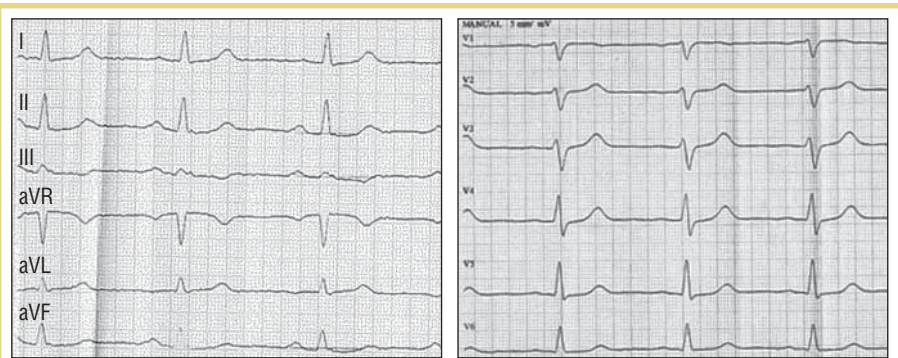


Рис. 1. ЭКГ при первичном обращении
Fig. 1. ECG during initial presentation

ты расширен, диаметр 3,78 см за счет расширения синусов Вальсальвы до 4,28 см; минимальная митральная ($1/2$ систолы до 1,4 см) и аортальная регургитация ($1/3$ диастолы до 0,5 см), вероятно,



Рис. 2. Пример эпизода депрессии ST по данным ХМ ЭКГ
Fig. 2. The example of an episode of ST depression according to Holter ECG monitoring

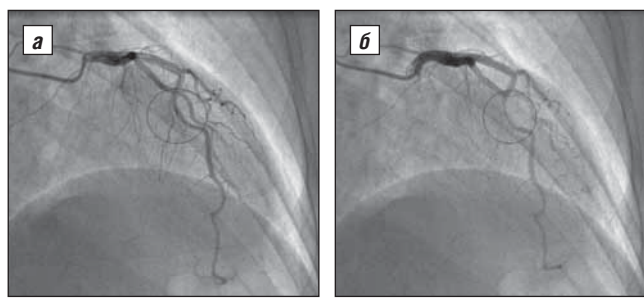


Рис. 3. ПМЖВ с регистрацией в систолу мышечного мостика 3-й порции, суживающий просвет артерии в систолу до 90%: а – диастола; б – систола
Fig. 3. The anterior interventricular branch with the recording of the muscle bridge of the third portion, which narrows the lumen of the artery to 90% during systole: а – diastole, б – systole

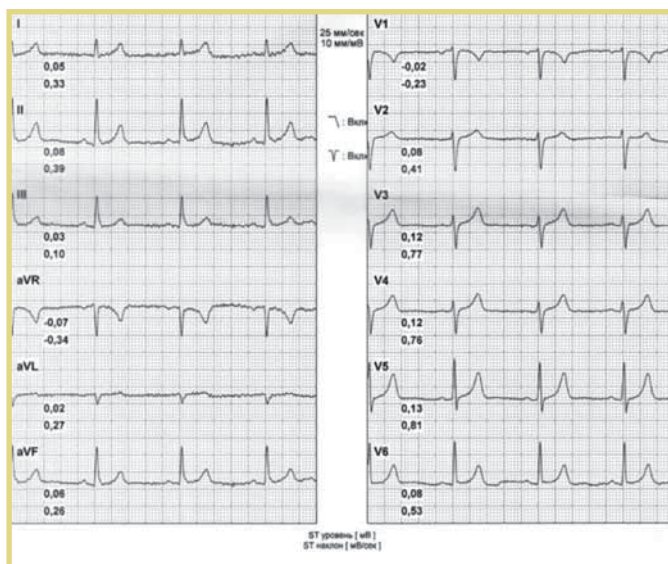


Рис. 4. ЭКГ-контроль на фоне консервативной терапии
Fig. 4. ECG monitoring during medical therapy

склеротического генеза; минимальная трикуспидальная регургитация (функциональная, $1/2$ систолы до 1,60 см); полости сердца не расширены; миокард не утолщен; сократимость миокарда удовлетворительная (фракция выброса – ФВ – 68%, сократимость 38%).

Пациент проконсультирован кардиохирургом. С целью уточнения диагноза рекомендовано проведение коронарографии. По результатам исследования левой КА: гемодинамических значимых окклюзионно-стенотических поражений нет; ПМЖВ – мышечный мостик 3-й порции, суживающий просвет в систолу до 90% (рис. 3); огибающая ветвь – гемодинамических значимых окклюзионно-стенотических поражений нет. Результаты исследования правой КА – без гемодинамических значимых поражений. Тип кровоснабжения правый.

Пациенту рекомендовано продолжить консервативное лечение у кардиолога.

После проведения дополнительного клинико-инструментального исследования пациенту установлен диагноз: ИБС; стенокардия напряжения ФК I; ММ 3-й порции ПМЖВ, суживающий просвет в систолу до 90%, тип В по Шварцу; минимальная недостаточность митрального и аортального клапанов; СН ФК 0 с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ=68%); расширение корня аорты (до 3,78 см) за счет дилатации синусов Вальсальвы (до 4,28 см); экстрасистолическая аритмия, 2 класс по В. Lowy; гипертоническая болезнь II стадии, I степени, риск 4; гипертриглицеридемия (V тип по D. Fredrickson).

Рекомендовано лечение: амлодипин 5 мг в сутки однократно (утро), бисопролол 2,5 мг однократно (обед), ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки однократно после еды (вечер), розувастатин 5 мг в сутки однократно.

ЭКГ контроль (рис. 4) на фоне приема терапии: ритм синусовый регулярный, ЧСС – 62 в минуту, нормальное положение ЭОС. По сравнению с предыдущей ЭКГ наблюдалась положительная динамика (нивелировалась инверсия «Т» в III и aVF отведениях).

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, перестали беспокоить боли за грудиной, улучшилась переносимость физической нагрузки.

Основной задачей консервативной тактики ведения пациентов с ММ является предупреждение факторов, способствующих развитию ишемии миокарда, таких как коронаростаз, тахикардия, тромбоз и атеросклероз. Рациональная фармакотерапия ангинозного синдрома при наличии верифицированного ММ в нашем случае представлена комбинацией ББ + БКК.

ББ остаются основной группой препаратов в лечении пациентов со стенокардией при ММ ПМЖВ и экстра-систолической желудочковой аритмией. Это связано с тем, что ББ купируют гемодинамические нарушения, вызванные ММ, за счет снижения ЧСС, увеличения периода диастолического коронарного наполнения, снижения сократимости и компрессии КА, а также являются антиаритмическими средствами (класс II) [3, 5]. Однако на фоне приема ББ при наличии ММ необходимо обращать внимание на симптомы пациента в покое и во время физической нагрузки, так как в ряде случаев ББ могут ухудшать симптомы стенокардии при сочетании с коронарным спазмом [1]. При наличии противопоказаний к применению ББ альтернативой является ивабрадин [2, 3]. Дополнительное назначение блокатора медленных L-типа кальциевых каналов (амлодипина) обосновано преимущественным влиянием данного препарата на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в том числе, КА, с возможностью купировать ангиоспазм [8, 9].

Следовательно, комбинацию ББ + БКК можно считать рациональной с возможным снижением начальных доз препаратов, в первую очередь, ББ.

Традиционное назначение нитратов противопоказано и может усугубить проявление стенокардии у данной группы пациентов [9]. Несмотря на то, что нитраты обладают спазмолитическими свойствами и могут уменьшать преднагрузку, они также способны ухудшать симптомы стенокардии, усиливая систолическое сжатие ММ сегмента артерии, и вызывать вазодилатацию участка артерии, расположенного проксимальнее мостика, тем самым усиливая ретроградный поток и снижая порог ишемии миокарда.

В приведенном клиническом случае антиагрегантная и гиполипидемическая терапия назначена пациенту для профилактики развития изменений проксимального сегмента туннелированной КА, так как локальное изменение гемодинамики в этом сегменте артерии приводит к ремоделированию сосудистой стенки с развитием проатерогенного фенотипа эндотелиальных клеток [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом случае приведен пример верификации клинического диагноза и консервативного ведения ММ (тип В по Шварцу) с наличием клинического проявления в виде стенокардии напряжения. Рациональная фармакологическая коррекция нарушения коронарного кровообращения при наличии ММ КА включает применение антиангинальных препаратов (ББ, БКК – верапамил, дилтиазем, амлодипин), а при противопоказаниях к назначению ББ рекомендовано применение ингибиторов If-каналов синусового узла (ивабрадин). Антиагрегантная (ингибиторы циклооксигеназы-1 [ацетилсалициловая кислота] или P2Y12 пуриновых рецепторов [клопидогрел]) и гиполипидемическая (статины) терапия рекомендована в данном

случае для профилактики атеросклеротических изменений проксимального сегмента «туннелированной» КА.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Rogers I.S., Tremmel J.A., Schnittger I. Myocardial bridges: Overview of diagnosis and management. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12 (5): 619–23. DOI: 10.1111/chd.12499
2. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P. et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 10; 63 (22): 2346–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.049
3. Tarantini G., Migliore F., Cademartiri F. et al. Left anterior descending artery myocardial bridging a clinical approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68 (25): 2887–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.973
4. Teragawa H., Oshita C., Ueda T. The myocardial bridge: potential influences on the coronary artery vasculature. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019; 13: Published online. DOI: 10.1177/1179546819846493
5. Mok S., Majdalany D., Pettersson G.B. et al. Extensive unroofing of myocardial bridge: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019; 7: Published online. DOI: 10.1177/2050313X18823380
6. Rovai D., Di Bella G., Pingitore A. Myocardial bridging: a review with emphasis on electrocardiographic findings. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015; 20 (2): 103–7. DOI: 10.1111/anec.12242
7. Murtaza G., Mukherjee D., Gharacholou S.M. An Updated Review on Myocardial Bridging. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020; 21 (9): 1169–79. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.02.014
8. Кабак С.Л., Мельниченко Ю.М., Гордионюк Д.М. и др. Миокардиальные мостики и обструктивный атеросклероз венечных артерий. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2020; 17 (1): 38–48 [Kabak S.L., Melnichenko Yu.M., Gordionok D.M. et al. Myocardial bridges and obstructive coronary atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2020; 17 (1): 38–48 (in Russ.)]. DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-1-38-48
9. Бокерия Л.А., Суханов С.Г., Стерник Л.И. и др. Миокардиальные мостики. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013; 158 с. [Bokeriya L.A., Sukhanov S.G., Sternik L.I. et al. Miokardial'nye mostiki. M.: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013; 158 s. (in Russ.)].

A METHOD FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF CORONARY CIRCULATORY DISORDERS IN THE PRESENCE OF THE MYOCARDIAL BRIDGE IN THE CORONARY ARTERY

Yu. Kostyamin, Candidate of Medical Sciences; T. TverdokhleB; O. Naletova, MD M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic/Ukraine

A myocardial bridge is a congenital anomaly in which a segment of the coronary artery tunnels under the bridge of the overlapping myocardium. This causes the vessel to contract during systole, resulting in hemodynamic changes that can be associated with angina pectoris, myocardial ischemia, acute coronary syndrome, left ventricular dysfunction, arrhythmias, and sudden cardiac death. Beta-adrenoblockers and calcium channel blockers are the first-line therapy to eliminate the symptoms of a tunneled coronary artery. Surgical tactics (myotomy, intracoronary stenting, or aortocoronary bypass surgery) is indicated for refractory symptoms. A method for pharmacological correction of a verified myocardial bridge in the coronary artery is presented in our clinical case.

Key words: cardiology, therapy, myocardial bridge, angina pectoris, intramyocardial coronary artery segment.

For citation: Kostyamin Yu., TverdokhleB T., Naletova O. A method for pharmacological correction of coronary circulatory disorders in the presence of the myocardial bridge in the coronary artery. *Vrach.* 2021; 32 (9): 60–63. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-12>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-13>

Остеопороз у пациентов различных возрастных групп: клиничко-патогенетические аспекты и лечение с применением препаратов Остеомед, Остео-Вит D₃ и Остеомед Форте

Д.В. Дедов, доктор медицинских наук, профессор
Тверской государственной медицинской академии
Тверской областной клинической кардиологической диспансер
E-mail: dedov_d@inbox.ru

В статье рассматриваются клиничко-патогенетические аспекты и тактика ведения больных остеопорозом различных возрастных групп. Сделан вывод, что в лечении указанных пациентов должен использоваться индивидуальный подход с предварительным установлением этиологии, патогенеза, клинических симптомов заболевания и последующим дифференцированным назначением препаратов Остеомед, Остео-Вит D₃ или Остеомед Форте с учетом возраста и пола конкретного больного.

Ключевые слова: лечение, остеопороз, возраст, больные, клиника, патогенез, Остеомед, Остео-Вит D₃, Остеомед Форте.

Для цитирования: Дедов Д.В. Остеопороз у пациентов различных возрастных групп: клиничко-патогенетические аспекты и лечение с применением препаратов Остеомед, Остео-Вит D₃ и Остеомед Форте. Врач. 2021; 32 (9): 64–67. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-13>

Остеопороз (ОП) — это метаболическое заболевание скелета. Оно характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани [1, 2]. Развитие ОП зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, а также возраста пациента, коморбидной патологии, принимаемых лекарственных препаратов. Показано, что набор массы костной ткани (КТ) достигает максимума к 20–30 годам. Однако после 40 лет она начинает постепенно уменьшаться. Среди мужчин и женщин старше 50 лет ОП выявляют в 27 и 34% случаев соответственно [1, 3]. Установлено, что в КТ одновременно происходят костеобразование и костная резорбция. Баланс указанных процессов зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровней паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов [1, 3]. Вероятность переломов проксимального отдела бедра (ПОБ), лучевой кости, тел по-

звонков, крупных костей скелета при ОП резко возрастает. Показано, что смертность пациентов в некоторых городах в первый год после травмы достигала 52% [2]. При ОП высока частота переломов шейки бедренной кости. Так, по данным эпидемиологического исследования, она составила 100,9 случаев на 100 000 населения [1]. Установлено, что абсолютный риск (АР) остеопорозных переломов (ОПП) повышается с возрастом. Причем у женщин он был выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). У мужчин и женщин, достигших 70 лет, АР ОПП увеличивался в 1,2 и 1,8 раза соответственно по сравнению с более молодыми больными ($p < 0,001$) [3]. В другой статье отмечены медико-социальные последствия ОПП. Признается, что наиболее тяжело переносятся переломы позвонков и ПОБ. ОПП приводят к ограничению функциональных возможностей больных, ухудшению качества жизни (КЖ), инвалидности, нетрудоспособности и, в конечном итоге, возрастанию риска преждевременной смерти [4]. При этом около 80% мужчин и женщин, которые уже имели по крайней мере один ОПП, не идентифицированы как пациенты с высоким риском и не получают соответствующее лечение, вследствие чего можно сделать вывод о необходимости своевременной профилактики ОПП [2].

Сращение костей при переломах сопровождается рядом сложных как местных, так и общих биологических изменений. При этом резервирование остеотропных минералов в зоне перелома является важной функцией самой костной ткани — восстанавливать кость полноценной костной тканью без рубца. Выделяют 5 фаз восстановления костной ткани:

- I — образование зародышевой (мезенхимальной) ткани, которое начинается непосредственно после травмы; в области перелома кости образуется своеобразный желеподобный «первичный клей»;
- II — дифференциация клеточных элементов гематомы и образование волокнистых структур с формированием клеточно-волокнистой ткани, на основе которой в дальнейшем образуется костное вещество;
- III — образование в мозоли молодой костной ткани; в коллагеновых волокнах соединительнотканной мозоли начинают возникать очаги уплотнения и примитивные костевидные балочки, сначала единичные, а затем — в виде густой сети;
- IV — образование и обызвествление костной мозоли. Важную роль в окостевании мозоли играют кальций и фосфор — основные микроэлементы, относимые к эссенциальным, обеспечивающим структуральную целостность и прочность костей скелета при участии особой регулирующей системы: паратиреоидный гормон — кальцитонин — активная форма витамина D;

- V – перестройка мозоли (ремоделирование) с замещением незрелых костных структур более зрелыми и адаптация к условиям нагрузок; костная мозоль перестраивается соответственно функциональным требованиям, происходит рассасывание одних структур и создание и укрепление – других; перестройка мозоли продолжается месяцы и даже годы; это зависит от положения сложенных отломков, величины мозоли и соответствия оси конечности функциональным требованиям нагрузок на кость.

В связи с изложенным большой научный и практический интерес представляют работы, посвященные изучению механизмов нормализации или ускорения процессов сращения костей и разработки соответствующих лекарственных препаратов.

М. Прохоров и соавт. (2016) исследовали влияние препарата Остеомед на консолидацию костей после перелома. Авторами представлены результаты обследования 300 пациентов (112 мужчин и 188 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет с наиболее часто встречающимися переломами: перелом дистального метаэпифиза лучевой кости, наружной лодыжки голеностопного сустава, плеча. Пациентов разделили на 3 группы в зависимости от терапии препаратами кальция:

- пациенты 1-й группы (n=122) принимали препарат Остеомед (1 таблетка содержит цитрат кальция – 200 мг, гомогенат трутневого расплода – 100 мг) по 3 таблетки 2 раза в день;
- пациенты 2-й группы (n=103) получали импортный карбонат кальция (1 таблетка содержит 1250 мг карбоната кальция, 200 МЕ витамина D₃) по 1 таблетке 2 раза в день;
- пациенты 3-й группы (n=75) – не принимали препараты кальция.

В результате, пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп начали реабилитацию через 3, 4 и 6 нед, а приступили к работе через 1, 1,5 и 2 мес соответственно после травмы. Авторы пришли к выводу, что прием препарата Остеомед улучшает процессы костной консолидации и способствует профилактике ОП [5].

Проблема лечения ОП и его осложнений актуальна не только у взрослых пациентов, но и у детей [6]. Следует заметить, что ОП в течение длительного времени считался болезнью пациентов, в основном, пожилого возраста. Развитие и прогрессирование у них ОП обычно связывали с потерей КТ. В настоящее время наблюдается пересмотр этого подхода. Доказано, что истоки ОП лежат в детском возрасте. ОП у детей встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Так, по данным Центра здоровья детей (Москва), при денситометрии снижение минеральной плотности КТ (МПКТ) установлено у 40% из 1000 обследованных детей в возрасте 7–15 лет. При тяжелом ОП КТ может уменьшаться до 50% от возрастной нормы. В результате, переломы возникают не только после легких травм, но даже при их

отсутствии. Еще 15 лет назад ОП считался недетским заболеванием. В большинстве случаев он носил вторичный характер. Развитие ОП в существенной степени ассоциировалось с применением ряда лекарственных препаратов, в основном, глюкокортикостероидов. В настоящее время снижение МПКТ отмечается у каждого 3-го ребенка при пониженной мышечной массе, ускоренном темпе роста, частых повторных переломах. В исследовании В.И. Струкова и соавт. [6] показано, что из 900 обследованных в возрасте 10–18 лет у 38% МПКТ не соответствует возрастным нормам. Авторы полагают, что проблема ОП у детей пока изучена недостаточно. По-видимому, многие вопросы взаимосвязи клиники и патогенеза ОП у пациентов детского и подросткового возраста нуждаются в более детальном обсуждении. В частности, возможно ли поставить диагноз ОП только по снижению МПКТ, когда переломов костей еще нет? И какой симптом ОП главный – перелом или снижение МПКТ? Авторами представлен собственный проект классификации ОП у детей и подростков. ОП предложено делить:

- *по форме:* на первичный (идиопатический, пубертатный) и вторичный (указывается возможная причина);
- *по срокам возникновения:* внутриутробный (врожденный); ОП до пубертатного возраста (до 12 лет); в пубертатном периоде (12–14 лет); в постпубертатном периоде;
- *по распространению:* ОП системный, локальный;
- *по характеру морфометрических изменений трабекулярной кости:* с полостными образованиями, без полостных образований, с наличием микропереломов (по TBS-шкале);
- *по МПКТ:* дефицит, норма, гиперминерализация;
- *по месту и характеру переломов:* типичные (дистальный отдел лучевой кости, проксимальный отдел плечевой кости, тело позвонков, шейка бедра и область вертелов бедренной кости) и атипичные (например, нижней челюсти и др.).

В публикации [6] отражены результаты обследования 39 детей и подростков с ОП (26 мальчиков, 13 девочек) с низкой МПКТ и переломами длинных трубчатых костей дистальных отделов конечностей: верхних конечностей – 30 случаев, нижних – 9. В зависимости от причин повторных переломов детей распределили в 3 группы: в 1-й было 12 детей с дефицитом витамина D, во 2-й – 8 детей с наличием костных полостей в трабекулярных отделах, в 3-й – 19 детей с низкой МПКТ. Пациенты получали новый отечественный препарат Остео-Вит D₃ на основе трутневого расплода в качестве фортификатора (усилителя) витамина D. В 1 таблетке препарата Остео-Вит D₃ содержится 500 МЕ витамина D₃¹ и 100 мг трутневого

¹В данный момент дозировка витамина D₃ изменена.

расплота. Эффективность препарата Остео-Вит D_3 в лечении ОП и ОПП определяли по динамике клинической картины, МПКТ и закрытию полостных образований в костях. Дети в 1-й и 2-й группах получали препарат 3-месячными курсами 3 раза в год (по 1 таблетке 2 раза в день с месячными перерывами). В 3-й группе в зависимости от способа лечения были выделены 2 подгруппы, сравнимые по возрасту детей и тяжести заболевания. Подгруппа А (n=10) получала препарат Остео-Вит D_3 перорально по 1 таблетке 2 раза в день (утром и на ночь, т.е. 200 мг расплота в сутки, 1000 МЕ витамина D_3 в сутки) 3-месячными курсами 3 раза в год; подгруппа Б, контрольная (n=9) получала кальций D_3 иностранного производителя, содержащий адекватное количество витамина D и 1,0 г карбоната кальция в сутки, такими же курсами. Показано, что у всех детей 1-й группы (с дефицитом витамина D) при лечении препаратом Остео-Вит D_3 отмечалась положительная динамика основных клинических, инструментальных, биохимических показателей; костная мозоль у них формировалась быстрее, чем в других группах. У $\frac{2}{3}$ пациентов 2-й группы (пациенты с полостными образованиями в костях, получавшие Остео-Вит D_3) также отмечалась положительная динамика: исчезновение и уменьшение болей, ускорение формирования костной мозоли, повышение МПКТ, закрытие полостей или уменьшение их размеров. Однако у $\frac{1}{3}$ пациентов положительный результат не получен. У этих детей отмечены выраженные нарушения гормонального статуса (дефицит половых гормонов, нарушения функции щитовидной и паращитовидной желез). Сравнительный анализ эффективности терапии в 3-й группе (препаратами Остео-Вит D_3 и кальций D_3 иностранного производителя) показал, что отечественный препарат не уступал зарубежному и даже превосходил его по повышению МПКТ и закрытию полостных образований. Однако авторы уточняют, что детей с полостными образованиями в трабекулярных отделах костей необходимо обследовать на гормональный статус. При этом следует исключить остеопатию эндокринного генеза (дисфункция щитовидной железы, недостаточность половых гормонов и др.), а также назначить адекватную профилактическую терапию. Можно полагать, что переломы у обследованных детей возникли на фоне снижения МПКТ. Причинами уменьшения МПКТ могли стать: дефицит витамина D и развитие ОП; нарушения в гормональном статусе пациентов; недостаточное потребление молока или молочных продуктов, не обогащенных витамином D, в связи с чем усвоение кальция было неэффективным [6]. Формирование пика костного скелета у детей — это генетически запрограммированный процесс [6, 7], при этом постепенно достигаются не только соответствующие линейные размеры тела, но и МПКТ, морфофункциональные и антропометрические показатели. Указан-

ная взаимосвязь обеспечивает гармоничное развитие растущего организма. Однако под воздействием различных эндо- и экзогенных факторов у детей возможны отклонения от генетической программы развития КТ как до, так и после рождения. В этих условиях возможно формирование остеопении и ОП. В работе [7] представлены результаты обследования 47 детей в возрасте 9–17 лет с повторными переломами длинных трубчатых костей. У 9 (36%) детей произошло 2 перелома трубчатых костей, у 6 (24%) — 3, еще у 6 (24%) детей — 4, у 4 (16%) — 5 переломов. Как показал анамнез, переломы возникали в результате воздействия неадекватного по силе травмирующего фактора (падение с высоты своего роста, удары о предметы). С учетом медикаментозного лечения обследованные были разделены на 2 группы:

- 1-я — 13 детей, получавшие лечебный курс препарата Остео-Вит D_3 (по 1 таблетке 2 раза в день; длительность курса — 3 мес с 1-месячными перерывами — всего 3 раза в год);
- 2-я группа — 12 детей (получали курс терапии кальцием — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес 3 раза в год с 1-месячными перерывами).

Эффективность терапевтического лечения оценивали по результатам денситометрии через 12 мес. В 1-й группе МПКТ достоверно повысилась с $-2,8 \pm 0,2$ до $-1,7 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), во 2-й — отмечено повышение МПКТ с $-2,9 \pm 0,3$ до $-2,4 \pm 0,6$ стандартных отклонений ($p > 0,05$). Повторных переломов костей в группах в течение года не было. Сделано заключение, что Остео-Вит D_3 — это высокоэффективный препарат в профилактике и лечении повторных переломов костей у детей [7].

Актуальность изучения ОП у пожилых пациентов обусловлена тем, что средняя продолжительность жизни в большинстве стран мира в последние 30 лет неуклонно растет. ОП страдает каждая 3-я женщина в возрасте старше 50 лет, а у $\geq \frac{1}{3}$ женщин старше 65 лет имеются переломы тел позвонков. До 20–36% пациентов с переломом шейки бедренной кости погибают в течение 1-го года, а $> 50\%$ выживших становятся инвалидами [8]. Исследователи подчеркивают, что у таких пациентов нужно применять персонализированный подход, ориентированный на улучшение КЖ пациента. Часто без коррекции возрастного андрогенного дефицита повысить КЖ пожилых пациентов с ОП не удастся. Отмечено, что заместительная гормональная терапия, особенно в пожилом возрасте, связана с рядом противопоказаний. Поэтому, авторы в своей работе рекомендуют использование растительных гормонов или гормонов полезных насекомых [8]. В статье [8] отмечено, что в состав препарата Остеомед Форте входит гормон трутневого расплота. В 1 таблетке данного препарата содержатся витамин D_3 — 500 МЕ/сут, трутневый расплод — 100 мг, цитрат кальция — 500 мг. Трутневый расплод является донатором половых гор-

монов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона), которые оказывают стимулирующее действие на МПКТ. В исследовании [8] приведены данные обследования >1000 пациентов в возрасте 45–87 лет с пониженной МПКТ и выявленными полостными образованиями в трабекулярных отделах костей. Критериями оценки эффективности терапии препаратом Остеомед Форте служили способность препарата увеличивать МПКТ, закрывать полостные образования в трабекулярных отделах костей или уменьшать их размеры; увеличение мышечной силы; снижение частоты падений; отсутствие новых переломов; повышение двигательной активности. После завершения лечения пациентов с ОП авторы заключили, что клинический эффект Остеомед Форте существенно выше, чем при терапии ОП препаратами кальция иностранного производства. Кроме этого, в публикации [8] отражены основные причины снижения МПКТ у пациентов пожилого возраста с ОП. Среди них: дефицит витамина D; гипокинезия; дефицит кальция в питании; болезни желудочно-кишечного тракта, пародонта, отсутствие зубов; болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз); нарушение гормонального статуса. В основе прогрессирующего инволюционного ОП у пожилых людей лежит нарастающий дефицит половых гормонов — андрогенов и эстрогенов (они определяют интенсивность костного метаболизма). Авторами сделано заключение, что у большинства пациентов пожилого возраста с ОП отмечается прогрессирование процессов деструкции и деминерализации КТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении ОП у пациентов различного возраста и пола должен использоваться индивидуальный подход с предварительным установлением этиологии, патогенеза, клинических симптомов ОП и последующим дифференцированным лечением. Также следует обратить внимание на минералосодержащие пищевые добавки, которые в сочетании с принципами здорового образа жизни могут оказывать целостное нормализующее влияние на физиологические процессы в организме.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63 (6): 392–426 [Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl2017636392-426

2. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (5): 32–40 [Skripnikova I.A., Gur'ev A.V., Shalnova S.A. et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016; 19 (5): 32–40 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201619532-40

3. Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Шальнова С.А. и др. Ассоциации 10-летней вероятности остеопорозных переломов с суммарным сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, среди городского и сельского населения. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (6): 18–27 [Myagkova M.A., Skripnikova I.A., Shalnova S.A. et al. Associations of the 10-year probability of osteoporotic fractures with the total cardiovascular risk and cardiovascular diseases due to atherosclerosis among urban and rural populations. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021; 24 (6): 18–27 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212406118

4. Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Шальнова С.А. и др. Анализ распространенности клинических факторов риска остеопорозных переломов среди городского и сельского населения РФ (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2). *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (6): 60–8 [Myagkova M.A., Skripnikova I.A., Shalnova S.A. et al. Analysis of the prevalence of clinical risk factors of osteoporotic fractures among urban and rural populations of the Russian Federation (according to the epidemiological study ESSE-RF-2). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23 (6): 60–8 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20202306160

5. Прохоров М., Кислов А., Елистратов Д. и др. Влияние остеомеда на консолидацию переломов костей. *Врач*. 2016; 2: 68–9 [Prokhorov M., Kislov A., Elistratov D. et al. Effect of Osteomed on consolidation of bone fractures. *Vrach*. 2016; 2: 68–9 (in Russ.)].

6. Струков В., Елистратов Д., Балькова Л. и др. Переломы костей у детей и подростков – интегральный показатель остеопороза. *Врач*. 2015; 1: 17–20 [Strukov V., Elistratov D.G., Balykova L. et al. Fractures of bones at children and teenagers – the integrated indicator of osteoporosis. *profilakti's optimization and treatments*. *Vrach*. 2015; 1: 17–20 (in Russ.)].

7. Купцова Т., Кислов А., Струков В. и др. Остео-Вит D₃ в лечении детей с повторными переломами костей при остеопорозе. *Врач*. 2016; 1: 46–7 [Kuptsova T., Kislov A., Strukov V. et al. Osteo-Vit D₃ in the treatment of children with recurrent bone fractures in osteoporosis. *Vrach*. 2016; 1: 46–7 (in Russ.)].

8. Струков В., Кислов А., Елистратов Д. и др. Персонализированный подход в терапии остеопороза у пожилых. *Врач*. 2015; 6: 51–3 [Strukov V., Kislov A., Elistratov D. et al. Personified approach in the therapy of osteoporosis in elderly patients. *Vrach*. 2015; 6: 51–3 (in Russ.)].

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS: CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS AND TREATMENT WITH THE USE OF OSTEOMED, OSTEO-VIT D₃ AND OSTEOMED FORTE DRUGS

Professor D. Dedov, MD

Tver State Medical University

Tver Regional Clinical Cardiology Dispensary

The article discusses the clinical and pathogenetic aspects and tactics of management of patients with osteoporosis of various age groups. It is concluded that an individual approach should be used in the treatment of these patients with a preliminary determination of the etiology, pathogenesis, clinical symptoms of osteoporosis and subsequent differentiated administration of the drugs Osteomed, Osteo-Vit D₃ or Osteomed Forte, taking into account the age and gender of a particular patient.

Key words: treatment, osteoporosis, age, patients, clinic, pathogenesis, Osteomed, Osteo-Vit D₃, Osteomed Forte.

For citation: Dedov D. Osteoporosis in patients of different age groups: clinical and pathogenetic aspects and treatment with the use of Osteomed, Osteo-Vit D₃ and Osteomed Forte drugs. *Vrach*. 2021; 32 (9): 64–67. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-13>

Об авторах/About the authors: Dedov D.V. ORCID: 0000-0002-3922-3207

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-14>

Возрастные особенности экспрессии рецепторов мелатонина в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

К.П. Кравченко¹, К.Л. Козлов¹,
Д.С. Медведев^{1,2}, В.О. Полякова^{3,4}, доктор биологических наук,
профессор, профессор РАН,

Е.С. Малютина⁴, Е.В. Борисова⁵, доктор медицинских наук

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

²Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

⁴Белгородский государственный национальный исследовательский университет

⁵Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

E-mail: longtermcare.fmba@gmail.com

Для понимания патогенеза дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) необходимо установить молекулярно-клеточные механизмы старения миокарда, в том числе связанные с мелатонином. Мелатонин оказывает влияние на сосудистый тонус, связывание гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов с собственными рецепторами (рецептор к мелатонину типа 1 – MR1A, рецептор к мелатонину типа 2 – MR1B) и воздействует на адренергические и пептидергические (вазоинтестинальный пептид и субстанция P) окончания периваскулярных нервов, что позволяет рассматривать мелатонин как важный предиктор развития ДКМП. Молекулярные механизмы такого взаимодействия до сих пор остаются недостаточно изученными.

Цель работы – изучение MR1A и MR1B в кардиомиоцитах пациентов с ДКМП *in vitro*.

Методы. Использовались метод первичных диссоциированных клеточных культур и метод иммунофлуоресцентной конфокальной лазерной микроскопии. Для моделирования клеточного старения применяли клетки 3-го и 10-го пассажей, соответствующие «молодым» и «старым» культурам.

Результаты. На молекулярном уровне старение кардиомиоцитов сопровождалось снижением в 3 раза уровня экспрессии MR1A по сравнению со «старыми культурами» как в контрольной группе, так и в группе с ДКМП (в 1,8 раз). Кроме того, наблюдалось снижение в 2 раза экспрессии MR1A в культурах клеток, взятых от пациентов с ДКМП, в сравнении с аналогичной культурой нормальных кардиомиоцитов. Экспрессия MR1B была достоверно ниже в группе с ДКМП по сравнению с контролем на 3-м пассаже. При старении культур уровень экспрессии MR1B был достоверно ниже в 3,9 раз в группе с ДКМП по сравнению с контролем. Схожие тенденции исследованных маркеров могут свидетельствовать о том, что в патогенез ДКМП вовлечены оба рецептора мелатонина, также, возможно, вовлеченных в механизмы старения. Полученные данные позволят расширить понятие и сформировать диагностическую панель ДКМП у людей разного возраста.

Ключевые слова: гериатрия, кардиология, дилатационная кардиомиопатия, старения клеток сердца, рецепторы к мелатонину, клеточная культура, конфокальная микроскопия.

Для цитирования: Кравченко К.П., Козлов К.Л., Медведев Д.С. и др. Возрастные особенности экспрессии рецепторов мелатонина в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Врач. 2021; 32 (9): 68–71. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-14>

Хронологическое старение характеризуется изменениями межклеточной коммуникация, геномной нестабильностью, эпигенетическими изменениями, укорочением теломер, митохондриальной дисфункцией, истощением пула стволовых клеток и клеточным старением [1, 2].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является заболеванием сердечной мышцы со структурными и функциональными нарушениями миокарда [3]. Клиническая картина определяется левосторонней или бивентрикулярной дилатацией с систолической дисфункцией миокарда при отсутствии факторов гемодинамической перегрузки (гипертонии, пороков клапанов сердца, врожденные аномалии сердца) или коронарной патологии (ИБС) [4, 5]. ДКМП – одна из основных причин сердечной недостаточности (СН), серьезность данной патологии обусловлена преимущественным поражением людей молодого возраста и тем, что она часто приводит к необходимости трансплантации сердца [6, 7]. В 2016 г. экспертами европейской рабочей группы предложено новое определение кардиомиопатии как «клинического континуума ДКМП», включающего промежуточные варианты с изменением фенотипа у носителей мутаций от субклинической формы до полного проявления признаков заболевания [8].

Причины развития ДКМП:

- инфекционные причины (как исход миокардита, либо развитие на фоне миокардита) – вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитарные (например, при болезни Чагаса);
- токсические причины – алкогольное поражение сердца, медикаментозные воздействия (антрациклины, доксорубин и др.), тяжелые металлы (кобальт, ртуть, мышьяк, свинец) [4, 9].

Регулярное употребление алкоголя ≥ 80 г/день в течение >5 лет часто приводит к дилатации и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [10].

Распространенность ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе атеросклеротических нарушений или СН, возрастает при хронологическом старении [11, 12]. Известно, что мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – гормон, который вырабатывается в эпифизе, сетчатке и кишечнике. Он и его рецепторы играют важную роль в восприятии и контроле боли. Суточные колебания в восприятии боли описаны и у животных, и у человека. Известно, что интенсивность боли у пациентов в темное время суток снижается, а у здоровых людей в ночное время определяется пролонгированная латенция в ответ на болевую стимуляцию [13].

Выявлена важная роль клеток с маркерами старения в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [14]. К маркерам старения клеток относят мелатонин и его рецепторы [7, 15].

Поскольку мелатонин проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. Некоторые из его эффектов рецепторно опосредованы, другие не зависят от рецепторов [7, 16, 17]. Основные эффекты мелатонина связаны с его действием на мембранные рецепторы к мелатонину типов 1 (MR1A) и 2 (MR1B) [3], которые относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Эти рецепторы отвечают за хронобиологические эффекты и регуляцию циркадного ритма. MR1A и MR1B также представлены в периферических органах и клетках и способствуют, например, в некоторой степени иммунологическим реакциям и вазомоторному контролю. По данным литературы, уровень рецепторов мелатонина с возрастом имеет тенденцию к снижению. MR1A в большей мере ответственны за вазоконстрикцию, в то время как MR1B в основном вызывают вазодилатацию [10].

Известно, что мелатонин, MR1A и MR1B влияют на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. С возрастом уровень экспрессии мелатонина и его рецепторов снижается, что негативно сказывается на работе сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ИБС или СН не выявлено снижения ночной концентрации в сыворотке мелатонина, что касается пациентов с ДКМП, таких исследований не проводилось. Введение мелатонина увеличивает тонус блуждающего нерва и уменьшает уровень циркулирующего норадреналина [2].

До сих пор не изучен вопрос, обладают ли кардиомиоциты у пациентов с ДКМП преждевременным фенотипом старения или стареют как обычные клетки. В связи с этим целью исследования явилось изучение MR1A и MR1B в кардиомиоцитах пациентов с ДКМП *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ткань миокарда человека для создания культур (диаметр 0,2 см, 4 фрагмента) была забрана от 3 пациентов (мужчины; средний возраст – $52,3 \pm 2,6$ года) с ДКМП при биопсии сердца в Клинике сердечно-сосудистой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Извлечение образцов ткани осуществляли в стерильных условиях на базе операционного блока. Все пациенты подписали информированное согласие. После получения материала клетки опускали в стерильную емкость, содержащую физиологический раствор. Контролем служила культура нормальных кардиомиоцитов человека (линия GirardiHeart, полученная из коллекции клеточных культур Института цитологии РАН, Санкт-Петербург). Культуральная среда для кардиомиоцитов состояла из 86,5% EMEM, 10% FBS, 1% NEAA, 1,5% NEPEP, 1% PES, L-глутамин. Все культуры выращивали на протяжении 3 пассажей («молодые» клеточные культуры) и 10 пассажей («старые» клеточные

культуры). 10-й пассаж был выбран в качестве «старых» культур экспериментально, так как при последующих пересевах большая часть клеток культуры вступала в апоптоз.

Для иммуноцитохимического исследования культур применяли следующие первичные моноклональные антитела: MR1A (1:150, Abcam, Великобритания) и MR1B (1:150, Abcam, Великобритания). Окрашивание препаратов проводилось по стандартному протоколу. В качестве вторичных антител для проведения иммунофлуоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1:1000, Abcam, Великобритания). Срезы инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Визуализацию результатов иммунофлуоресцентного окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 980.

Экспрессию для маркеров оценивали по площади, равной отношению площади покрытого иммунопозитивными клетками участка к общей площади клеток, расположенных в поле зрения. Площадь экспрессии измеряли в процентном отношении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом иммунофлуоресцентной лазерной конфокальной сканирующей микроскопии исследовали маркеры MR1A и MR1B в культуре клеток кардиомиоцитов при длительном пассировании, моделирующем старение *in vitro*.

На рис. 1, характеризующем «молодую» культуру, большая часть клеток флуоресцирует красным цветом, что свидетельствует о высоком уровне иммунопозитивности к MR1A, тогда как в «старых» культурах многие клетки окрашены синим цветом, что свидетельствует об отсутствии в них экспрессии.

Площадь экспрессии MR1A на 3-м пассаже составляла $12,65 \pm 1,13\%$ в контрольной группе, тогда как при ДКМП выявлено достоверное снижение экспрессии данного маркера ($5,80 \pm 1,61\%$). При анализе уровня экспрессии MR1A в «старой» культуре установлено, что при ДКМП данный показатель снижался почти в 2 раза по сравнению с «молодой» культурой и был в 1,5 раза ниже по сравнению с уровнем экспрессии в контрольной группе (рис. 2).

Уровень экспрессии MR1B в «молодой» культуре кардиомиоцитов без сердечно-сосудистых патологий составил $9,25 \pm 0,95\%$, в процессе старения этот показатель снизился до $7,83 \pm 0,74\%$. В «молодой» культуре кардиомиоцитов с ДКМП площадь экспрессии исследуемого маркера составила $3,32 \pm 2,06\%$, что в 2,85 раза меньше, чем в контрольной группе. В процессе старения кардиомиоцитов, полученных от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии MR1A составила $1,98 \pm 0,54\%$, что в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе на 10-м пассаже.

Для ДКМП хорошо изучены генетические факторы развития болезни, так есть список генов-кандидатов, мутации в которых особенно характерны для семейных форм заболевания, однако имеется и приобретенная ДКМП, которая развивается из-за негенетических факторов – перенесенные заболевания и воздействие химических веществ [8, 18]. Частота выявления приобретенной ДКМП увеличивается по мере увеличения

возраста пациентов. Таким образом, можно проследить связь между развитием болезни и старением организма в целом, поэтому исследование маркеров старения кардиомиоцитов поможет установить новые молекулярные маркеры этой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание патогенеза ДКМП на молекулярном уровне наряду с диагностическими возможностями, открывает новые перспективы не только для персонализированной медицины, но и для разработки новых лечебных стратегий в области биogerонтологии и кардиологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

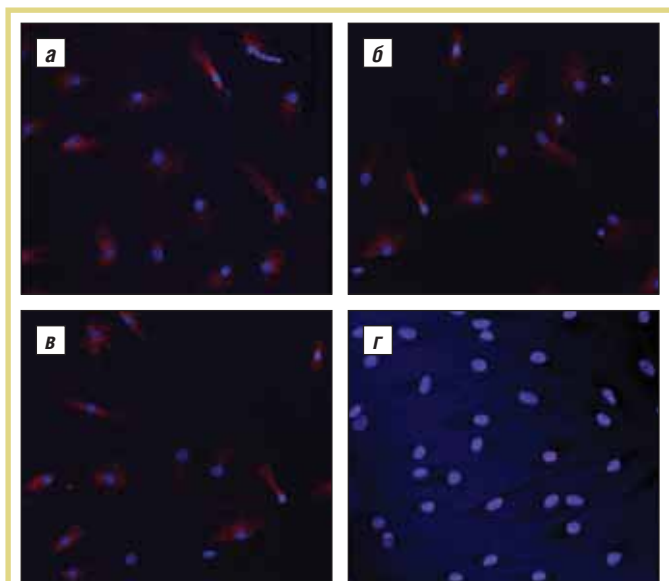


Рис. 1. Микрофотографии культуры клеток кардиомиоцитов, окрашенных с применением антител к MR1A: «молодая» культура в контроле (а) и при ДКМП (б); «старая» культура в контроле (в) и при ДКМП (г); лазерная конфокальная сканирующая микроскопия, $\times 20$
Fig. 1. Micrographs of cardiomyocyte cultures stained using anti-MR1A antibodies: young culture in control (a) and in DCM (b); old culture in control (v) and in DCM (r); laser confocal scanning microscopy, $\times 20$

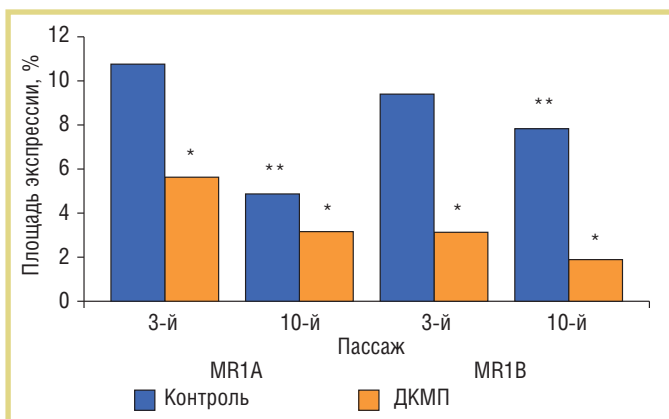


Рис. 2. Экспрессия MR1A и MR1B в культуре клеток кардиомиоцитов на разных пассажах

Примечание. * – $p < 0.05$, достоверное отличие от группы контроля;

** – $p < 0.05$, достоверное отличие от «молодой культуры».

Fig. 2. The expression of MR1A and MR1B in cardiomyocyte culture in different passages

Note. * $p < 0.05$, a significant difference from the control group; ** $p < 0.05$, a significant difference from the young culture.

Литература/Reference

- Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019; 38 (5): e100492. DOI: 10.15252/embj.2018100492
- Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J Cardiol.* 2019; 74 (4): 313–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002
- McNally E.M., Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017; 121 (7): 731–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
- Guzzo-Merello G., Cobo-Marcos M., Gallego-Delgado M. et al. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014; 6 (8): 771–81. DOI: 10.4330/wjcv.6.i8.771
- Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 9 (5): 32. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1
- Anderson R., Richardson G.D., Passos J.F. Mechanisms driving the ageing heart. *Exp Gerontol.* 2018; 109: 5–15. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.015
- Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
- Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 390 (10092): 400–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Japp A.G., Gulati A., Cook S.A. et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
- Merlo M., Cannata A., Gobbo M. et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20 (2): 228–39. DOI: 10.1002/ejhf.1103
- Курганова Ю.М., Данилов А.Б., Горячев Д.В. Мелатонин и боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС. Корсакова.* 2014; 114 (6): 31–7 [Kurganova Yu.M., Danilov A.B., Goriachev D.V. Melatonin and pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014; 114 (6): 31–7 (in Russ.)].
- Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
- Рапопорт С.И., Голиченков В.А. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2009; 100 с. [Rapoport S.I., Golichenkov V.A. Melatonin: teoriya i praktika. M.: Medpraktika-M, 2009; 100 p. (in Russ.)].

16. Arendt J., Bojkowski C., Folkard S. et al. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp.* 1985; 117: 266–83. DOI: 10.1002/9780470720981.ch16

17. Arendt J. Melatonin in humans: it's about time. *J Neuroendocrinol.* 2005; 17 (8): 537–8. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01333.x

18. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 4: 35–47 [Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V. et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 4: 35–47 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-35-47

AGE-RELATED FEATURES OF MELATONIN RECEPTOR EXPRESSION IN THE CARDIOMYOCYTES OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

K. Kravchenko¹; K. Kozlov¹; D. Medvedev^{1,2}; Professor V. Polyakova^{3,4}, Biol.D; Professor of the Russian Academy of Sciences; E. Malyutina⁴; E. Borisova⁵, MD

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²Research Institute of Hygiene, Occupational Diseases, and Human Ecology, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

⁴Belgorod State National Research University

⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

To understand the pathogenesis of dilated cardiomyopathy (DCM), it is necessary to establish the molecular and cellular mechanisms of myocardial aging, including those associated with melatonin. The latter affects vascular tone, the binding of smooth muscle cells and vascular endothelium to their own receptors (melatonin receptor type 1A (MR1A), melatonin receptor 1B (MR1B)) and acts on the adrenergic and peptidergic (vasointestinal peptide and substance P) endings of perivascular nerves, which allows melatonin to be considered as an important predictor of the development of DCM. The molecular mechanisms of this interaction still remain insufficiently studied.

Objective: to study MR1A and MR1B in the cardiomyocytes of patients with DCM in vitro.

Methods. Primary dissociated cell cultures and immunofluorescence confocal laser scanning microscopy were used. Passages 3 and 10 cells corresponding to young and old cultures were applied to model cellular senescence.

Results. At the molecular level, cardiomyocyte senescence was accompanied by a 3-fold decrease in the level of MR1B expression compared to the old cultures in both the control and the DCM groups (by 1.8 times). Furthermore, there was a 2-fold decrease in MR1A expression in the cell cultures taken from patients with DCM compared with the similar culture of normal cardiomyocytes. The expression of MR1B was significantly lower in the DCM group than that in the control group in passage 3. With aging in the cultures, the level of MR1B expression was significantly lower by 3.9 times in the DCM group than that in the control group. The similar trends in the studied markers may suggest that both melatonin receptors are involved in the pathogenesis of DCM, which may also be involved in the mechanisms of aging. The findings will be able to expand the concept of DCM and to form its diagnostic panel in people of different ages.

Key words: geriatrics, cardiology, dilated cardiomyopathy, heart cellular senescence, melatonin receptors, cell culture, confocal microscopy.

For citation: Kravchenko K., Kozlov K., Medvedev D. et al. Age-related features of melatonin receptor expression in the cardiomyocytes of patients with dilated cardiomyopathy. *Vrach.* 2021; 32 (9): 68–71. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-14>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-15>

Гериатрические аспекты микроморфологии эритроцитов периферической крови у пациентов с сахарным диабетом

Т.В. Павлова¹, доктор медицинских наук, профессор, **И.И. Поваляева²**,

Н.Б. Пилькевич¹, доктор медицинских наук, профессор,

Л.А. Павлова¹, доктор медицинских наук, профессор,

И.Ю. Гончаров^{1,3}, кандидат физико-математических наук, доцент

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²Детская областная клиническая больница, Белгород

³Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова

E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Изучены гериатрические аспекты морфофункциональных характеристик клеток периферической крови (эритроцитов) у 1488 пациентов (женщин – 765, возраст – 45–79 лет; мужчин – 723, возраст – 45–89 лет) с сахарным диабетом (СД) типа 1 (СД1) и 2 (СД2), а также с синдромом старческой астении (ССА). Установлено, что показатели анализа крови пациентов имели разнонаправленные изменения в зависимости от развития сопутствующих заболеваний (СД1, СД2, ССА), а также возраста и пола. Скорость оседания эритроцитов и среднее содержание гемоглобина (Hb) превалировали во всех исследуемых группах пациентов в возрасте 45–59 лет, в группах пациентов 60–89 лет – не отличались или были незначительно снижены. Количество и средний объем эритроцитов в исследуемых группах всех возрастов был незначительно выше, чем в контрольной группе. При СД2 и ССА у пациентов в возрасте 45–59 лет показатель средней концентрации Hb был незначительно снижен, а в группе СД1, наоборот, незначительно повышен. У пациентов в возрасте 60–89 лет данный показатель при СД1 был снижен, и повышен при СД2 и ССА.

Ключевые слова: гериатрия, эндокринология, сахарный диабет, гериатрические синдромы, эритроциты атомно-силовая микроскопия.

Для цитирования: Павлова Т.В., Поваляева И.И., Пилькевич Н.Б. и др. Гериатрические аспекты микроморфологии эритроцитов периферической крови у пациентов с сахарным диабетом. *Врач.* 2021; 32 (9): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-15>

С возрастом в организме человека происходит ряд морфофункциональных изменений [1–6]. В первую очередь, это касается эндокринной сферы [7], в том числе работы поджелудочной железы. Уже в 40–45 лет в ней начинают происходить возрастные изменения, сперва на микроскопическом уровне, а с 55–60 лет – на макроскопическом. К 80 годам масса поджелудочной железы уменьшается на 60% [4].

При этом как и в организме в целом в ней происходят существенные сосудистые изменения, снижение активности ферментов особенно после 60–70 лет. Развивающаяся с возрастом функциональную недостаточность усиливают стрессовые ситуации, инфекции, ожирение, атеросклероз и ряд других факторов [3, 6, 8], что создает риск развития сахарного диабета (СД) [7]. В связи с пандемией, начавшейся в 2020 г., коронавирус SARS-CoV-2 занял одно из ведущих мест среди вирусной патологии как фактор, отягощающий течение СД вплоть до летального [9–11].

Исследования показали, что частота развития СД коррелирует с возрастом, если в возрасте 20–30 лет данное заболевание встречается у 2–3% пациентов, то в возрасте старше 65 лет – у 20% [2]. Эксперты в области эндокринологии рекомендуют рассматривать всех пациентов в возрасте старше 75 лет как потенциально страдающих СД типа 2 (СД2) или нарушением толерантности к глюкозе [7].

Вместе с тем, клинико-патоморфологические аспекты ряда систем при СД в пожилом возрасте в зависимости от наличия или отсутствия синдрома старческой астении (ССА) и ассоциированных с ней гериатрических синдромов не до конца изучены. Подтверждение диагноза и определение тяжести ССА осуществляется при помощи Индекса старческой астении (ИСА) или индекса «хрупкости». Диагностирование ССА включает в себя субъективную самооценку уровня здоровья, наличие соматических патологий (инсульты, ИБС, артроз, СД, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия и др.), параметры функционального состояния организма, мышечную силу с возможным развитием саркопении, индекс массы тела, возможность быстрой ходьбы и т.д. [1–6]. Вопросы выявления, оказания помощи, лечения и профилактики данной группы пациентов являются крайне важными [12, 13]. Оценка состояния крови данной группы реципиентов актуальная задача здравоохранения, легко доступная для изучения.

Целью нашего исследования явилось изучение гериатрических аспектов микроморфологии эритроцитов периферической крови у пациентов разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Городская поликлиника №6 г. Белгорода» в период с 2019 по 2020 гг.

В рамках выполненной работы обследованы 1488 пациентов (табл. 1): 765 женщин в возрасте 45–79 лет (средний возраст – 54,2±3,4 года) и 723 мужчины в возрасте 45–89 лет (средний возраст – 59,1±4,1 года).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В 1-ю группу вошли 395 пациентов с СД1: в возрасте 45–59 лет (средний возраст – 54,1±2,2 года) – 203 больных (женщин – 105, мужчин – 98); в возрасте 60–80 лет (средний возраст – 72,8±4,4 года) – 192 (женщин – 98, мужчин – 94). Критериями включения пациентов в 1-ю группу было наличие СД1 и сопутствующих офтальмологических заболеваний, таких как непролиферативные, препролиферативные и пролиферативные диабетические макулопатии.

Во 2-ю группу включили 493 пациентов с СД2: в возрасте 45–59 лет (средний возраст – 56,8±3,4 года) – 251 (женщин – 136, мужчин – 115); в возрасте 65–89 лет (средний возраст – 78,4±3,2 года) – 242 (женщин – 131, мужчин – 111). Критериями включения во 2-ю группу было наличие СД2 и сопутствующих офтальмологических заболеваний, а также гипертонической болезни и диабетической нейропатии.

В 3-ю группу вошли 600 пациентов с ССА (frailty): 300 (женщин – 169, мужчин – 131) – в возрасте 50–59 лет (средний возраст – 50,6±3,4 года) и 300 (женщин – 209, мужчин – 91) – в возрасте 60–89 лет (средний возраст – 78,3±2,4 года). Критерии включения в 3-ю группу: наличие у пациентов ССА и сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь и др.

В 4-ю (контрольную) группу включили 46 условно здоровых людей без СД, ССА и сопутствующих заболеваний: 26 человек в возрасте 45–58 лет; 20 – в возрасте 60–89 лет.

Критерии исключения из исследования: пациенты, принимающие антикоагулянты для профилактики тромбоза после оперативного лечения (нефракционный гепарин или низкомолекулярный гепарин), т.к. их прием лишает исследование достоверности; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Для сканирующей микроскопии отобраны 35 пациентов из всех групп. Кровь из вены набирали с помощью пункции в большинстве случаев локтевой вены; кровь смешивали в пробирке с противосвертывающим веществом (гепарин, натрия цитрат).

Для исследования нативных эритроцитов проведено отмывание эритроцитарной массы. При проведении лабораторного теста мы использовали метод отмывания

Возрастной состав пациентов

Таблица 1

Age composition of patients

Table 1

Возрастной состав	СД1 (n=395)		СД2 (n=493)		ССА (frailty) (n=600)		Контрольная группа (n=46)	
Число пациентов, n	203	192	251	242	300	300	26	n=20
Возраст, лет	45–59	60–80	45–59	65–89	50–59	60–89	45–58	60–89

Примечание. СД1 – СД типа 1.

эритроцитарной массы, основанный на разведении исследуемого материала изотоническим раствором (водный раствор, изотоничный плазме крови; основным реактивом является физиологический раствор – водный раствор хлорида натрия с массовой долей $\omega \approx 0,9\%$) и его центрифугировании.

Техника отмывания стандартных эритроцитов (не из замороженной смеси): исследуемый материал помещается в стандартные центрифужные вакуумные пробирки по 150 мм с активатором свертываемости, обязательно маркированные под номер указанный на направлении для последующей идентификации результата; после отбора крови при заборе исследуемого материала ее помещают в подписанные центрифужные пробирки по 1000 мкл соответствующих стандартных эритроцитов; на втором этапе к ним добавляют по 9 мл водного раствора хлорида натрия, доводя объем материала до 10 мл; третий этап включает в себя размещение пробирок в центрифуге.

Пробирки равномерно размещают в центрифуге (нами использовалась центрифуга для лабораторий ЦЛМН-Р10-01 компании «ЭЛЕКОН» серийный номер №0859-10 ТУ9443-001-18364183-2008), которую запускают на >1500 оборотов примерно в течение 10 мин. Данный процесс называется «открутка», после него образуется надсадочная жидкость. После центрифугирования отработанный материал поднимается, оставляя на дне только отмывые эритроциты. Надсадочную жидкость удаляют, добавляют водный раствор хлорида натрия

и вновь отделяют эритроцитарную массу методом центрифугирования. И повторяют процесс еще раз. Таким образом, эритроцитарная масса проходит 3 уровня очистки.

Изучение эритроцитов выполнялось в растровом микроскопе «FEI Quanta 600 FEG» и атомно-силовом микроскопе «Ntegra-Aura». Морфологию поверхности эритроцитов изучали при помощи сканирующего зондового микроскопа (СЗМ) NTEGRA-AURA (компания NT-MDT, Зеленоград). СЗМ-изображения получены в режиме полуконтактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) с использованием кантилеверов серии DCP11 с радиусом кривизны 70 нм.

Статистическая обработка полученных АСМ-изображений производилась при помощи программного пакета Image Analysis P9 (NT-MDT). Рассчитаны следующие геометрические параметры эритроцитов: Area – площадь сечения частицы на уровне половины высоты эритроцита; Volume – объем частицы; Max Z – значение локального максимума, высота эритроцита отсчитанная от общего нулевого уровня; Perimeter – периметр сечения; Diameter – эффективный диаметр, определяемый как диаметр окружности, площадь которой равна площади сечения ($Diameter = 2\sqrt{Area/\pi}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровня показателей эритроцитов крови пациентов исследуемых групп в зависимости от развития сопутствующих заболеваний (СД1, СД2, ССА) приведена в табл. 2.

Таблица 2
Динамика уровня показателей эритроцитов крови пациентов исследуемых групп в зависимости от развития сопутствующих заболеваний
Table 2
Changes in the level of red blood cell indicators in the patients of the study groups, depending on the development of concomitant diseases

Показатель	Группы							
	СД1		СД2		ССА		Контрольная группа	
	45-59 лет	60-80 лет	45-59 лет	65-89 лет	50-59 лет	60-89 лет	45-58 лет	60-89 лет
СОЭ, мм/ч	5,0±1,1	7,0±1,9	6,0±2,0	7,0±2,01	6,0±2,2	7,0±2,0	4,0±9,0	7,0±2,0
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	4,36±1,30	5,89±0,80	4,83±0,70	5,69±0,90	4,36±1,20	5,45±0,60	4,1±1,1	5,0±0,1
MCV, $\cdot 10^{-15}/л$	91,5±1,5	89,4±1,7	90,1±0,9	85,1±1,8	95,6±1,4	84,6±2,0	90,0±0,3	82,0±0,9
MCH, пг	27,9±3,1	26,7±2,2	28,4±3,3	26,9±3,4	30,5±2,2	26,5±2,1	28,0±2,0	27,2±1,0
MCHC, г/дл	332,0±1,0*	301,0±0,7*	329,0±0,1*	316,0±0,9*	329,0±0,8*	313,0±0,8*	330,0±0,8*	302,0±0,2*
RDW-SD, фл	43,6±3,9	43,5±3,3	39,5±3,2	42,9±3,1	43,4±3,3*	45,1±4,4	41,2±4,5	42,8±1,2
RDW-CV, %	14,10±1,44***	13,2±1,1*.#	13,20±1,21**	13,8±1,1**.#	12,2±1,2*	12,80±1,21***	12,90±1,22*	13,0±6,6*
Процентное содержание эритроцитов <60fl (MicroR)	4,0±0,02**	1,6±0,2**	4,20±0,09***	3,2±0,3**	3,70±0,05**	4,20±0,01**.#	4,0±0,09	2,9±0,1*

Примечание. * – $p < 0,05$ между показателями в группах пациентов с СД1 и СД2; ** – $p < 0,05$ между показателями в группах СД1, СД2, ССА; *** – $p < 0,05$ между показателями в группах СД2 и СД1, ССА; # – $p < 0,05$ между показателями в группах среднего и пожилого возраста; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; RBC – количество эритроцитов; MCV – средний объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина (Hb) в эритроците; MCHC – средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-SD – ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение); RDW-CV – ширина распределения эритроцитов (коэффициент вариации).

Note. * $p < 0.05$ between the parameters in the DM1 and DM2 groups; ** $p < 0.05$ between the parameters in the DM1, DM2, senile asthenia groups; *** $p < 0.05$ between the parameters in the DM2, DM1, senile asthenia groups; # $p < 0.05$ between the parameters in the middle-aged and elderly groups.

Размеры эритроцитов (АСМ)

Таблица 3

Red blood cell size (atomic force microscopy)

Table 3

Группа, возраст	n	Средняя площадь эритроцита, мкм ²	Средний объем эритроцита, мкм ³	Средняя максимальная высота эритроцита, мкм	Средний периметр эритроцита, мкм	Средний диаметр эритроцита, мкм
Контрольная, 45–58 лет	5	44,0±3,5	4,7±0,4	0,53±0,07	33,2±1,4	7,4±1,4
ССА	50–59 лет	37,4±2,1*	4,3±0,3	0,50±0,03	35,13±2,11	6,60±0,31
	60–89 лет	36,3±2,2*,**	4,0±0,5	0,62±0,06**	42,50±2,71*,**	6,30±0,42*
СД1	45–59 лет	42,0±3,1	5,3±0,2*	0,55±0,19	28,0±1,61*	7,20±0,39
	60–80 лет	43,0±2,2	5,5±0,3*	0,57±0,12	29,0±1,1*	7,3±0,4
СД2	45–59 лет	32,2±1,1*	4,2±0,2*	0,67±0,10*	44,0±2,51*	6,40±0,25*
	65–89 лет	33,0±3,0*	4,0±0,15*	0,44±0,30*,**	42,50±2,32*	6,3±0,3*

Примечание. * – $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой среднего возраста; ** – $p < 0,05$ – в сравнении с возрастными особенностями внутри группы.
Note. * $p < 0,05$ compared to the middle-aged control group; ** $p < 0,05$ compared with age characteristics within the group.

Такие показатели, как количество и средний объем эритроцитов в исследуемых группах всех возрастов был незначительно выше, чем в контрольной группе. Показатель средней концентрации Hb имел разнонаправленные изменения при сравнении с контрольной группой. Так, в возрастной группе 45–59 лет данный показатель был незначительно снижен у пациентов с СД2 и ССА, а у пациентов с СД1, наоборот, незначительно повышен. В возрастной группе 60–89 лет у пациентов с СД1 данный показатель был достоверно снижен, у пациентов с СД2 и ССА – повышен.

Показатель ширины распределения эритроцитов (стандартное отклонение) был незначительно повышен во всех исследуемых группах в сравнении с контролем, кроме пациентов с СД2 в возрасте 45–59 лет, у которых данный показатель был незначительно снижен.

Аналогичная тенденция наблюдается и при изучении процентного содержания эритроцитов. Данный показатель незначительно повышен почти во всех исследуемых группах, кроме пациентов с СД1 в возрасте 60–80 лет и пациентов с ССА в возрасте 50–59 лет, у которых он был незначительно снижен. Между мужчинами и женщинами достоверной разницы в показателях во всех исследуемых группах не выявлено.

При изучении эритроцитов с помощью сканирующей (атомно-силовой и растровой) микроскопии установлено (табл. 3), что средняя площадь эритроцитов снижена во всех изучаемых группах пациентов в сравнении с группой контроля.

При этом средняя площадь эритроцитов в исследуемых группах среднего и старшего возраста в сравнении с контролем была достоверно меньше: у пациентов с ССА – в 1,17 и 1,26 раза соответственно; у пациентов с СД1 – в 1,04 и 1,02 раза соответственно; у пациентов с СД2 – в 1,36 и 1,33 раза соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и при изучении средних диаметров эритроцитов в исследуемых группах среднего

и старшего возраста в сравнении с контролем: у пациентов с ССА – в 1,12 и 1,17 раза меньше соответственно; у пациентов с СД1 – в 1,02 и 1,01 раза меньше соответственно; у пациентов с СД2 – в 1,15 и 1,17 раза меньше соответственно.

Анализ среднего объема эритроцитов показал разнонаправленные изменения. Так, у пациентов среднего и старшего возраста с ССА он был снижен в 1,09 и 1,17 раза соответственно, у пациентов с СД2 – в 1,11, 1,17 раза соответственно, а у пациентов среднего и старшего возраста с СД1 средний объем эритроцитов был повышен в 1,12 и 1,17 раза соответственно.

Изучении средней максимальной высоты и среднего периметра эритроцитов также показало разнонаправленные результаты. Так, показатели средней максимальной высоты эритроцита оказались повышены в группе пациентов с СД1 среднего и старшего возраста в 1,03 и 1,07 раза соответственно; в группе пациентов с ССА возрасте 60–89 лет – повышены в 1,16 раза, а в возрасте 50–59 лет – понижены в 1,06 раза; в группе пациентов с СД2 в возрасте 45–59 лет – повышены в 1,26 раза, в возрасте 65–89 лет – понижены в 1,2 раза. Показатели среднего периметра эритроцита были повышены в группах среднего и старшего возраста пациентов с ССА и СД2 в 1,05; 1,28 и 1,32; 1,28 раза соответственно, а у пациентов с СД1 – снижены в 1,18 и 1,14 раза соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении гериатрических аспектов морфофункциональных характеристик клеток периферической крови (эритроцитов) при СД, нами установлено, что показатели анализа крови пациентов имели разнонаправленные изменения в зависимости от развития сопутствующих заболеваний (СД1, СД2, ССА), а также возраста и пола. Скорость оседания эритроцитов и среднее содержание Hb пре-

валировали во всех исследуемых группах пациентов в возрасте 45–59 лет, а в возрастных группах 60–89 лет не отличались или были незначительно снижены в сравнении с контролем. Такие показатели, как количество и средний объем эритроцитов в исследуемых группах всех возрастов был незначительно выше, чем в контрольной группе. При СД2 и ССА у пациентов в возрасте 45–59 лет показатель средней концентрации Hb был незначительно снижен, а в группе СД1, наоборот, незначительно повышен. В возрастной группе 60–89 лет данный показатель у пациентов с СД1 был снижен, у пациентов с СД2 и ССА – повышен.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

- Ильницкий А.Н., Прошчаев К.И. Старческая астения (FRAILTY) как концепция современной геронтологии. *Геронтология*. 2013; 1 (1): 5–16 [Il'nitskii A.N., Proshchayev K.I. Senile asthenia (FRAILTY) as a concept of modern gerontology. *Gerontology*. 2013; 1 (1): 5–16 (in Russ.)].
- Кононова Л.И., Миронова А.С., Ключникова Е.П. и др. Выявление и особенности введения пациентов с синдромом старческой астении. Методическое пособие для врачей первичного звена здравоохранения. Красноярск, 2017; 50 [Kononova L.I., Mironova A.S., Klyuchnikova E.P. Revealing and peculiarities of administration of patients with senile asthenia syndrome. Methodical manual for primary care physicians. Krasnoyarsk, 2017; 50 (in Russ.)].
- Ларина В.Н., Кудина Е.В., Головкин М.Г. и др. Встречаемость гериатрических синдромов у амбулаторных пациентов старшего возраста. *Лечебное дело*. 2019; 2: 13–20 [Larina V.N., Kudina E.V., Golovkin M.G. et al. Prevalence of geriatric syndromes in elderly outpatients. *Lechebnoe delo*. 2019; 2: 13–20 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12107
- Павлова Т.В., Прошчаев К.И., Сатарнинова Э.Е. и др. Оценка изменений мышечной силы у пациентов пожилого возраста с признаками преждевременного старения. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 1: 59–64 [Pavlova T.V., Proshchayev K.I., Satarinova E.E. et al. The evaluation of changes in muscle strength in elderly patients with premature aging. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019; 10 (1): 59–64 (in Russ.)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-59-64
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С. и др. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? *РМЖ*. 2017; 25: 1820–2 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. et al. Senile asthenia: what must the primary care physician know about it? *RMJ*. 2017; 25: 1820–2 (in Russ.)].
- Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции. *Российский семейный врач*. 2018; 22 (2): 30–6 [Shleptsova M.V., Frolova E.V. Prevalence of the geriatric syndromes in geriatric practice in outpatient clinic and possible ways of its correction. *Russian Family Doctor*. 2018; 22 (2): 30–6 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/RFD2018230-36
- Усова С.В., Родионова Т.И. Современные подходы к оценке качества жизни при сахарном диабете 2 типа. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. [Usova S.V., Rodionova T.I. Modern approaches to assessing the quality of life in type 2 diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2014; 6. (in Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16610>

8. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы Эндокринологии*. 2018; 64 (5): 286–91 [Samoilova Yu.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G. et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: the relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance imaging. *Problems of Endocrinology*. 2018; 64 (5): 286–91 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl9589

9. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8 (1): 3–8 [Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020; 8 (1): 3–8 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8

10. International guidelines for certification and classification (CODING) of COVID-19 as cause of death. Based on ICD International Statistical Classification of Diseases (16 April 2020). URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19>

11. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021; 42 (3): 198–210 [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210

12. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гериатрия» (Приказ N38н от 29.01.2016 г.) [The procedure for the provision of medical care to the population on the profile of «geriatrics» (Order N 38n of January 29, 2016) (In Russ)]. URL: <http://kbnmot.ru/index.php/meditsina-ipravo/obsuzhdenie-normativno-pravovykh-aktov/278-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi-naseleniyu-po-profilyu-geriatriya>

13. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Комментарии к порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «Гериатрия», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.01.2016 № 38н. *Клиническая геронтология*. 2016; 22 (7–8): 3–24 [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Comments on the decree of provision of medical care on the profile «Geriatrics», approved by order of Ministry of Health of the Russian Federation on 29.01.2016 № 38N. *Clinical Gerontology*. 2016; 22 (7–8): 3–24 (in Russ.)].

GERIATRIC ASPECTS OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTE MICROMORPHOLOGY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Professor **T. Pavlova**¹, MD; **I. Povalyaeva**²; Professor **N. Pilkevich**¹, MD; Professor **L. Pavlova**¹, MD; Associate Professor **I. Goncharov**^{1,3}, Candidate of Physicomathematical Sciences

¹Belgorod State National Research University

²Regional Children's Clinical Hospital, Belgorod

³V.G. Shukhov Belgorod State Technological University

The geriatric aspects of morphofunctional characteristics of peripheral blood cells (erythro-cytes) were studied in 1488 patients (765 women; their age was 45–79 years; 723 men; their age was 45–89 years) with type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM1 and DM2), as well as with senile asthenia (SA). The blood test results in the patients were found to have multidirectional changes depending on the development of concomitant diseases, such as DM1, DM2, and SA, as well as on age and gender. The erythrocyte sedimentation rate and the mean hemoglobin (Hb) level pre-vailed in all the studied groups of patients aged 45–59 years, but these did not differ or were slightly lower in the groups of patients aged 60–89 years. The number and mean volume of red blood cells in the studied groups of all ages were slightly higher than those in the control group. The mean Hb concentration was slightly lower in 45–59-year-old patients with DM2 and SA; on the contrary, it was slightly higher in the DM1 group. In 60–89-old patients, this indicator was re-duced in DM1 and increased in DM2 and SA.

Key words: geriatrics, endocrinology, diabetes mellitus, geriatric syndromes, erythrocytes, atomic force microscopy.

For citation: Pavlova T., Povalyaeva I., Pilkevich N. et al. Geriatric aspects of peripheral blood erythrocyte micromorphology in patients with diabetes mellitus. *Vrach*. 2021; 32 (9): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-15>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-16>

Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста

А.И. Шаповалова¹,В.О. Полякова^{2,3}, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН,Т.С. Клейменова², кандидат биологических наук¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России³Белгородский государственный национальный исследовательский университет

E-mail: vopol@yandex.ru

Цель исследования. Изучить корреляцию экспрессии маркеров p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия у женщин разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациенток в возрасте от 23 до 47 лет, которые были рандомизированы на 6 групп. В первые 3 группы вошли 45 практически здоровых женщин, в 4-ю, 5-ю и 6-ю группы – женщины с диагностированной миомой матки. У пациенток подтверждено наличие двух диаметрально противоположных вариантов развития миоматозных узлов в репродуктивном возрасте – простая миома и пролиферирующая миома, с преобладанием последнего варианта. Материал проанализирован иммунофлуоресцентным и морфометрическим анализом на экспрессию белка p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR.

Результаты. Средняя относительная площадь уровня экспрессии p53 была ниже во всех трех возрастных группах по сравнению с группой контроля. Уровень VEGF оказался достоверно выше у женщин с пролиферирующими миомами, что свидетельствует об усилении процесса неоангиогенеза в активных миомах матки у женщин более молодого возраста. Уровень коллагена II типа был выше во всех возрастных группах у пациенток с миомой матки.

Заключение. Выявленные особенности пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза позволяют считать изученные сигнальные молекулы потенциальными мишенями и открывают новые перспективы патогенетически обоснованной терапии миомы матки, заключающейся в разработке препаратов, способствующих ингибированию процессов пролиферации, неоангиогенеза и стимулированию апоптоза. Можно предположить, что группа препаратов, способная регулировать метаболизм изученных сигнальных молекул, займет важное место в консервативном лечении на начальном этапе развития миоматозных узлов у женщин молодого возраста.

Ключевые слова: онкология, гинекология, миома матки, апоптоз, пролиферация, ангиогенез, факторы роста.

Для цитирования: Шаповалова А.И., Полякова В.О., Клейменова Т.С. Экспрессия сигнальных молекул – p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста. Врач. 2021; 32 (9): 76–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-16>

Миомы (лейомиомы) – наиболее часто встречающиеся доброкачественные опухоли женских половых органов; они диагностируются приблизительно у 70% всех женщин старше 30 лет [1]. Данный диагноз может быть установлен в 5–77% случаев в зависимости от методов диагностики [2]. По данным литературы известно, что миомы матки распространены у афроамериканских женщин, нерожавших женщин, среди пациенток, страдающих ожирением, а также с миомой матки в семейном анамнезе [3–5]. Кроме того, предполагается, что приблизительно у 40–60% женщин гистерэктомия выполняется из-за развития миом матки [6]. Фактическую распространенность данной нозологии определить достаточно трудно, так как часто наличие лейомиомы матки не сопровождается клиническими проявлениями [7]. В большинстве случаев (80%) лейомиомы матки протекают бессимптомно, если же они проявляются, то это отрицательно влияет на качество жизни женщин [8].

В настоящее время в качестве прогностических факторов для оценки формирования несостоятельного рубца рассматривается экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации (p53, PCNA), коллагена II типа, маркеров ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, рецептор VEGF – VEGFR) в тканях интактного миометрия, полученных при миомэктомии.

Известно, что p53 – белок клеточного цикла, функционирующий как супрессор роста клеток. Результаты исследований экспрессии p53 в гладкомышечных опухолях матки противоречивы. В одних исследованиях [9] описывается высокая экспрессия p53 в атипичных лейомиомах. Однако в других публикациях [10] в образцах лейомиом (типичных и атипичных) верифицирована слабая экспрессия p53.

Рубцы являются результатом синтеза и деградации внеклеточного матрикса. В этом процессе участвуют факторы роста, а также протеолитические ферменты, такие как эластаза и коллагеназа [11].

Во многих исследованиях говорится об изменении количества коллагена в лейомиомах [12–14], также сообщается о снижении размера клеток, увеличении плотности клеток и коллагеновых фибрилл в лейомиомах [15].

VEGF является важным маркером для определения степени васкуляризации как конкретного участка ткани, так и оценки степени васкуляризации рубцов. В исследовании D. Plewka и соавт. (2016) показана повышенная экспрессия VEGF-A как в малых, так и в крупных миомах, что может быть признаком усиленного ангиогенеза и интенсивного роста опухоли. Возможно, высокая экспрессия VEGF-A и VEGF-R1 в больших миомах может провоцировать злокачественную трансформацию [16].

Несмотря на приведенные данные, роль апоптоза и факторов роста в патогенезе миомы матки у женщин

разного репродуктивного возраста изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить корреляцию экспрессии маркеров p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия у женщин разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении оперативной гинекологии с операционным блоком ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» («НИИ АГиР им. Д.О. Отта») (Санкт-Петербург). Всем пациенткам проведен комплекс диагностических мероприятий: сбор анамнестических данных, клинико-гинекологическое обследование, эхография (УЗИ с трансабдоминальным, трансвагинальным датчиком с цветным доплеровским картированием – ЦДК), эндоскопия (гистероскопия, лапароскопия), гистологическое исследование соскобов и макропрепаратов, удаленных во время операций.

Материал для иммунофлуоресцентного исследования получен методом трепан-биопсии интактного миометрия в зоне, прилежащей к миоматозному узлу, во время лапароскопической миомэктомии у женщин в возрасте от 23 до 47 лет. В контрольной группе при диагностической лапароскопии брали биоптаты миометрия. Операция проводилась в 1-ю фазу менструального цикла. Весь материал разделен на 6 групп (см. таблицу). Изучались 3 возрастных группы: ранний (20–29 лет), средний (30–39 лет) и поздний (40–49 лет) репродуктивный возраст. Работа одобрена этическим комитетом (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Протокол от 19.10.2017 №33/4); все пациентки подписали информированного согласия на участие в исследовании.

Для иммунофлуоресцентного исследования использовали первичные моноклональные антитела к p53 (1:50, Dako), коллагену II типа (1:400, Abcam), VEGF (1:50, Dako) и VEGFR (1:100, Abcam). В качестве вторичных антител использовали AlexaFluor 647 (1:1000, Abcam), ядра докрасивали DAPI (1:100, Applichem). Иммунофлуоресцентное исследование и морфометрический анализ проводили с использованием конфокального лазерного сканирующего микроскопа Olympus FV1000. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Площадь экспрессии, выраженную в процентах, и оптическую плотность оценивали на системе компьютерного анализа микроскопических изображений «Видеотест-Морфология 5.0».

Статистическая обработка проводилась в программе Excel 2010, Microsoft Office и в аналитической программе Statistica 10.0. Описательная статистика включала в себя расчет медиан и квартилей (так как распределение не является нормальным). В связи с небольшой выбор-

кой и отсутствием нормального распределения использован U-критерий Манна–Уитни, с помощью которого попарно сравнены выборки показателей относительной площади экспрессии и оптической плотностью для всех подгрупп. Значение $p < 0,017$ принято как статистически значимое (с учетом поправки Бонферрони).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что средняя относительная площадь уровня экспрессии p53 была ниже во всех трех группах пациенток с миомой матки по сравнению с группами контроля того же возраста: 20–29 лет – соответственно $4,2 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,2\%$; 30–39 лет – соответственно $3,8 \pm 0,2$ и $5,2 \pm 0,5\%$; 40–49 лет – соответственно $3,1 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,4\%$. Тем не менее, коэффициент Спирмана между возрастом женщин и относительной площадью экспрессии p53 составил 0,8 ($r=0,8$), что указывает на наличие высокой корреляции. Увеличение экспрессии маркера p53 в биоптатах интактного миометрия с возрастом подтверждается данными корреляционного анализа и может отражать увеличение риска несостоятельности рубца на матке после консервативной миомэктомии.

В узлах миомы матки VEGF обнаружен не только в эндотелии микрососудов, но и в отдельных клетках сосудистой стенки и периваскулярной ткани. Кроме того, экспрессию VEGF выявляли в эндотелии сосудов миометрия.

Уровень VEGF оказался статистически достоверно ($p < 0,017$) выше в пролиферирующих миомах у женщин 4-й, 5-й и 6-й групп:

- ранний репродуктивный возраст (20–29 лет) – в 1-й группе (контроль) – $12,3 \pm 1,4\%$, в 4-й – $17,5 \pm 1,2\%$;
- средний репродуктивный возраст (30–39 лет) – во 2-й группе (контроль) – $14,3 \pm 1,7\%$, в 5-й – $18,4 \pm 2,1\%$;
- поздний репродуктивный возраст (40–49 лет) – в 3-й группе (контроль) – $16,2 \pm 0,7\%$, в 6-й – $19,2 \pm 1,8\%$.

Это свидетельствует об усилении процесса неоангиогенеза в активных миомах матки у женщин более молодого возраста.

Группы исследования Study groups		
Группа исследования	Выборка	Возраст, лет
1-я (контрольная)	n=20	20–29
2-я (контрольная)	n=15	30–39
3-я (контрольная)	n=10	40–49
4-я (пациентки с миомой матки)	n=20	20–29
5-я (пациентки с миомой матки)	n=15	30–39
6-я (пациентки с миомой матки)	n=10	40–49

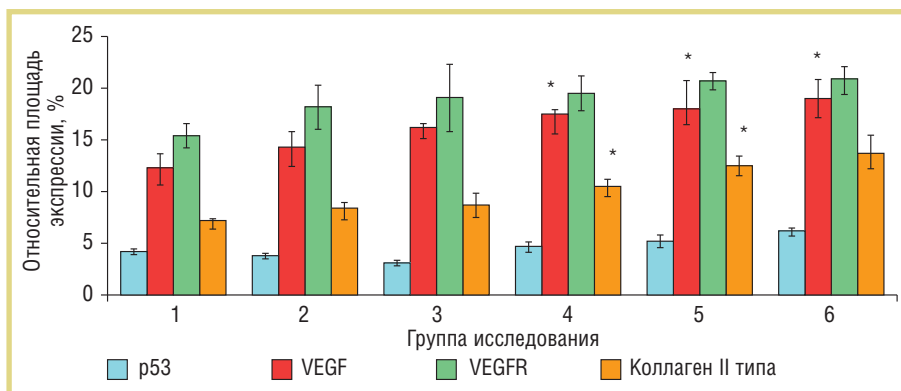


Диаграмма относительной площади экспрессии маркеров p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR в исследуемых группах.

Примечание. * – $p < 0,017$.

Diagram of the relative expression area of the markers p53, collagen type II, VEGF, and VEGFR in the examined groups.

Note. * $p < 0.017$.

этапе развития миоматозных узлов у женщин молодого возраста. Данное исследование поможет повысить уровень здоровья женщин разного репродуктивного возраста, так как миома матки оказывает значительное влияние на качество жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Reis F.M., Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 34: 13–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015
2. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A. et al. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril.* 2016; 9 (4): 424–35. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599
3. Wise L.A., Palmer J.R., Stewart E.A. et al. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol.* 2005; 105 (3): 563–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000154161.03418.e3
4. Taran F.A., Wallwiener M., Kabashi D. et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285 (6): 1571–6. DOI: 10.1007/s00404-011-2180-7
5. Fernandez H., Capmas P., Lucot J.P. et al.; GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod.* 2013; 28 (5): 1247–53. DOI: 10.1093/humrep/det037
6. Fleischer R., Weston G.C., Vollenhoven B.J. et al. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22 (4): 603–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005
7. Стрижакова М.А., Панов В.О., Уварова Е.В. и др. Магнитно-резонансная томография: возможности исследования органов мочеполовой системы у девочек с пороками развития и объемными образованиями внутренних гениталий. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2005; 1: 44–52 [Strizhakova M.A., Panov V.O., Uvarova E.V. et al. Magnetic resonance imaging: the possibilities of studying the organs of the genitourinary system in girls with malformations and volumetric formations of the internal genitals. *Reproductive health of children and adolescents.* 2005; 1: 44–52 (in Russ.)].
8. Downes E., Sikirica V., Gilabert-Estelles J. et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152 (1): 96–102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012
9. Stănescu A.D., Nistor E., Sajin M. et al. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014; 55 (3 Suppl): 1129–36.
10. Hewedi I.H., Radwan N.A., Shash L.S. Diagnostic value of progesterone receptor and p53 expression in uterine smooth muscle tumors. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 1. DOI: 10.1186/1746-1596-7-1
11. Czarkowska-Paczek B., Przybylski J. Mechanizmy gojenia uszkodzonych tkanek [Mechanisms of tissue repair]. *Przegl Lek.* 2004; 61 (1): 39–42.
12. Iwahashi M., Muragaki Y. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2011; 95 (6): 2137–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.028
13. Zbucka M., Miłtyk W., Bielawski T. et al. Mechanism of collagen biosynthesis up-regulation in cultured leiomyoma cells. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007; 45 (Suppl 1): S181–5.
14. Berto A.G., Sampaio L.O., Franco C.R. et al. A comparative analysis of structure and spatial distribution of decorin in human leiomyoma and normal myometrium. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1619 (1): 98–112. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00446-4

Схожие данные получены при изучении уровня VEGFR, однако они не являются статистически достоверными:

- ранний репродуктивный возраст (20–29 лет) – в 1-й группе (контроль) – $15,4 \pm 1,1\%$, в 4-й – $19,5 \pm 1,7\%$
- средний репродуктивный возраст (30–39 лет) – во 2-й группе (контроль) – $18,2 \pm 2,1\%$, в 5-й – $20,7 \pm 0,8\%$;
- поздний репродуктивный возраст (40–49 лет) – в 3-й группе (контроль) – $19,1 \pm 3,2\%$, в 6-й – $20,9 \pm 1,4\%$.

При исследовании коллагена II типа площадь экспрессии статистически достоверно различалась в группах среднего и позднего репродуктивного возраста (1-я группа – $7,2 \pm 0,4\%$, 4-я – $10,3 \pm 0,8\%$; 2-я – $8,4 \pm 0,7\%$, 5-я – $12,5 \pm 0,9\%$). В группе раннего репродуктивного возраста повышение экспрессии коллагена II было недостоверным: 3-я группа – $8,7 \pm 1,1\%$, 6-я – $13,7 \pm 1,6\%$. Снижение экспрессии маркера коллагена II типа у женщин с возрастом также свидетельствует о более высоком риске несостоятельности рубца на матке после миомэктомии. Полученные результаты продемонстрированы на рисунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза позволяют считать изученные сигнальные молекулы потенциальными мишенями и открывают новые перспективы патогенетически обоснованной терапии миомы матки, заключающейся в разработке препаратов, способствующих ингибированию процессов пролиферации, неоангиогенеза и стимулированию апоптоза. Можно предположить, что группа препаратов, способная регулировать метаболизм изученных сигнальных молекул, займет важное место в консервативном лечении на начальном

15. Chung Y.J., Chae B., Kwak S.H. et al. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogestosterone on myoma cell proliferation *in vitro*. *Int J Med Sci*. 2014; 11 (3): 276–81. DOI: 10.7150/ijms.7627

16. Plewka D., Morek M., Bogunia E. et al. Expression of VEGF isoforms and their receptors in uterine myomas. *Ginekol Pol*. 2016; 87 (3): 166–77. DOI: 10.17772/gp/60979

EXPRESSION OF SIGNALING MOLECULES (P53, COLLAGEN TYPE II, VEGF AND VEGFR) IN BIOPTS OF INTACT MYOMETRY IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

A. Shapovalova¹; Professor V. Polyakova^{2,3}, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences; T. Kleimenova², Candidate of Biological Sciences

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

³Belgorod National Research University

The aim of the study. To study the correlation of expression of p53, type II collagen, VEGF and VEGFR in biopsy specimens of intact myometrium in women of different age groups.

Materials and methods. The study included 90 patients aged 23 to 47 years, who were randomized into 6 groups. The first three groups included 45 practically healthy patients, the fourth, fifth and sixth groups – women with diagnosed uterine myoma, as a result of which the presence of two diametrically opposite variants of the development of myoma nodes in reproductive age was confirmed – simple myoma and proliferating myoma, with the latter variant predominating. Immunofluorescence and morphometric analysis of p53 proteins, type II collagen, VEGF and VEGFR using Olympus FV1000.

Results. The average relative area of the p53 expression level was lower in all three age groups compared to the control group. The VEGF level turned out to be statistically significantly higher in proliferating fibroids in women, which indicated an intensification of the neoangiogenesis process in active uterine fibroids in younger women. The level of type II collagen was higher in all age groups in patients with uterine fibroids.

Conclusion. The revealed features of proliferation, apoptosis and neoangiogenesis indicate new aspects of pathogenetically substantiated therapy for uterine fibroids. It becomes possible to develop drugs that contribute to the inhibition of the processes of proliferation, neoangiogenesis and stimulation of apoptosis. Apparently, this group of drugs will occupy an important place in therapeutic agents for conservative treatment at the initial stage of the development of myomatous nodes in young women.

Key words: oncology, gynecology, leiomyomas, apoptosis, proliferation, angiogenesis, growth factors.

For citation: Shapovalova A., Polyakova V., Kleimenova T. Expression of signaling molecules (p53, collagen type II, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometry in women of different ages. *Vrach*. 2021; 32 (9): 76–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-16>

Региональная
онкологическая
информационная
система

ОНКОР

Полный контроль над онкологической ситуацией в регионе

- Единый цифровой контур в здравоохранении.
- Подсистема «Онкология» ГИС СЗ субъекта РФ.
- Полноценная и контролируемая интеграция с ВИМИС по профилю «Онкология».

✉ oncor.pro ✉ kov@oncor.pro ☎ +7 (902) 873 96 83, (343) 302 50 01

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-17>

Клинико-рентгенологические сопоставления пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями головного мозга

А.В. Каплицкий

Филиал «Военно-врачебная комиссия»
Медико-санитарной части №23 Федеральной службы
исполнения наказаний России, Краснодар
E-mail: fardor@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями головного мозга (ГМ) (n=48). При нейровизуализации у 8% пациентов не обнаружены изменения ГМ. Проведен статистический анализ клинических данных пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ (неврологические синдромы, цитоз ликвора, белок ликвора, глюкоза ликвора) в зависимости от изменений на МРТ. Между группой пациентов с множественными очаговыми образованиями на МРТ и группой пациентов без таковых обнаружены достоверные отличия по частоте встречаемости пирамидного синдрома, поражений черепно-мозговых нервов (ЧМН), показателю цитоза ликвора. Между группами пациентов с единичными и множественными очаговыми образованиями на МРТ обнаружены достоверные различия в уровне показателя глюкозы ликвора. В группах без изменений и с единичным очаговым образованием на МРТ с меньшей достоверностью наблюдались различия по следующим показателям – пирамидный синдром, показатель глюкозы ликвора, показатель цитоза ликвора.

Ключевые слова: неврология, инфекционные заболевания, ВИЧ, токсоплазмоз, лимфома, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Каплицкий А.В. Клинико-рентгенологические сопоставления пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями головного мозга. Врач. 2021; 32 (9): 80–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-17>

Высокая смертность среди пациентов с ВИЧ-инфекцией остается нерешенной проблемой здравоохранения [1]. У большинства таких больных развивается неврологическая патология [2]. Причиной поражения головного мозга (ГМ) при ВИЧ-инфекции являются непосредственное действие ВИЧ, инфекционные заболевания, сосудистые изменения, онкологические процессы, демиелинизирующие заболевания, токсическое действие высокоактивной антиретровирусной терапии (ВАРТ) [3]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – незаменимое исследование в выявлении ВИЧ-ассоцированных заболеваний ГМ, особенно актуальное в диагностике прогрессирующей

мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), токсоплазмоза, лимфомы и туберкулезного поражения ГМ. В последние годы, благодаря своевременной нейровизуализации смертность среди пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ снизилась [4]. Нейровизуализация при ВИЧ-инфекции – современная и перспективная тема для исследований. Так, А.А. Дроздов и соавт. на основании данных МРТ ГМ предложили выделять группы риска для дообследования на ВИЧ-инфекцию [5]. Своевременное назначение ВАРТ уменьшает риск возникновения и улучшает прогноз заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией [6]. Однако возможен и обратный результат – ухудшение клинических и рентгенологических показателей у больных ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ вследствие развития синдрома восстановления иммунной системы [7].

Цель исследования – выявить наиболее часто встречающиеся МРТ-изменения ГМ; определить характер и распространенность очаговых изменений ГМ; выявить наиболее значимые показатели неврологического статуса и ликвора при очаговых изменениях ГМ; определить наиболее частые нозологические формы очаговых изменений ГМ у больных ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценивали данные 48 пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ. МРТ проводилась на аппаратах Optima MR 360 Advance 1,5 Tesla и Siemens Magnetom Skyra 3 Tesla; по показаниям использовались контрастные вещества. Томография проводилась в режимах FLAIR, T1 и T2. С помощью МРТ прижизненно оценивались очаговые и морфологические изменения ГМ (см. таблицу).

МРТ-изменения у пациентов с ВИЧ-ассоцированными заболеваниями ГМ
MRI changes in patients with HIV-related brain diseases

Характер изменений на МРТ	Число пациентов, n
Без поражения ГМ	4
Объемное образование ствола ГМ	4
Киста ГМ	2
Энцефалопатия	3
Неокклюзионная гидроцефалия	9
ПМЛ	2
Атрофия ГМ	7
Объемное образование полушарий ГМ	5
Энцефалит	4
Многоочаговое (≥2–3 очагов) поражение ГМ и ствола мозга	8
Всего	48

Проведен статистический анализ клинических данных пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями ГМ (клинические синдромы, цитоз ликвора, белок ликвора, глюкоза ликвора) и групп патологоанатомических диагнозов в зависимости от очаговых изменений при МРТ ГМ.

Обработка и статистический анализ данных осуществлялись с помощью программного обеспечения MS Excel 2010, Statistica 12 и интегрированной среды разработки RStudio. Для количественных показателей в начале анализа определялся тип распределения (применен тест Шапиро–Уилка). Уровень достоверности различий для показателей с ненормальным распределением оценивался критерием Манна–Уитни (w), для показателей с нормальным распределением t -критерием Стьюдента для несвязанных выборок (t). При сравнении категориальных показателей применялись точный тест Фишера (f) и критерий χ^2 ($chisq$). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Исследование корреляционной зависимости проведено при помощи коэффициента Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы данные пациентов с выявленными очаговыми изменениями ГМ. Для обработки статистических данных и большей наглядности выделили следующие группы пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями ГМ в зависимости от очаговых изменений при МРТ: единичное образование полушарий ГМ ($n=4$); единичное очаговое образование ствола ГМ ($n=2$); единичное очаговое образование ствола и единичное образование полушарий ГМ ($n=2$); множественные очаговые образования полушарий ГМ ($n=7$); множественные очаговые образования ствола ГМ ($n=2$); без очаговых изменений на МРТ ГМ ($n=14$).

По данным патологоанатомического исследования, у 17 пациентов с очаговыми изменениями ГМ выделено 6 групп диагнозов:

- ВИЧ-ассоциированное заболевание отсутствует ($n=1$) – у 1 пациента с множественными очаговыми образованиями ствола ГМ;
- менингоэнцефалит ($n=5$): множественные очаговые образования полушарий ГМ – у 2 пациентов; множественные очаговые образования ствола ГМ – у 1; единичное очаговое образование полушарий ГМ – у 1; единичное очаговое образование ствола ГМ – у 1;
- туберкулезное поражение ГМ ($n=4$): единичное очаговое образование полушарий ГМ – у 2; множественные очаговые образования полушарий ГМ – у 1; единичное очаговое образование ствола ГМ – у 1;
- сочетанное поражение ($n=2$) – у 2 пациентов с множественными очаговыми образованиями полушарий ГМ;

- токсоплазмоз ГМ ($n=3$): множественные очаговые образования полушарий ГМ – у 2; единичное очаговое образование ствола и единичное образование полушарий ГМ – у 1;
- лимфома ГМ ($n=2$): единичное очаговое образование полушарий ГМ – у 1; единичное очаговое образование ствола и единичное образование полушарий ГМ – у 1.

При ретроспективном анализе клинического неврологического осмотра пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями ГМ выделены следующие неврологические синдромы: менингеальный синдром; общемозговая симптоматика; пирамидный синдром (двигательные нарушения); поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН); речевые нарушения; нарушения глотания; когнитивные нарушения; координаторные нарушения; нарушения функции тазовых органов; судорожный синдром. Наряду с наличием клинических синдромов оценивали показатели общего анализа ликвора (глюкоза, белок, цитоз).

В результате выявлено, что в группе пациентов с множественными очаговыми образованиями ГМ в сравнении с группой без изменений ГМ при МРТ достоверно чаще диагностировались пирамидный синдром ($p=0,009$), поражения ЧМН ($p=0,013$), более высокие показатели цитоза ликвора ($p=0,028$). Также выявлены достоверные различия по показателю глюкозы ликвора ($p=0,046$) между группами пациентов с единичными и множественными очаговыми образованиями ГМ на МРТ.

В группе пациентов с единичным очаговым поражением ГМ в сравнении с группой пациентов без изменений ГМ при МРТ также чаще диагностировался пирамидный синдром, однако различия недостоверны ($p=0,061$). Кроме того, в данных группах наблюдались недостоверные различия по показателю глюкозы ликвора ($p=0,088$) и цитоза ликвора ($p=0,070$).

Сравнение групп патологоанатомических диагнозов в зависимости от очаговых изменений на МРТ не показало достоверных отличий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании всего у 4 (8%) пациентов не наблюдалось изменений ГМ при нейровизуализации, что подтверждает высокую частоту МРТ-изменений у пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями ГМ. Наиболее часто МРТ показывала неокклюзионную гидроцефалию ($n=9$). Среди очаговых изменений по результатам МРТ ГМ наиболее распространенными являлись множественные очаговые образования полушарий ГМ ($n=7$), наименее распространенными – единичное очаговое образование ствола ($n=2$), единичное очаговое образование ствола и единичное образование полушарий ($n=2$), множественные очаговые образования ствола ГМ ($n=2$).

Очаговые изменения ГМ чаще диагностировались у пациентов с менингоэнцефалитом, туберкулезным и токсоплазмозным поражениями ГМ. Статистически наиболее значимыми показателями неврологического статуса и ликвора по результатам нейровизуализации явились пирамидный синдром, поражение ЧМН, цитоз и глюкоза ликвора.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Завалишина И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. и др. Хронические нейроинфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 592 с. [Zavalishina I.A., Spirina N.N., Boyko A.N. et al. Chronic neuroinfections. M.: GEOTAR-Media, 2017; 592 p. (in Russ.)].
2. Евзельман М.А. и др. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (3): 89–93 [Evzel'man M.A. et al. Neurological disorders associated with HIV-infection. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015; 115 (3): 89–93 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151153189-93
3. Bowen L.N., Smith B., Reich D. et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12 (11): 662–74. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.149
4. Arendt G., Hahn K., Husstedt I.W. et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*. 2017; 264 (8): 1715–27. DOI: 10.1007/s00415-017-8503-2
5. Дроздов А.А., Черемисин В.М., Камышанская И.Г. и др. Данные рутинной магнитно-резонансной томографии головного мозга как основание для назначения теста на ВИЧ-инфекцию. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018; 13 (2): 136–51 [Drozov A.A., Cheremisin V.M., Kamishanskaya I.G. et al. Conventional brain magnetic resonance imaging data as an indicator to perform HIV testing. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2018; 13 (2): 136–51 (in Russ.)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.202

6. Азовцева О.В., Асадуллаев М.Р., Архипов Г.С. и др. Каскад медицинской помощи ВИЧ – положительным больным. Вестник Новгородского государственного университета. 2018; 6: 12–9 [Azovtseva O.V., Asadullaev M.R., Arkhipov G.S. et al. HIV treatment cascade. *Vestnik NovSU. Medical Sciences*. 2018; 6: 12–9 (in Russ.)].

7. Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В. и др. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 3: 60–6 [Trofimova T.N., Bakulina E.G., Rassokhin V.V., Azovtseva O.V., Belyakov N.A. Radiation semiotics of brain lesions in HIV-infection with regard to immune status and antiretroviral therapy. *Pacific Medical Journal*. 2019; 3: 60–6 (in Russ.)]. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.60-66

CLINICAL AND RADIOLOGICAL COMPARISONS OF PATIENTS WITH HIV-RELATED BRAIN DISEASES

A. Kaplitsky

Branch, Military Medical Commission, Primary Healthcare Unit Twenty Three, Federal Penitentiary Service of Russia, Krasnodar

Magnetic resonance imaging (MRI) changes were retrospectively analyzed in 48 patients with HIV-related brain diseases. Neuroimaging revealed no changes only in 8% of the examinees. The clinical data of patients with HIV-related brain diseases (neurological syndromes, cerebrospinal fluid (CSF) cytosis, CSF protein, and CSF glucose) were statistically analyzed depending on MRI changes. Significant differences in the incidence of pyramidal syndrome, cranial nerve lesions (CNL), and the value of cerebrospinal fluid cytosis were found between the patient group with multiple focal lesions on MRI and that without the lesions. There were also significant differences in CSF glucose levels between the patient group with single focal lesions on MRI and that with multiple focal lesions on MRI; with a lower significance in the group with no changes on MRI and in that with a single focal lesions on MRI, differences were observed in the following indicators: pyramidal syndrome and the values of CSF glucose and CSF cytosis.

Key words: neurology, infectious diseases, HIV, toxoplasmosis, lymphoma, magnetic resonance imaging.

For citation: Kaplitsky A. Clinical and radiological comparisons of patients with HIV-related brain diseases. *Vrach*. 2021; 32 (9): 80–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-17>



**MKK
2021**

**III Московский
Конгресс Кардиологов**

Москва, ул. Покровка, 47,
Цифровое деловое пространство

**18-19
ноября
2021**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас на III Московский конгресс кардиологов, который состоится 18-19 ноября 2021 года на площадке Цифровое деловое пространство (г. Москва, ул. Покровка, 47).
В работе конгресса примут участие ведущие мировые эксперты в области клинической, фундаментальной кардиологии и смежных дисциплин (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета
Васильева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Организаторы
Департамент здравоохранения города Москвы
(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом ДЗМ»)
Центр Атеротромбоза ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ
Университетская клиника кардиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Патронат
Российское кардиологическое общество
Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Выставочная экспозиция
Дистрибьюторы лекарственных средств, медицинского оборудования, изделий медицинского назначения, лечебного питания и др.
Онлайн-трансляция конгресса с возможностью обратной связи. Подробная информация на сайте: www.cardiomoscow.ru

Время проведения: 18 и 19 ноября 2021 г. с 9:00 до 18:00

Место проведения
Цифровое деловое пространство, ул. Покровка, 47
Вход на мероприятие свободный

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты и другое
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-18>

Скрининговое обследование пациентов старших возрастных групп на приеме у врача общей практики

А.В. Алехина^{1, 2},

М.В. Силютин¹, кандидат медицинских наук,

А.В. Чернов¹, доктор медицинских наук, доцент,

С.Г. Тестова¹,

М.М. Романова¹, кандидат медицинских наук

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

²Семилукская районная больница им. А.В. Гончарова,

Воронежская область, Семилуки

E-mail: alechinaannaalex@gmail.com

Использование цифровых технологий в процессе модернизации социальной поддержки граждан пожилого возраста способствует раннему выявлению заболеваний, продлению периода их жизненной активности и увеличению продолжительности жизни. К таким технологиям относится мобильное приложение ICOPE Handbook App, разработанное ВОЗ, которое помогает в первичном скрининге пожилых пациентов с целью раннего выявления заболеваний.

Ключевые слова: гериатрия, мобильное приложение, цифровые технологии в здравоохранении, пожилые пациенты, первичное звено здравоохранения, депрессия, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Алехина А.В., Силютин М.В., Чернов А.В. и др. Скрининговое обследование пациентов старших возрастных групп на приеме у врача общей практики. *Врач.* 2021; 32 (9): 83–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-18>

Проблема «заката» жизни всегда привлекала внимание философов, поэтов, врачей и простых людей. Что может способствовать долголетию, а что сокращает срок жизни — вопросы, которые и сегодня волнуют исследователей.

Часто в череде житейских и материальных проблем люди начинают негативно относиться к пожилым, видя в них препятствие для собственного благополучия и забывая, что многим им обязаны и что скоро окажутся на их месте.

В древние времена пожилые люди редко умирали естественной смертью. Если в человеческом сообществе не хватало ресурсов для содержания тех, кто из-за физической немощи перестал быть полноценным кормильцем, то на детей возлагалась обязанность убивать старых и больных родителей. Чаще всего данный обычай практиковали воинственные племена, которым для существования были нужны только сильные и молодые

люди. Отсюда нетерпение к слабым и неспособным противостоять врагу, защитить своих близких, отомстить за причиненные обиды. Кочевники также забирали жизни стариков, которые не могли следовать за быстро перемещающимся племенем с места на место. Общины, существовавшие за счет охоты, убивали родственников, которые не могли принять участие в охоте. Однако главной причиной было то, что в условиях первобытного строя люди прилагали огромные усилия, чтобы прокормить себя. Поэтому среди них не было места тем, кто из-за физической слабости и немощи утратил способность добывать пищу. С развитием цивилизации отношение к пожилым людям менялось.

Сегодня с развитием здравоохранения и повышением качества жизни в большинстве развитых стран наблюдается постарение населения, вследствие чего развитие геронтологии и гериатрии как науки представляется необходимым и актуальным этапом в становлении современного общества.

Геронтология изучает влияние условий жизни на процессы старения людей и разрабатывает мероприятия, направленные на устранение негативного воздействия факторов окружающей среды с целью продления активной и полноценной жизни человека. В настоящее время данное научное направление активно развивается в нашей стране, в частности, Воронежская область участвует в программе развития таких направлений, как геронтология и гериатрия [1]. Для врачей первичной медицинской помощи геронтология представляет особый интерес, поскольку им в основном приходится иметь дело с пожилыми пациентами.

Большинство методов обследования пожилых людей достаточно трудоемки. Например, комплексная гериатрическая оценка (КГО), основанная на опросниках и шкалах, является важной, но трудозатратой и долгой процедурой [2]. В то же время наблюдается низкий уровень знаний врачей различных специальностей в области современных гериатрических взглядов, фактически отсутствует гериатрический подход к пациенту в системе здравоохранения [3]. Врачи находятся в вакууме из-за отсутствия хорошо выстроенной системы сквозного геронтологического образования. Электронные технологии мониторинга здоровья пожилых людей внедряются слабо [4].

С развитием цифровых технологий стало доступно раннее выявление различных нарушений. Современному человеку уже невозможно представить свою жизнь без различных гаджетов, поэтому внедрение мобильных приложений может помочь в более раннем выявлении заболеваний и диагностике, экономия времени врача и пациента. Это особенно актуально для врачей первичного звена, которые имеют большую нагрузку и не всегда успевают тщательно обследовать пациента во время приема.

Для врача, в том числе и врача общей практики, важной целью комплексной оценки состояния здоро-

вья является выявление различных симптомов и признаков, позволяющих поставить диагноз и выявить то или иное заболевание на ранней стадии — от этого зависит как прогноз, так и продолжительность и качество жизни пациента. Особенно это актуально для пожилых пациентов.

В последние годы наметилась положительная тенденция в развитии гериатрической медицины. В частности, приняты новые «Порядки оказания медицинской помощи по профилю “гериатрия”», отражающие новые подходы к оказанию данного вида помощи. В то же время потребности общества и системы здравоохранения опережают знания медицинских работников в области геронтологии и гериатрии [5].

Многие исследователи организации геронтологической помощи отмечают, что важно разработать инструментарий для выявления синдрома старческой астении и других гериатрических синдромов, а также обучить врачей правилам использования опросников и шкал в гериатрии, проведению КГО [6]. Эксперты ВОЗ отмечают, что необходима система непрерывного медицинского образования в области гериатрии, которая бы интегрировала современный опыт телемедицинских технологий, электронного обучения и обеспечивала формирование гериатрического подхода в здравоохранении [7].

В качестве интерактивной помощи специалистам, работающим с пожилыми пациентами, ВОЗ разработала мобильное приложение WHO ICOPE Handbook App — цифровое приложение, которое направляет сотрудников

здравоохранения в процессе скрининга пожилых людей и помогает оценить их физическое и психическое здоровье, а также необходимость в услугах здравоохранения, социального и индивидуального ухода (см. рисунок).

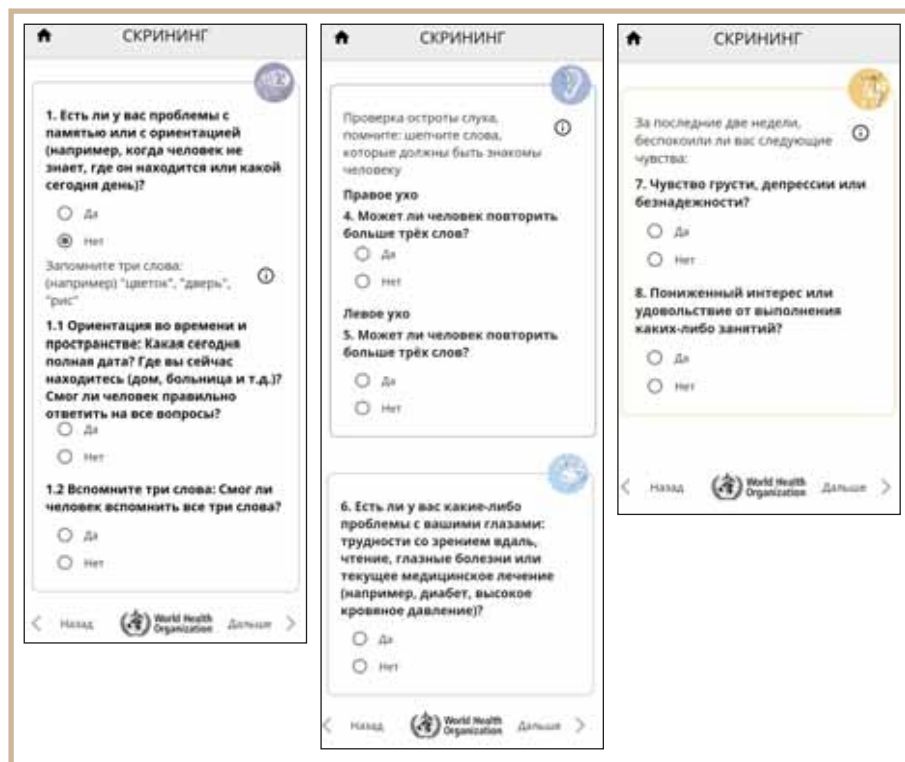
Научно обоснованный подход, разработанный ВОЗ и реализуемый в приложении ICOPE, помогает системам здравоохранения поддерживать здоровое старение путем разработки и внедрения ориентированной на человека и скоординированной модели ухода. ICOPE фокусируется на раннем вмешательстве в приоритетные состояния здоровья, связанные со снижением физических и умственных способностей пожилых людей, включая ограниченную подвижность, недоедание, нарушение зрения и слуха, снижение когнитивных функций и депрессивные расстройства.

Скрининг, выполненный с помощью мобильного приложения ICOPE, поможет врачам первичного звена в более быстрой диагностике заболеваний; также приложение позволяет распечатать необходимые рекомендации для пациентов. Для пациентов, умеющих работать с современными гаджетами, или для их родственников можно высылать рекомендации на электронную почту.

Скрининг с помощью инновационного приложения значительно сокращает время и энергию, затрачиваемые на обследование пациентов, и в то же время позволяет не упустить важные функциональные нарушения у пожилых пациентов. Врачи первичного звена, которые нагружены заполнением документации, приемом пациентов, в том числе экстренных, смогут провести быстрое (скрининговое) обследование пожилых пациентов и ничего не пропустить, сэкономив время, ведь не нужно заполнять «лишние» бумаги. В нашем случае слово «быстрый» не означает неполный, а наоборот, детальный, но менее трудоемкий и энергоемкий осмотр.

Следует добавить, что такое заболевание как депрессия у пожилых людей выявляется очень редко. Пациенты не говорят о снижении своего настроения и о различных мыслях, посещающих их, а врачи не акцентируют на этом внимание. В приложении ICOPE вопросы подобраны таким образом, чтобы во время скрининга можно было заподозрить депрессию или склонность к ней и быстро принять соответствующие меры.

Таким образом, скрининг функциональных возможностей у пациентов старших возрастных групп является актуальной проблемой первичной медико-санитарной помощи. КГО и цифровые технологии, такие как приложение WHO ICOPE Handbook



Примеры вопросов из мобильного приложения WHO ICOPE Handbook App
Examples of questions from the WHO ICOPE Handbook App

(специальное тестирование пациентов с последующей интерпретацией результатов), помогут врачам в этом процессе. С помощью таких разработок можно выявлять функциональные нарушения у пожилых людей еще на ранней стадии.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Силутина М.В., Саурина О.С., Есауленко И.Э. и др. Состояние геронтологии и гериатрической службы в Воронежской области: от истории развития к перспективам. *Успехи геронтологии*. 2018; 31 (6): 864–9 [Silyutina M.V., Saurina O.S., Esaulenko I.E. et al. Gerontology and geriatric service in Voronezh region: from the origin into the future. *Uspexhi gerontologii*. 2018; 31 (6): 864–9 (in Russ.)].
2. Пономарева И.П., Процаев К.И., Ильницкий А.Н. Особенности паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста с точки зрения современной концепции гериатрии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2017; 1: 21–5 [Ponomareva I.P., Frashchayev K.I., Ilnitski A.N. Features of palliative care to persons elderly and senile age from the point of view of modern concept of geriatrics. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2017; 1: 21–5 (in Russ.)].
3. Люцко В.В. Посещаемость врачей общей практики (семейных врачей) в Российской Федерации за период 2007–2016 гг. *Справочник врача общей практики*. 2019; 1: 50–60 [Lyutsko V. General practitioner (family physician) attendance in the Russian Federation for the period 2007–2016. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2019; 1: 50–60 (in Russ.)].
4. World report on ageing and health 2015. URL: <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
5. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение. Профессиональный врачебный подход. Национальное руководство. М., 2014; с. 90–5 [Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V. et al. Starenie. Professional'nyi vrachebnyi podkhod. *Natsional'noe rukovodstvo*. M., 2014; s. 90–5 (in Russ.)].
6. Ткачева О.Н. Методические рекомендации для пожилых. М., 2017 [Tkacheva O.N. Metodicheskie rekomendatsii dlya pozhilykh. M., 2017 (in Russ.)].
7. Алехина А.В., Силутина М.В., Тестова С.Г. и др. Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии в России и мире. *Современная наука: актуальные вопросы теории и практики. Серия естественные и технические науки*. 2020; 5: 157 [Alyokhina A., Silyutina M., Chernov A. et al. Topical issues of gerontology and geriatrics development in Russia and the world. *Sovremennaya nauka: aktual'nye voprosy teorii i praktiki. Seriya estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2020; 5: 157 (in Russ.)].

SCREENING EXAMINATION OF PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS AT A GENERAL PRACTITIONER'S APPOINTMENT

A. Alekhina^{1,2}; M. Silyutina¹, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor A. Chernov¹, MD; S. Testova¹; M. Romanova¹, Candidate of Medical Sciences

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

²A.V. Goncharov Semiluki District Hospital, Semiluki, Voronezh Region

The article presents an analytical and scientific-methodological review devoted to a new stage of development of gerontology and geriatrics in Russia; substantiates the relevance of creating a system of geriatric care as an important component of state policy in the field of improving the quality of life of older citizens; substantiates the use of digital technologies in the process of modernizing social support for older citizens in order to early detect diseases, prolong the period of their life activity and increase life expectancy; the need to change the approach to the examination of older citizens is shown; the relevance of functional ability screening in patients over 65 years of age is considered; the primary screening model is tested using an innovative mobile application developed by who.

Key words: geriatrics, mobile app, digital technologies in healthcare, elderly patients, primary health care, depression, cognitive disorders.

For citation: Alekhina A., Silyutina M., Chernov A. et al. Screening examination of patients of older age groups at a general practitioner's appointment. *Vrach*. 2021; 32 (9): 83–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-18>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-19>

Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

О.Н. Белоусова¹, доктор медицинских наук, доцент,
О.А. Осипова¹, доктор медицинских наук, доцент,
М.В. Чупаха¹,
Е.А. Воронина^{2,3}, кандидат медицинских наук,
А.Н. Ильницкий^{1,4}, доктор медицинских наук, профессор,
Е.И. Коршун⁴, кандидат медицинских наук
¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет
²Министерство социальной защиты населения Кузбасса, Кемерово
³Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва
⁴Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России, Москва
E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

Проведено комплексное клинико-организационное гериатрическое исследование; методом сплошного отбора выделены 3 группы пациентов в возрасте от 45 до 74 лет, дифференцированные по возрасту и наличию инвалидности. В результате исследования выявлено, что когнитивный домен вносит максимальный вклад (25,4%) в сохранность индивидуальной жизнеспособности. Кроме того, когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности формируется на фоне недостаточно коррегируемой артериальной гипертензии и атерогенных изменений в сыворотке крови.

Ключевые слова: неврология, кардиология, артериальная гипертензия, когнитивный домен, дислипидемия, пожилой возраст, индивидуальная жизнеспособность.

Для цитирования: Белоусова О.Н., Осипова О.А., Чупаха М.В. и др. Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Врач*. 2021; 32 (9): <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-19>

В Российской Федерации лидирующие позиции в структуре смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания, течение которых значительно ухудшается на фоне когнитивного дефицита. Когнитивные (познавательные) функции (КФ) — наиболее сложные функции головного мозга, отвечающие за процесс познания мира и взаимодействие с ним. КФ включают в себя следующие компоненты: гнозис (восприятие информации); внимание (обработка и анализ информации); память (запоминание и хранение информации); праксис (целенаправленная двигательная активность); речь (обмен информацией); интеллект

[16]. Нейрохимические основы КФ на сегодняшний день мало изучены, но имеют большое практическое значение для фармакологической коррекции когнитивных расстройств (КР) [6, 17].

Важную роль в развитии и прогрессировании КР играет артериальная гипертензия (АГ) [7]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что неконтролируемая АГ является достоверным, сильным и независимым фактором риска (ФР) развития КР, в том числе тяжелых (деменция) [8, 13, 14].

Так, I. Skoog и соавт. [18], на основе 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет пришли к выводу, что АД ($\geq 180/100$ мм рт. ст.) достоверно коррелирует с риском развития деменции [10, 11]. При этом повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КР на 7–16% [12]. Сходные результаты получены в исследовании О.В. Ереминой, в котором у 147 пациентов (средний возраст – $63,2 \pm 10,8$ года) с АГ были проанализированы КФ в сопоставлении со стадией АГ и другими клиническими характеристиками [2]. Показано, что распространенность легких КР составляет 68%, умеренных – 16,3% и тяжелых – 4,8%. ФР развития более выраженных КР были пожилой возраст пациентов, II и III стадия АГ, наличие сопутствующей дислипидемии.

Согласно данным статистики, дислипидемия – фактор прогрессирования ИБС, которая является ведущей причиной смертности в мире [1]. Благодаря развитию в последние десятилетия новых методов лечения летальность от ИБС и гипертонической болезни (ГБ) в целом снижается, однако среди лиц старше 60 лет она остается ведущей причиной смерти [9]. У людей старше 65 лет с ИБС связаны 75% всех смертей, из них 20% – пациенты старческого возраста и долгожители. Данная проблема остается актуальной, так как из-за общего старения населения ожидается увеличение числа пожилых пациентов с ИБС и ГБ [1, 19]. У людей пожилого возраста с учетом сопутствующей патологии, меньшей приверженности терапии, длительности течения заболевания, ИБС протекает тяжелее и чаще ведет к смертельному исходу, причем у пациентов данной категории каждые 5 лет жизни показатель смертности увеличивается в 2,0–2,5 раза [3].

Некорректируемая АГ и ИБС являются патологиями сердечно-сосудистой системы, связанными со значительной заболеваемостью и смертностью [9, 15]. Когнитивное ухудшение состояния влияет на самоконтроль пациентов, снижая их приверженность терапии, тем самым уменьшается их способность вносить изменения в образ жизни, могут пропускаться визиты в медицинские учреждения. Когнитивная оценка в кардиореабилитации как мера исхода имеет потенциал для улучшения клинической, функциональной и поведенческой областей, а также помогает уменьшить пробелы в качестве оказываемой медицинской помощи.

Цель исследования – оценить когнитивный домен и провести факторный анализ вклада общесоматического статуса в снижение индивидуальной жизнеспособности у пациентов пожилого возраста с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-организационное гериатрическое исследование, которое осуществлялось на базе поликлиники Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») и Филиала №1 (Госпиталь) Федерального государственного бюджетного учреждения лечебно-реабилитационного клинического центра Минобороны России.

Методом сплошного отбора пациентов в возрасте от 45 до 74 лет были выделены 3 группы, дифференцированные по возрасту и наличию инвалидности:

- 1-я группа – пациенты среднего возраста (45–59 лет; $n=520$);
- 2-я группа – пациенты пожилого возраста без инвалидности (60–74 года; $n=261$);
- 3-я группа – пациенты пожилого возраста с инвалидностью II–III группы (60–74 года; $n=236$); критерии включения – пожилой возраст, инвалидность II–III группы, компенсированные соматические патологии.

Критерии исключения – декомпенсированные соматические патологии, онкологические заболевания, обострение хронических заболеваний.

При проведении скрининга остаточных резервов мы ориентировались на выявление когнитивного статуса. Когнитивный домен исследовался с помощью опросника «Мини-исследования умственного состояния» (MMSE). В последние годы в повседневной клинической практике широкое применение нашла Монреальская когнитивная шкала (MoCa-тест), которая содержит упрощенный вариант теста связи цифр и букв, тест литеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки, номинативной функции речи и др. Методика относительно проста, занимает не более 10–15 мин и высокочувствительна для выявления как сосудистых когнитивных нарушений, так и расстройств высших мозговых функций вследствие нейродегенеративного процесса.

Выбор именно этих шкал обусловлен данными литературы, в которой указывается на их валидность, чувствительность и надежность, а также практической целесообразностью, легкостью применения и последующей интерпретации. Применение данного набора тестов и шкал для изучения индивидуальной жизнеспособности осуществлено в соответствии с методическими рекомендациями «Специализированный

гериатрический осмотр» под редакцией профессора А.Н. Ильницкого [4, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что когнитивный домен вносит максимальный вклад в сохранность индивидуальной жизнеспособности и составляет 25,4%.

При оценке когнитивного домена нами выявлено, что по данным теста MMSE у пациентов пожилого возраста показатели когнитивных способностей ниже, чем у пациентов среднего возраста, что соответствует общегериатрическим закономерностям, однако разница показателей недостоверна и составляет суммарно $28,5 \pm 0,3$ балла у пациентов среднего возраста и $27,7 \pm 0,3$ балла у пациентов пожилого возраста без инвалидности.

Следует отметить, что у пациентов пожилого возраста со II–III группой инвалидности показатели когнитивных способностей достоверно ниже, чем у пациентов пожилого возраста без инвалидности, средний показатель – $24,5 \pm 0,2$ балла (см. рисунок).

В ходе исследования установлено, что когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности формируется на фоне недостаточно корригируемой АГ (величина факторной нагрузки для пациентов пожилого возраста без инвалидности составила 0,780, для пациентов пожилого возраста со II–III группой инвалидности – 0,873) и атерогенных изменений в сыворотке крови (величина факторной нагрузки для пациентов пожилого возраста без инвалидности составила 0,644, для пациентов пожилого возраста со II–III группой инвалидности – 0,656) (см. таблицу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что ожидаемая продолжительность жизни в мире продолжает расти, что приводит к увеличению числа пожилых людей, вследствие этого частота выявления деменции и других КР также имеет тенденцию к увеличению.

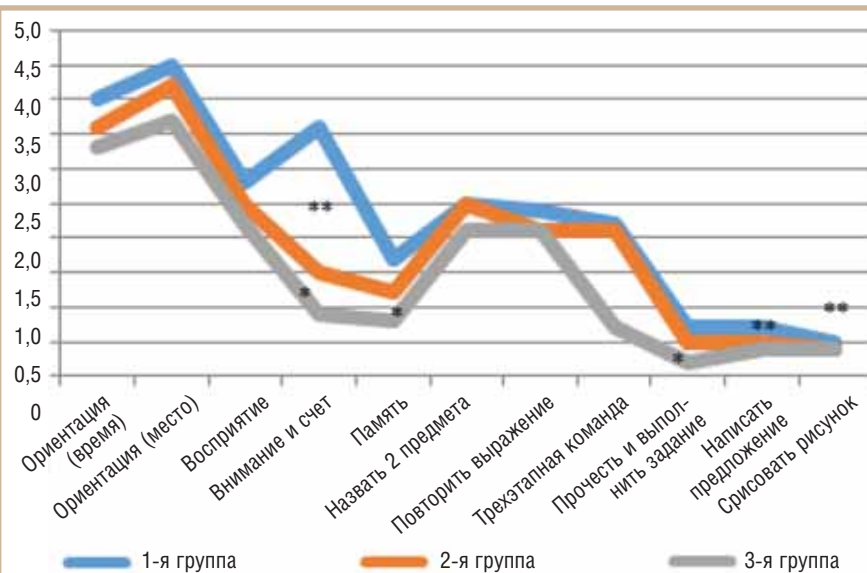
Многие исследования показали, что АГ является ФР и увеличивает частоту КР, что подтверждает наше исследование. Эпидемиологические данные показывают, что АГ входит в тройку хронических заболеваний

у пожилых пациентов и способствует как заболеваемости, так и их смертности.

АГ является основным ФР повреждения органов-мишеней, включая мозг. Повреждение сосудов головного мозга является одним из последствий гипертонии. Снижение КФ может указывать на наличие поражения целевого органа в мозге, одной из форм которого могут быть поражения белого вещества. Повреждение, вызванное АГ, также может включать изменения в цереброваскулярной структуре и функциях, которые, в свою очередь, могут вызывать невропатологические нарушения, ответственные за когнитивный дефицит, такие как микроинфаркты, тихие инфаркты головного мозга и атрофия головного мозга. Клинические проявления сниженной КФ могут проявляться в виде трудностей в обучении, недостатка внимания, нарушения походки и депрессии.

Факторный анализ вклада общесоматического статуса в снижение индивидуальной жизнеспособности
Factor analysis of the contribution of the general somatic status to the decline in individual viability

Фактор	Пожилыи возраст без инвалидности		Пожилыи возраст со II–III группой инвалидности	
	величина факторной нагрузки (F)	статистическая достоверность	величина факторной нагрузки (F)	статистическая достоверность
Некоррегируемая АГ	0,780	p=0,01	0,873	p=0,01
Дислипидемия	0,644	p=0,03	0,656	p=0,02



Оценка когнитивного домена.

Примечание. * – p<0,05 между показателями среднего и пожилого возраста без инвалидности;

** – p<0,05 между показателями пожилого возраста без инвалидности и пожилого возраста со II–III группой инвалидности

Assessment of the cognitive domain.

Note. * p<0.05 between middle and elderly age without disability; ** p<0.05 between elderly age without disability and elderly age with disability group II–III

В нашем исследовании четко прослеживается, что когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности формируется на фоне недостаточно корригируемой АГ.

* * *

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

- Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2014; 5: 30–6 [Vakhnina N.V. Cognitive impairments and their treatment in patients with arterial hypertension. *Medical Council*. 2014; 5: 30–6 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-5-30-37
- Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией. Дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007; с. 150 [Eremina O.V. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Diss. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2007; p. 150 (in Russ.)].
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005; с. 36 [Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive Disorders in Old and Old Age: A Methodological Guide for Physicians. M., 2005; p. 36 (in Russ.)].
- Ильницкий А.Н., Позднякова Н.М., Процаев К.И. и др. Гериатрический подход в современном здравоохранении. *Главврач*. 2016; 10: 35–41 [Il'nitskiy A.N., Pozdnyakova N.M., Proshchaev K.I. et al. Geriatric approach in modern health care. *Chief physician*. 2016; 10: 35–41 (in Russ.)].
- Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Оленская Т.Л. и др. Раннее выявление и профилактика деменции у граждан пожилого возраста в практике учреждений социальной защиты. Методические рекомендации. Белгород, 2017; с. 41 [Il'nitskiy A.N., Proshchaev K.I., Olen'skaya T.L. et al. Early detection and prevention of dementia in elderly citizens in the practice of social protection institutions. Methodical recommendations. Belgorod, 2017; p. 41 (in Russ.)].
- Королева М.В., Ильницкий А.Н., Кудашкина Е.В. и др. Комплексная когнитивная реабилитация пожилых пациентов с метаболическим синдромом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 4: 139–55 [Koroleva M.V., Il'nitskiy A.N., Kudashkina E.V. et al. Complex cognitive rehabilitation of elderly patient with metabolic syndrome. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2019; 4: 139–55 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10086
- Национальный институт старения. Высокое кровяное давление связано с когнитивным снижением [Natsional'nyi institut stareniya. Vysokoe krovyanoe davlenie svyazano s kognitivnym snizheniem (in Russ.)]. URL: <https://www.nia.nih.gov/news/high-blood-pressure-linked-cognitive-decline>
- Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (4): 70–6 [Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017; 9 (4): 70–6 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76

- Alagiakrishnan K., Mah D., Gyenes G. Cardiac rehabilitation and its effects on cognition in patients with coronary artery disease and heart failure. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2018; 16 (9): 645–52. DOI: 10.1080/14779072.2018.1510318
- Anton S.D., Woods A.J., Ashizawa T. et al. Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults. *Ageing Res Rev*. 2015; 24: 304–27. DOI: 10.1016/j.arr.2015.09.005
- Aronow W.S. Hypertension and cognitive impairment. *Ann Transl Med*. 2017; 5 (12): 259. DOI: 10.21037/atm.2017.03.99
- Forsund L.H., Grov E.K., Helvik A.S. et al. The experience of lived space in persons with dementia: a systematic meta-synthesis. *BMC Geriatr*. 2018; 18 (1): 33. DOI: 10.1186/s12877-018-0728-0
- Fujiwara T., Hosid S., Kanegae H. et al. Excessive blood pressure variability is associated with memory impairment in very elderly patients. *J Clin Hypertens*. 2018; 20 (4): 637–44. DOI: 10.1111/jch.13231
- Kennelly S.P., Lawlor B.A., Kenny R.A. Blood pressure and dementia – a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2 (4): 241–60. DOI: 10.1177/1756285609103483
- Komori T., Eguchi K., Saito T. et al. Increased blood pressure is associated with mild cognitive impairment in patients with heart failure. *Am J Hypertens*. 2016; 29 (2): 194–201. DOI: 10.1093/ajh/hpv086
- Prince M.J. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia [Internet]. 2015. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
- Shenkin S.D., Harrison J.K., Wilkinson T. et al. Systematic reviews: guidance relevant for studies of older people. *Age Ageing*. 2017; 46 (5): 722–8. DOI: 10.1093/ageing/afx105
- Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347: 1141–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90608-x
- Skoog I. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *Biomed Pharmacother*. 1997; 51 (9): 367–75.

THE COGNITIVE DOMAIN OF INDIVIDUAL VIABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSION

Associate Professor **O. Belousova**¹, MD; Associate Professor **O. Osipova**¹, MD; **M. Chupakha**¹; **E. Voronina**^{2,3}, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Il'nitskiy**⁴, MD; **E. Korshun**⁴, Candidate of Medical Sciences
¹Belgorod State National Research University
²Kuzbass Ministry of Social Protection of the Population, Kemerovo
³Gerontology Research Medical Center, Moscow
⁴Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

A comprehensive clinical and organizational geriatric study was performed; continuous selection of patients aged 45 to 74 years was used to identify 3 groups differentiated by age and disability. The study revealed that the cognitive domain made the maximum (25.4%) contribution to the preservation of individual viability. In addition, the cognitive domain of individual viability was formed in the presence of insufficiently corrected hypertension and atherogenic changes of blood serum.

Key words: neurology, cardiology, hypertension, cognitive domain, dyslipidemia, elderly age, individual viability.

For citation: Belousova O.N., Osipova O.A., Chupakha M.V. The cognitive domain of individual viability in elderly patients with hypertension. *Vrach*. 2021; 32 (9): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-19>

Об авторах/About the authors: Osipova O.A. ORCID: 0000-0002-7321-6529; Il'nitskiy A.N. ORCID: 0000-0002-1090-4850

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17-19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС-ЭКСПО»

18+ Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: 000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST
групп

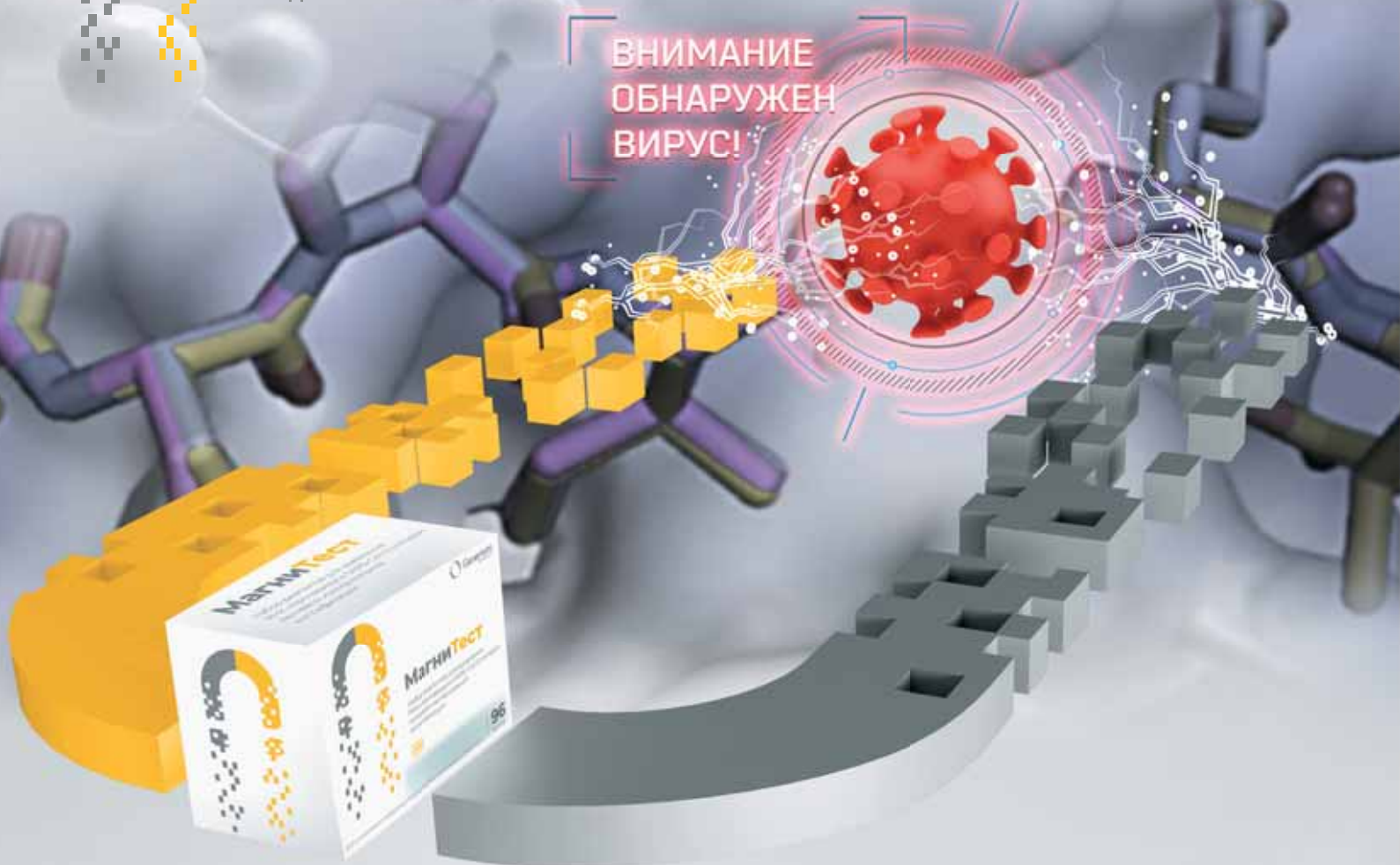
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



МагниТест

Набор реагентов для качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом LAMP¹

ВНИМАНИЕ
ОБНАРУЖЕН
ВИРУС!



МЕТОД LAMP

Проведение реакции при постоянной температуре 60-65 °С, совмещение с обратной транскрипцией благодаря использованию фермента Bst-полимеразы

Способствуют сокращению времени анализа²

МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ

Лизирование вируса и осаждение РНК на магнитных частицах³

Может способствовать снижению количества ложноотрицательных результатов³

1. LAMP - Loop mediated isothermal amplification (англ. - петлевая изотермическая амплификация. 2. Augustine, R.; Hasan, A.; Das, S.; Ahmed, R.; Mori, Y.; Notomi, T.; Kevadiya, B.D.; Thakor, A.S. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): A Rapid, Sensitive, Specific, and Cost-Effective Point-of-Care Test for Coronaviruses in the Context of COVID-19 Pandemic. *Biology* 2020, 9, 182. <https://doi.org/10.3390/biology9080182> (Августин, Р.; Хасан, А.; Дас, С.; Ахмед, Р.; Мори, Ю.; Нотоми, Т.; Кевадия, Б.Д.; Такор А. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP): быстрый, чувствительный, специфический и экономичный тест для лечения коронавирусов в контексте пандемии COVID-19. *Биология* 2020, 9, 182.) 3. Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «МагниТест» по ТУ 21.20.23-096-26329720-2020 4. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63. PMID: 10871386; PMCID: PMC102748. (Нотоми Т, Окаяма Х, Масубучи Х, Йонекава Т, Ватанабе К, Амино Н, Хэйз Т. Петлевая изотермическая амплификация ДНК. *Нуклеик Эйсид Ресерч.* 2000 15 июня; 28 (12): E63.)

Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению.

АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, п. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273.

РУ №РЗН 2021/14279 от 12 мая 2021 года

