

# ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 4

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Клинические варианты поражения периферической нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах
- Соматоформные расстройства в кардиологической практике
- Постковидный синдром в практике терапевта
- Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах
- Мальформация Арнольда–Киари: этиология, патогенез, диагностика и хирургическое лечение
- Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике
- Трудности компьютерной томографии в диагностике COVID-19
- Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности

апрель

2022

том 33



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ  
ДОМ  
«РУССКИЙ ВРАЧ»

[www.vrachjournal.ru](http://www.vrachjournal.ru)  
[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)



**ПАРАФАРМ**

# ФЕМО-КЛИМ

**НАТУРАЛЬНОЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО  
ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ**

- ❖ Облегчает проявления климакса, в том числе сокращает частоту и силу приливов;
- ❖ способствует возмещению дефицита эстрогенов и тестостерона;
- ❖ способствует снижению повышенной утомляемости у женщин в менопаузе;
- ❖ стабилизирует психоэмоциональное состояние;
- ❖ снижает риск быстрого набора веса, характерный для менопаузы.



## ПОЛУЧИ БЕСПЛАТНО

образец «Фемо-Клима» и дайджест посвященных ему научных работ, отправив заявку по Viber, WhatsApp +7 (902) 354 4137 или по электронной почте [pos@osteomed.su](mailto:pos@osteomed.su)

### Состав:

- ❖ β-аланин – 170 мг;
- ❖ гомогенат трутневый адсорбированный (НОВА органик комплекс) – 100 мг;
- ❖ глицин – 90 мг;
- ❖ трава клевера красного – 25 мг;
- ❖ корни солодки голой – 25 мг;
- ❖ листья шалфея лекарственного – 25 мг;
- ❖ пиридоксина гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) – 0,2 мг.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Редакционная коллегия и совет

### Исполняющий обязанности Главного редактора

**Делягин 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, заведующая кафедрой фтизиатрии и 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

**Виклуев 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

**Дедов Дмитрий Васильевич**, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры Мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф: ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, 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

**Королькова 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 протезтики 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**, академик 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

### Acting 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 Phthysiology 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 Phthysiology, 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

**Dedov Dmitry Vasilievich**, MD, Associate Professor, Tver State Medical University of Ministry of Health of Russia, Professor of Emergency Medicine Department; Regional Clinical Cardiology Dispensary, Tver, 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

**Ilitskiy 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

**Rekhtina 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 Vilyory 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**, Academician 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

### Актуальная тема

- В.В. Оганов, С.А. Мамыкина, О.Е. Зиновьева и др.  
**Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах** 5

- А.Г. Еремеев  
**Соматоформные расстройства в кардиологической практике** 10

### Лекция

- В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Е.М. Скворцова и др.  
**Постковидный синдром в практике терапевта** 19

- А.Н. Волобуев, П.И. Романчук, Н.П. Романчук и др.  
**Доброчастивная забывчивость и деменция в старших возрастных группах** 29

- А.В. Яриков, М.В. Остапюк, И.А. Лобанов и др.  
**Мальформация Арнольда-Киари: этиология, патогенез, диагностика и хирургическое лечение** 33

- К.И. Григорьев, Т.Г. Плахута, А.Л. Соловьева и др.  
**Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике** 43

### Проблема

- В.В. Рязанов, В.П. Куценко, С.К. Садыкова и др.  
**Особенности проведения компьютерной томографии в диагностике COVID-19** 53

### Фармакология

- В.Н. Ларина, Д.Г. Карпенко  
**Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности** 56

- М.М. Хабибулина, М.Д. Шамилов  
**Влияние препарата Фемо-Клим на психовегетативный статус, кардиалгию у женщин с метаболически здоровым ожирением и эстрогенодефицитом в пременопаузе** 64

### Из практики

- И.Б. Зуева, Д.С. Медведев, С.Б. Мальцев и др.  
**Влияние магнитотерапии на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациентов пожилого и старческого возраста** 68

- М.Н. Белокопытова, И.Н. Долгова, В.А. Батулин и др.  
**Диагностика когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом типа 2** 74

- Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова и др.  
**Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прекоцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена ABCB1** 79

- Д.В. Дедов  
**Новая коронавирусная инфекция: селен, селеносодержащие препараты, профилактика осложнений** 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 14.01.28 – Гастроэнтерология, 3.1.18. – Внутренние болезни, 3.1.20. – Кардиология, 3.1.4. – Акушерство и гинекология, 3.1.19. – Эндокринология, 3.1.21. – Педиатрия, 3.1.22. – Инфекционные болезни, 3.1.23. – Дерматовенерология, 3.1.24. – Неврология, 3.1.7. – Стоматология, 3.1.29. – Пульмонология, 3.1.31. – Геронтология и гериатрия, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.33. – 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 28.04.2022  
Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м<sup>2</sup>  
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

### Topical Subject

V. Oganov, S. Mamykina, O. Zinovyeva et al.

#### Clinical variants of lesions

#### of the nervous system

#### in ANCA-associated vasculitis

5

A. Ereemeev

#### Somatoform disorders in cardiac practice

10

### Lecture

V. Skvortsov, A. Tumarenko, E. Skvortsova et al.

#### Postcovid syndrome in the practice

#### of a therapist

19

A. Volobuev, P. Romanchuk, N. Romanchuk et al.

#### Benign forgetfulness and dementia

#### in old age groups

29

A. Yarikov, M. Ostapyuk, I. Lobanov et al.

#### Arnold-Chiari malformation:

#### etiology, pathogenesis, diagnosis,

#### and surgical treatment

33

K. Grigoryev, T. Plahuta, A. Solovieva et al.

#### Hemophilia: the role of national drugs

#### for substitution therapy in pediatric

#### medical practice

43

### Problem

V. Ryazanov, V. Kutsenko, S. Sadykova et al.

#### Features of computed tomography

#### in diagnostics COVID-19

53

### Pharmacology

V. Larina, D. Karpenko

#### The metabolic and cytoprotective orientation

#### of meldonium in multimorbidity

56

M. Khabibulina, M. Shamilov

#### Effect of Femo-Klim on psycho-autonomic status,

#### episodes of cardialgia in premenopausal women

#### with metabolically healthy obesity

#### and estrogen deficiency

64

### From Practice

I. Zueva, D. Medvedev, S. Maltsev et al.

#### Impact of magnetic therapy on cognitive

#### functions and emotional background

#### in elderly and senile patients

68

M. Belokopytova, I. Dolgova, V. Baturin et al.

#### Diagnosis of cognitive impairment in patients

#### with chronic cerebrovascular disease

#### and type 2 diabetes mellitus

74

T. Pikuza, R. Chilova, E. Sokova et al.

#### Risk for folate-dependent congenital

#### malformations upon preconception

#### exposure to medicines:

#### the impact of *ABCB1* gene polymorphism

79

D. Dedov

#### Novel coronavirus infection:

#### selenium, selenium-containing drugs,

#### prevention of complications

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 14.01.28 – Gastroenterology, 3.1.18. – Internal medicine, 3.1.20. – Cardiology, 3.1.4. – Obstetrics and gynecology, 3.1.19. – Endocrinology, 3.1.21. – Pediatrics, 3.1.22. – Infectious diseases, 3.1.23. – Skin and venereal diseases, 3.1.24. – Neurology, 3.1.7. – Stomatology, 3.1.29. – Pulmonology, 3.1.31. – Gerontology and geriatrics, 3.3.6. – Pharmacology, clinical pharmacology, 3.1.33. – 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 28.04.2022

Format, 60x90/8. Coated paper, 80 g/m<sup>2</sup>

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](mailto:redvrach@rusvrach.ru)

[podpiska@rusvrach.ru](mailto: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](http://www.vrachjournal.ru)

[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### Publisher and Editorial Office address for correspondence:

14, Marshal Kozhedub St., Moscow 109559

Podpisniye izdaniya index: П3011

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>

## Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах

**В.В. Оганов<sup>1</sup>,**  
**С.А. Мамыкина<sup>1</sup>,**  
**О.Е. Зиновьева<sup>1</sup>,** доктор медицинских наук, профессор,  
**Л.А. Стрижаков<sup>1,2</sup>,** доктор медицинских наук, профессор,  
**П.И. Новиков<sup>1</sup>,** кандидат медицинских наук,  
**С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>,** доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва  
**E-mail:** strizhakov76@mail.ru

*Системные васкулиты (СВ) – группа заболеваний, объединенная наличием воспаления сосудистой стенки. Неврологические проявления могут возникать в дебюте СВ или на стадии полиорганного поражения. Диагностика поражений центральной и периферической нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах основана на данных неврологического осмотра и результатах лабораторных и инструментальных методов исследования.*

**Ключевые слова:** неврология, ревматология, системные васкулиты, АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, множественная мононейропатия, дистальная симметричная полинейропатия.

**Для цитирования:** Оганов В.В., Мамыкина С.А., Зиновьева О.Е. и др. Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Врач.* 2022; 33 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>

Системные васкулиты (СВ) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, главным морфологическим субстратом которых является повреждение эндотелия сосудов, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений. На сегодняшний день накоплен большой опыт по изучению васкулитов, включая диагностику и лечение разных нозологических форм [1].

Ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулиты (ААВ) – группа достаточно редких аутоиммунных системных заболеваний, для которых характерно преимущественное поражение легких, почек, дыхательной системы и периферических нервов [2]. Среди всех СВ заболевания данной группы являются наиболее распространенными. К патоморфологическим характеристикам ААВ относятся

воспаления и повреждения кровеносных сосудов малого и среднего калибра, связанные с циркулирующими в плазме крови АНЦА, которые направлены против специфических белков в гранулах цитоплазмы нейтрофилов и лизосомальных белков в моноцитах. Метод непрямого иммунофлуоресцентного анализа в настоящее время используется в большинстве лабораторий в качестве скринингового теста на ААВ.

В соответствии с модифицированной классификацией СВ (2012) в группу ААВ входят:

- гранулематоз с полиангиитом (ГПА);
- микроскопический полиангиит (МПА);
- эозинофильный ГПА (ЭГПА) [3].

Уровень заболеваемости ГПА, МПА и ЭГПА в Европе составляет 2,1–14,4; 2,4–10,1 и 0,5–3,7 случая на 1 млн населения соответственно, а распространенность ААВ – 46–184 случая на 1 млн населения. В России, как и в странах Европы, ГПА встречается значительно чаще, чем МПА и ЭГПА, в то время как в Японии, наоборот, выше распространенность МПА. Спектр клинических проявлений ААВ достаточно широк и variabelен – от кожной сыпи до генерализованного полиорганного поражения [1].

### СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ

У пациентов с ААВ часто наблюдается развитие дисфункции вегетативной (автономной) нервной системы, регулирующей уровень функциональной активности организма. Для оценки степени выраженности автономной дисфункции используются комбинированная шкала вегетативных симптомов (The composite autonomic symptom scale 31 – COMPASS-31) и Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVASv3). По результатам исследования Р. Моог и соавт., у пациентов с ААВ в 3,5 раза чаще развивались вазомоторные и тазовые автономные нарушения по сравнению с контрольной группой, однако не выявлена разница в частоте развития кардиоваскулярных, гастроинтестинальных, папилломоторных и судомоторных симптомов. Кроме того отсутствовала корреляция между выраженностью автономной нейропатии и длительностью заболевания, а также числом вовлеченных в патологический процесс систем организма. Частота возникновения автономных нарушений одинакова у пациентов с активным ААВ и у больных, находящихся в ремиссии, с признаками поражения нервной системы и без таковых [2, 4].

### ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИТОМ (ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА)

ГПА (гранулематоз Вегенера) – системное воспалительное заболевание, затрагивающее верхние и нижние дыхательные пути, а также почки. Для данного СВ характерно некротическое гранулематозное поражение сосудов малого калибра [5]. В Европе распространен-

ность ГПА в популяции составляет 5 случаев на 100 тыс. населения [6].

У 1/3 пациентов с ГПА развивается поражение периферической нервной системы (ПНС), которое проявляется как множественной мононейропатией, так и сенсорно-моторной полинейропатией.

Частота поражений центральной нервной системы (ЦНС) при ГПА, по данным разных авторов, варьирует от 6 до 54% случаев [1, 7]. К наиболее частым проявлениям относятся острые нарушения мозгового кровообращения, пахименингит и пангипопитуитаризм [8].

Как правило, у пациентов с ГПА в поражение ЦНС вовлекаются следующие структуры: гипофиз, мозговые оболочки и сосудистая сеть головного мозга. Клинически поражение может проявляться головной болью, менингеальным синдромом, эпилептическими приступами, церебральным артериальным или венозным тромбозом, поражением спинного мозга с развитием поперечного миелита [8].

Поражение гипофиза при ГПА – редкое явление, которое отмечается у 1,3% пациентов [9]. Поражаются как передний, так и задний гипофиз, что в некоторых случаях приводит к развитию пангипопитуитаризма с последующим развитием клинической картины гипотиреоза, гипокортицизма и гипогонадизма различной степени выраженности, вплоть до коматозного состояния. Гипофизит, связанный с ГПА, может привести к частичной или тотальной дисфункции гипофиза. Пациенты изначально жалуются на неспецифические симптомы (головная боль, общая слабость и утомляемость) [6]. При более выраженном поражении гипофиза развиваются специфические эндокринопатии, самой частой из которых является несахарный диабет [7]. Патогенетический механизм данного процесса предполагает гранулематозное поражение гипофиза [10].

#### МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

В 1923 г. немецкий патолог Фридрих Вовиль описал двух пациентов с атипичным вариантом васкулита, характеризующегося наличием гломерулонефрита и негранулематозного воспаления сосудов малого калибра. Впоследствии данный вариант узелкового периартериита был признан новой формой заболевания и назван МПА [11]. МПА чаще диагностируется у пациентов старшего возраста и проявляется более тяжелыми формами поражения почек, чем при ГПА [12]. Поражение ПНС при МПА встречается чаще, чем поражение ЦНС (в 20–58% и 17–30% случаев соответственно) [11, 13]. Васкулит-ассоциированное поражение ПНС сопровождается вовлечением как моторных, так и сенсорных волокон нервов конечностей и в большинстве случаев проявляется множественной мононейропатией и дистальной симметричной полинейропатией, реже ипсилатеральной и билатеральной плексопатией, краниальной нейропатией. Варианты поражения ЦНС включают инфаркты головного мозга, пахименингит [14]. Морфологической

особенностью МПА является отсутствие гранулематозного воспаления, которое часто встречается при ГПА и ЭГПА [12].

Поражения периферических нервов при ААВ необходимо дифференцировать с наследственными и приобретенными метаболическими нейропатиями, развивающимися у пациентов с системным амилоидозом и гипотиреозом.

#### ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ ЧЕРДЖА–СТРОСС)

ЭГПА (ранее – синдром Черджа–Стресс [СЧС]) представляет собой мультисистемный процесс, сочетающий длительное течение бронхиальной астмы, дебютирующей во взрослом возрасте, поражение верхних дыхательных путей и эозинофилию в периферической крови [5]. Впервые заболевание описано в 1951 г. американскими патологоанатомами Джейкобом Черджем и Лотте Стресс, которые отметили, что оно является формой диссеминированного некротического васкулита с внесосудистыми гранулемами, встречающимися исключительно у пациентов с бронхиальной астмой и тканевой эозинофилией. В 2012 г. Американское общество ревматологов приняло новую номенклатуру в классификации васкулитов, в которой для обозначения СЧС использовали термин ЭГПА [8, 15]. Заболеваемость ЭГПА составляет от 0,5 до 6,8 случая на 1 млн взрослого населения в год. ЭГПА чаще встречается у лиц в возрасте от 40 до 60 лет [15, 16].

Отличительной особенностью ЭГПА от иных ААВ является стадийность течения:

- 1-я стадия – продромальная – продолжается в среднем 28 мес, но в некоторых случаях может длиться годами. Для этой стадии характерны аллергические проявления: ринит, полипоз, бронхиальная астма, рецидивирующая лихорадка;
- 2-я стадия может персистировать или рецидивировать в течение нескольких лет. В этой стадии отмечается эозинофилия периферической крови и тканей. К особенностям данного периода относятся возможность регресса бронхиальной астмы [1, 13];
- 3-я стадия наблюдается в среднем через 3 года после начала 1-й стадии и представляет собой развернутый этап заболевания, во время которого происходит развитие жизнеугрожающего генерализованного васкулита, а также полинейропатии.

Варианты поражения ПНС при ЭГПА представлены множественной мононейропатией, либо асимметричной дистальной полинейропатией. В исследовании R. André и соавт. у пациентов с ЭГПА (n=88) выявлены следующие поражения: лицевого нерва – у 38%, глазодвигательного – у 17%, тройничного – у 10%, преддверно-улиткового – у 3%, языкоглоточного – у 3%, блуждающего – у 3%. Проявления миелита отмечены у 1% обследованных [17].

Поражение ПНС при СВ может быть одним из многих симптомов или стать первым признаком заболевания. В целом варианты поражения ПНС при ААВ многообразны и представлены сенсорной, моторной или смешанной полинейропатией. Повреждение периферических нервов наблюдается при всех ААВ, при этом чаще у пациентов с ЭГПА (в 60–70% случаев), несколько реже при МПА (в 20–50%) и ГПА (в 15–50%) [18].

В настоящее время поражение ПНС при ААВ рассматривается как следствие аутоиммунной реакции на образование антител к цитоплазме нейтрофилов и последующей ишемии *vasa nervorum* с дегенерацией аксонов, клинически проявляющейся множественной мононейропатией и асимметричной полинейропатией. Чаще поражаются малоберцовые, большеберцовые, локтевые и срединные нервы, то есть длинные нервы конечностей [19].

К типичным клиническим проявлениям поражения ПНС относится острое начало с ощущением жжения, покалывания и (или) болезненных парестезий, онемения, слабости в конечностях, развитием «свисающей» стопы или запястья. На ранних стадиях заболевания преимущественно страдают «тонкие» слабомиелинизированные волокна нервов конечностей, проводящие болевую и температурную чувствительность, с последующим вовлечением более толстых миелинизированных двигательных волокон, а также волокон, проводящих глубокую чувствительность. Распространение сенсорных нарушений, как правило, имеет картину множественной мононейропатии, однако в некоторых случаях отмечается дистальная симметричная полинейропатия, которая при прогрессировании и отсутствии терапии проявляется нейропатической болью. В случае множественной мононейропатии по мере прогрессирования заболевания картина приобретает черты сенсорно-моторной полинейропатии. В данном случае для дифференциальной диагностики информативна стимуляционная электромиография. Диагноз поражения ПНС при ААВ основывается на клинической оценке и может быть подтвержден нейрофизиологическими методами, которые позволяют объективизировать первично аксональный характер поражения с вторичным вовлечением миелиновой оболочки, а также выявлять субклиническую стадию периферической нейропатии [20].

В отличие от ПНС поражение ЦНС при ААВ встречается намного реже (у 5–15% пациентов) и относится к прогностически неблагоприятным симптомам [21]. Рассматриваются следующие механизмы повреждения ЦНС при ААВ:

- воспаление и (или) повышение проницаемости сосудов головного мозга малого и среднего калибра из-за развития СВ;
- гранулематозная инфильтрация или компрессия со стороны смежных структур;
- гранулематозные поражения, развивающиеся *de novo* в ЦНС.

Патогенетические механизмы различаются в зависимости от конкретных структур ЦНС. Например, поражения твердой мозговой оболочки или гипофиза в основном связаны с гранулематозным воспалением, при этом патология паренхимы головного и спинного мозга опосредована васкулитом и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Также в зависимости от развития локального или диффузного воспалительного процесса возможны ишемические, геморрагические или гранулематозные повреждения вещества головного и (или) спинного мозга, в том числе с имитацией клинической картины объемного образования [6, 22]. Поражения ЦНС при системных ААВ развиваются, как правило, на поздних сроках заболевания [15].

Клиническая картина поражения ЦНС также проявляется психоэмоциональными и нейрокогнитивными нарушениями, эпилептическими приступами, парезами и нарушениями сознания, которые могут иметь как транзиторный, так и персистирующий характер [23]. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов с ААВ достигает 30%. В случаях ААВ характер когнитивных нарушений в основном затрагивает абстрактное мышление, внимание, невербальную память и свидетельствует о нейродинамическом характере когнитивных расстройств [24].

Развитие ишемического инсульта у пациентов с ААВ обычно обусловлено поражением белого вещества головного мозга вследствие вовлечения глубоких перфорирующих сосудов. При нейровизуализации (магнитно-резонансная томография [МРТ] головы) на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивные очаги поражения отмечаются в перивентрикулярных, подкорковых областях, среднем мозге и варолиевом мосту.

Ишемические инсульты, вызванные ААВ, обычно устойчивы к антитромбоцитарной терапии и склонны к рецидивам без лечения основного заболевания [3, 25]. Лечение первичного васкулита ЦНС в случае ААВ нестандартизировано, что связано с малым числом проспективных и рандомизированных исследований. Тактика ведения пациентов основана на экспертных заключениях, опирающихся на клинические рекомендации по лечению СВ. Согласно данным R. André и соавт., геморрагический инсульт при ААВ развивается реже чем ишемический, что характерно для популяции в целом [17].

Патология эндотелия является характерной особенностью ААВ и, вероятно, вызвана взаимодействием активированных АНЦА-нейтрофилов и эндотелиальных клеток с последующим развитием гиперкоагуляции и тромботических осложнений.

В 2021 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором проанализированы базы данных Ovid MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library с момента их создания по май 2020 г., которые свидетельству-

ют об увеличении риска развития венозных тромбозов (63,4%) и тромбоэмболий (26,3%) у пациентов с ААВ [25].

Согласно результатам, полученным Р. Hansgiviĵiti и соавт., у больных ААВ отмечено значительное увеличение риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый коронарный синдром, стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей [25]. По данным исследования по изучению поражения сердечно-сосудистой системы у больных СВ в Клинике им. Е.М. Тареева (Москва), частота атеросклероза у пациентов с ААВ составила 54–57%, частота сердечно-сосудистых осложнений – 14,5–22,3% [26].

Поражения спинного мозга при ААВ достаточно редки. Существуют три возможных механизма, лежащих в основе поражения вещества спинного мозга:

- некротическое воспаление сосудов;
- сдавление мозговыми оболочками, утолщенными вследствие воспаления;
- образование первичных гранулем.

Клинические синдромы поражения спинного мозга включают гипертрофический пахименингит и компрессионную миелопатию. При клинических проявлениях очагового поражения вещества головного или спинного мозга во всех случаях показано проведение МРТ с целью уточнения локализации, распространенности и характера патологического процесса.

Диагностика поражения ЦНС при ААВ основана на данных неврологического осмотра и результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведение люмбальной пункции с последующим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) показано всем пациентам с подозрением на ААВ с целью исключения инфекционной или паранеопластической природы заболевания. У большинства пациентов с ААВ в ЦСЖ выявляется легкий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов, повышение уровня белка и нормальный уровень глюкозы.

Морфологическое, иммуногистохимическое исследование – «золотой стандарт» диагностики васкулита мелких сосудов. Образцы тканей могут быть получены путем биопсии из пораженных органов, чаще всего почки или кожи. Биопсия легких и слизистой полости носа выполняется редко в связи с большим количеством ложноотрицательных результатов. Возможно проведение биопсии твердой мозговой оболочки, паренхимы головного мозга. По результатам исследования биопсийного материала описаны 2 типа патологических изменений:

- некротический васкулит с поражением сосудов малого и среднего калибра;
- гранулематоз с воспалительной клеточной инфильтрацией (моноциты, плазматические клетки, эозинофилы и полиморфноядерные лейкоциты).

Однако отрицательный результат патоморфологического исследования биоптата ткани не исключает диагноз ААВ из-за возможного локального или сегментарного характера поражения [27].

В литературе представлены описания гипертрофического пахименингита с интракраниальными и спинальными проявлениями в дебюте ААВ, подтвержденного при МРТ, исследовании биоптата мозговых оболочек и (или) вещества головного и спинного мозга [10]. Данные о поражениях ЦНС и показатели смертности при ААВ не предполагают прямой корреляции, однако не вызывает сомнений, что вовлечение ЦНС в патологический процесс является неблагоприятным прогностическим признаком при долгосрочном наблюдении пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологические симптомы могут развиваться как в дебюте СВ, так и на стадии полиорганного поражения. Не существует специфического лечения неврологических проявлений ААВ, патогенетическая терапия должна быть направлена на снижение активности основного заболевания [11, 22]. Важен междисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей на протяжении всего процесса наблюдения пациентов. Появление неврологической симптоматики наряду с поражением других органов позволяет констатировать системный характер процесса, провести дополнительную инструментальную, серологическую диагностику васкулита и после подтверждения диагноза начать патогенетическую терапию.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

### Литература

1. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3 (3): 122–33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043
2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (4): 713–32. DOI: 10.1016/j.berh.2007.01.004
3. Новиков П.И., Моисеев С.В. Рекомендации Британского ревматологического общества / Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (5): 97–104.
4. Moog P., Eren O., Witt M. et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Auton Res.* 2016; 26 (4): 279–85. DOI: 10.1007/s10286-016-0364-8
5. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (9): 837–44. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.005
6. Choi H.A., Lee M.J., Chung C.S. Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol.* 2017; 264 (4): 724–32. DOI: 10.1007/s00415-017-8416-0
7. Grygiel-Górniak B., Limphaibool N., Perkowski K. et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* 2018; 130 (7): 581–96. DOI: 10.1080/00325481.2018.1503920
8. Fragoulis G.E., Lionaki S., Venetsanopoulou A. et al. Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (3): 737–47. DOI: 10.1007/s10067-017-3835-y
9. Lutalo P.M., D’Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48–49 :94–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028

10. Morozumi S., Koike H., Tomita M. et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70 (5): 340–8. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182172290

11. Chung S.A., Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36 (3): 545–58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003

12. Karras A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 459–64. DOI: 10.1055/s-0038-1673387

13. Nakamoto K., Saraya T., Ogawa Y. et al. Comparison of findings on thoracic computed tomography with the severity and duration of bronchial asthma in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018; 139: 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.003

14. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2013; 33 (1): 70–4.

15. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (2): 210. DOI: 10.1186/ar3797

16. Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–73. DOI: 10.1111/all.12088

17. André R., Cottin V., Saraux J.L. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (9): 963–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.007

18. Lepse N., Abdulahad W.H., Kallenberg C.G. et al. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2011; 11 (2): 77–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.002

19. Nishi R., Koike H., Ohyama K. et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): 1726–37. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009309

20. Koike H., Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17 (5): 683–5. DOI: 10.1007/s10157-012-0767-3

21. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031

22. Takeuchi H., Kawasaki T., Shigematsu K. et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36 (4): 913–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3546-4

23. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (4): 573–8. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.006

24. Radice A., Bianchi L., Sinico R.A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (4): 487–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.008

25. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhya K.P. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (7): 2843–53. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8

26. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е. А. и др. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические механизмы, значение факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Тер арх.* 2014; 86 (12): 35–42.

27. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д. и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (1): 44–50.

## References

1. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3 (3): 122–33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043

2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (4): 713–32. DOI: 10.1016/j.berh.2007.01.004

3. Novikov P.I., Moiseev S.V. British Rheumatological Society/British Association of Rheumatology guidelines for the treatment of ANCA-associated vasculitis in adults. *Clinical pharmacology and therapy.* 2014; 23 (5): 97–104 (in Russ.).

4. Moog P., Eren O., Witt M. et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Auton Res.* 2016; 26 (4): 279–85. DOI: 10.1007/s10286-016-0364-8

5. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (9): 837–44. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.005

6. Choi H.A., Lee M.J., Chung C.S. Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol.* 2017; 264 (4): 724–32. DOI: 10.1007/s00415-017-8416-0

7. Grygiel-Górniak B., Limphaibool N., Perkowska K. et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* 2018; 130 (7): 581–96. DOI: 10.1080/00325481.2018.1503920

8. Fragoulis G.E., Lionaki S., Venetsanopoulou A. et al. Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (3): 737–47. DOI: 10.1007/s10067-017-3835-y

9. Lutalo P.M., D’Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48–49 :94–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028

10. Morozumi S., Koike H., Tomita M. et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70 (5): 340–8. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182172290

11. Chung S.A., Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36 (3): 545–58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003

12. Karras A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 459–64. DOI: 10.1055/s-0038-1673387

13. Nakamoto K., Saraya T., Ogawa Y. et al. Comparison of findings on thoracic computed tomography with the severity and duration of bronchial asthma in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018; 139: 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.003

14. Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. Modern nomenclature of systemic vasculitis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2013; 33 (1): 70–4 (in Russ.).

15. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (2): 210. DOI: 10.1186/ar3797

16. Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–73. DOI: 10.1111/all.12088

17. André R., Cottin V., Saraux J.L. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (9): 963–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.007

18. Lepse N., Abdulahad W.H., Kallenberg C.G. et al. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2011; 11 (2): 77–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.002

19. Nishi R., Koike H., Ohyama K. et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): 1726–37. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009309

20. Koike H., Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17 (5): 683–5. DOI: 10.1007/s10157-012-0767-3

21. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031

22. Takeuchi H., Kawasaki T., Shigematsu K. et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36 (4): 913–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3546-4

23. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (4): 573–8. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.006

24. Radice A., Bianchi L., Sinico R.A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (4): 487–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.008

25. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhya K.P. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (7): 2843–53. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8

26. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А. et al. Cardiac involvement in systemic vasculitides: Pathogenetic mechanisms, the importance of risk factors for cardiovascular events, and diagnosis. *Тер Арх.* 2014; 86 (12): 35–42 (in Russ.).

27. Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D. et al. ANCA-associated vasculitides: classification, diagnosis, assessment of activity and treatment. *Clinical pharmacology and therapy.* 2014; 23 (1): 44–50 (in Russ.).

## CLINICAL VARIANTS OF LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

**V. Oganov<sup>1</sup>, S. Mamykina<sup>1</sup>, Professor O. Zinovyeva<sup>1</sup>, MD; Professor L. Strizhakov<sup>1,2</sup>, MD; P. Novikov<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Moiseev<sup>1,2</sup>, MD**  
<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russia  
<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

*Systemic vasculitis (SV) is a group of diseases united by the presence of inflammation of the vascular wall. Neurological manifestations may occur at the onset of SV or at the stage of multiple organ damage. Diagnosis of central and peripheral nervous system lesions in ANCA-associated vasculitis is based on neurological examination data and the results of laboratory and instrumental research methods.*

**Key words:** *neurology, rheumatology, systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, Wegener’s granulomatosis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg–Strauss, multiple mononeuropathy, distal symmetrical polyneuropathy.*

**For citation:** *Oganov V., Mamykina S., Zinovyeva O. et al. Clinical variants of lesions of the nervous system in ANCA-associated vasculitis. Vrach. 2022; 33 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>*

**Об авторах/About the authors:** *Oganov V.V. ORCID: 0000-0003-1164-5667; Mamykina S.A. ORCID: 0000-0003-0461-964; Zinovyeva O.E. ORCID: 0000-0001-5937-9463; Strizhakov L.A. ORCID: 0000-0002-2291-6453; Novikov P.I. ORCID: 0000-0003-0148-5655; Moiseev S.V. ORCID: 0000-0002-7232-4640*

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-02>

## Соматоформные расстройства в кардиологической практике

**А.Г. Еремеев**, кандидат медицинских наук  
Краевая клиническая больница №2, Хабаровск  
**E-mail:** shuryatik@mail.ru

*В статье рассматриваются клинические и психодинамические аспекты соматоформного расстройства сердечно-сосудистой системы. Проанализирована роль биологических, психологических и социальных предпосылок при манифестации заболевания. Особое внимание уделено значению аффекта тревоги и депрессии как когнитивных факторов, модулирующих течение соматоформного расстройства. Представлены варианты коррекции рассматриваемой патологии.*

**Ключевые слова:** кардиология, психиатрия, соматоформное расстройство, сердечно-сосудистая система, тревога, депрессия, психосоматическое балансирование.

**Для цитирования:** Еремеев А.Г. Соматоформные расстройства в кардиологической практике. Врач. 2022; 33 (4): 10–18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-02>

Соматоформные расстройства (СР) представляют собой группу гетерогенных заболеваний (F45 по МКБ-10), в основе которых лежит констелляция 2 патоклинических феноменов – нарушения в сфере эмоций и разнообразные телесные симптомы [1]. Обязательным при этом является факт функционального происхождения соматических симптомов, что инструментально подтверждается отсутствием структурных изменений в тех внутренних органах, которые клинически ассоциируются с тягостными телесными ощущениями [2].

Врачи многих специальностей сталкиваются с пациентами, у которых наблюдается своего рода реципрокность между предъявляемыми жалобами и вероятностью выявления органической патологии. Тем не менее в большинстве случаев курацией больных с СР занимаются специалисты неврологического, кардиологического или психотерапевтического профиля. Распространенность данной патологии высока. Так, по данным А.Б. Смулевича [3], не менее чем у 50% пациентов амбулаторно-поликлинического звена поводом для обращения за медицинской помощью являются симптомы СР. Наблюдаются гендерные различия – у женщин СР встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин [4].

По понятным причинам особое значение для пациентов имеют телесные ощущения, связанные с работой сердца. Во-первых, сердце воспринимается как жизненно важный орган, поэтому в ситуациях двойственности его «ненормальная» работа будет трактоваться

пациентом как угрожающая. Во-вторых, работу сердца можно мониторировать вне врачебного учреждения посредством субъективных ощущений или объективно – путем измерения пульса, АД – что способствует закреплению руминативного мышления (мысленное «застревание» на негативной стороне события) и формированию obsessions (непроизвольные навязчивые мысли). «Витальная» настороженность пациентов относительно работы собственного сердца приводит к высокой обращаемости к кардиологам первичного звена. При этом по данным наблюдений [5] у каждого 3-го больного поводом для обращения служат проявления СР сердечно-сосудистой системы (F45.30 по МКБ-10) – изолированные или в коморбидности с соматической кардиальной патологией (например, гипертонической болезнью [ГБ] или ИБС) [6].

Поскольку в преморбидности СР лежит невротический конфликт, такие пациенты отличаются низкой психологической толерантностью к телесным симптомам за счет сенситивности и непереносимости амбивалентных ситуаций. При сочетании с инструментально документированной кардиальной патологией, функциональный соматический симптомокомплекс может стать частью сложного патопластического процесса, когда оба заболевания начинают усиливать проявления друг друга [7, 8]. Вне правильной интерпретации симптомов СР действия клинициста могут привести к феномену ятрогении, что на медико-социальном уровне повлечет за собой так называемый «врачебный шопинг», госпитализм, неоправданные инвазивные вмешательства. Поэтому СР требует оперативной и корректной диагностики, как и любая органическая патология внутренних органов.

Цель настоящего обзора – проанализировать становления СР с холистических позиций, оценить клиническую значимость его кардиальных проявлений, рассмотреть варианты лечения.

### ХОЛИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

Приблизиться к пониманию психосоматической природы СР позволяет интегративный (биопсихосоциальный) подход [9]. Биопсихосоциальная модель рассматривает личность как субъект, особенности взаимодействия с социумом которого основаны на индивидуальной истории жизни. Внутри этой модели возникновение болезни есть результат взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов.

Рассмотрим влияние данных факторов подробнее. По мнению А.А. Табидзе [10], биологическая предрасположенность к невротическому заболеванию передается по наследству от одного из родителей, имеющего акцентуацию личности, или является следствием филогенеза рода, когда противоречия родителей порождают иррациональные установки будущей матери по отно-

шению к собственной беременности. Внутриутробное эмоциональное травмирование ребенка (а в психике плода остаются стойкие «следы» отношения, мыслей и настроения его матери к беременности) способствует тому, что он окажется сенситивным к стрессу всю дальнейшую жизнь за счет бессознательных рестриктивных установок, препятствующих самоактуализации [11]. На биохимическом уровне генетическая предрасположенность реализуется в виде нарушения (особенностей) нейромедиаторного обмена в ткани головного мозга [12]. Известным примером природной психической ранимости являются особенности психотипа у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

К психологическим факторам, повышающим риск манифестации СР в онтогенезе, относятся ключевые события детства, формирующие характер. При наличии генетической предрасположенности структура процесса воспитания имеет ключевое значение, ослабляя или усиливая врожденные девиации психики. Выработанные в детстве бессознательные стратегии регуляции эмоций определяют то, как человек будет преодолевать трудности социальной жизни. Стратегии регуляции эмоций делятся на 2 категории – адаптивные и дезадаптивные. У пациентов с СР наблюдается преобладание дезадаптивных стратегий [13] (самообвинение, руминация, катастрофизация и обвинение других), что дисгармонизирует жизнь, способствуя фрустрации и (или) конфликтогенности.

Характер воздействия социальных факторов на душевное здоровье индивида имеет важнейшее значение. Жизнь в современной макросреде порождает установки на обладание, потребление и переживание. На личностном уровне это приводит к индивидуализму, перегрузкам в профессиональной сфере, девальвации семейных ценностей, на межличностном – к неконгруэнтному поведению, «размыванию» нравственных ориентиров, обесцениванию опыта и значимости старшего поколения. Представляется, что для лиц молодого и зрелого возраста текущая социально-экономическая парадигма – фактор риска дестабилизации психологического здоровья. У субъектов старших возрастных групп эмоциональное здоровье зависит главным образом от гармонии отношений в микросоциальной среде [14–16].

Несмотря на взаимозависимость всех представленных факторов, наибольшее значение для манифестации СР имеют генетические и психологические причины, поскольку согласно одному из фундаментальных правил биомедицины, «чем ближе причина психической патологии к началу жизни, тем раньше оно дебютирует в онтогенезе и тяжелее будет протекать».

Безотносительно к возрасту в основе эмоциональных расстройств лежит наличие «конflikта побуждений», вытесняемого из сознания: рациональное удовлетворение побуждения в актуальном аспекте жизни

блокируется дивергентным побуждением, выработанного внутренней цензурой. У лиц молодого возраста в силу объективной низкоранговости невротические расстройства чаще всего возникают из-за нарциссических противоречий – ожидания эмоционально незрелого субъекта сталкиваются с объективными трудностями взрослой жизни. В зрелом возрасте – периоде семейной и профессиональной реализации – нарушения аффективной сферы преимущественно основаны на социально-ролевых отличиях «Я-реального» от «Я-идеального» [17]. В преклонном и старческом возрасте фабула невротических расстройств особенно разнородна [18]. Причинами внутренних конфликтов могут быть страх смерти, вынужденная референтность (зависимость от кого-то), неадекватная трансформация психологической идентичности вследствие потери семейной или социальной ранговости, неосознаваемое отсутствие смысла жизни.

Адресат холистического здоровья – целостный человек с его уникальным внутренним миром. В этом смысле необходимо учитывать, что причинные факторы СР имеют характер крайней субъективности и индивидуальной значимости. С точки зрения индивида действия, направленные на разрешение эмоционального конфликта, не совершаются по причине того, что повлекут за собой неприемлемые последствия, например, по социальным, этическим или экзистенциальным причинам.

#### **КОНЦЕПЦИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ ПРИ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

Концепции, интерпретирующие манифестацию СР, разделяются на психогенные и соматогенные. Согласно теории психогенеза, аффективное напряжение, спровоцированное неразрешенным или субъективно непереносимым эмоциональным конфликтом, реализуется в соматической сфере. Эмоциональное напряжение, не имея выхода в желаемом поведенческом акте, конвертируется в функциональные телесные симптомы, тем самым редуцируя симптоматику аффективного регистра. Концепция соматогенеза рассматривает проявления СР как реализацию заболевания на метаболическом уровне – персистирование отрицательных эмоций провоцирует выделение гормонов стресса и синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к латентному (субклиническому) патофизиологическому процессу во внутренних органах. Другими словами, происходит трансформация невербализованных эмоций в энергию, реализуемую на метаболическом (биохимическом) уровне.

Нельзя считать оправданным использование какой-то одной из представленных теорий. Очевидно, что они дополняют друг друга, позволяя в каждом конкретном случае интерпретировать симптоматику, опираясь преимущественно на концепт психогенеза или соматогенеза.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОДИНАМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ТЕЛЕСНЫХ СИМПТОМОВ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Симптомы СР у субъектов с невропатическим типом личности (НТЛ).** Психологический портрет такого человека: повышенная личностная и ситуационная тревожность, катастрофизация мышления, склонность к руминации, повышенная чувствительность к неудаче. Подобные субъекты нередко имеют кардиальные и экстракардиальные признаки ДСТ [19]. При НТЛ клиническая реализация СР становится в какой-то степени неизбежной: на определенном этапе онтогенеза (обычно до 30–35 лет) происходит развертывание болезни чаще под влиянием внешних факторов, выступающих в качестве стрессора. В дальнейшем, по мере закрепления невротического расстройства, пусковая роль дистресса становится все менее очевидной, а эксацербация симптоматики может происходить спонтанно.

**Симптомы СР при паническом расстройстве.** Предпосылки к развитию панического расстройства закладываются в «довербальном» периоде развития ребенка, когда он часто испытывал ощущение страха и незащищенности [20]. «Паническая атака» (вегетативный криз) манифестирует у лиц с высокой «социальной планкой» при наличии конфликта между субъективно значимым побуждением и бессознательным страхом, возникающим при попытке его удовлетворить по причине собственных ригидных установок.

**Симптомы СР по типу «симптома-отдушины».** Обычно «соматизация» невроза происходит постепенно в виде интермиттирующих функциональных симптомов. Однако у части пациентов соматические симптомы возникают внезапно («лавинообразно») и как будто беспричинно. В таких случаях временной интервал между воздействием неблагоприятных факторов и собственно появлением симптоматики может занимать дни, недели и даже месяцы. Хронологическая удаленность и обусловленная этим неочевидность взаимосвязи стресса и телесных симптомов является краеугольным камнем феномена «симптома-отдушины» [21]. Конверсия невротического расстройства в «симптом-отдушину» является моментом символического переполнения эмоций и ментальной «капитуляцией» перед психотравмирующей ситуацией.

**Симптомы СР при атипичном течении тревожно-депрессивного синдрома.** Известно, что тревожно-депрессивные расстройства могут «маскироваться» под соматическую патологию [22]. Так, например, категориально существует понятие «атипичной» или «скрытой» депрессии, когда на первый в план в клинике выходит не депрессивная триада, а телесные симптомы. То же касается тревожного радикала, который может «затушевываться» соматическими симптомами. Первоначально такие пациенты ожидаемо оказываются в поле зрения врача терапевтического профиля.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СР может проявляться как в виде моносимптома, так и протекать по типу патопластического процесса с «перекрестной» симптоматикой – кардиальной и вегетативной.

*Кардиалгия* – боль за грудиной или в области сердца – самый частый симптом СР [23, 24]. Важно знать, что, не имея «трафаретных» характеристик, психогенная кардиалгия может быть любой по субъективным ощущениям. Основная врачебная задача при этом заключается в дифференциальной диагностике кардиалгии и стенокардии [23]. Сложности обычно возникают тогда, когда проявления кардиалгии соответствуют критериям атипичной стенокардии у лиц с высокой предстеновой вероятностью ИБС – пациентов преклонного или старческого возраста. В подобных случаях к наиболее важным дифференциально-диагностическим критериям невротической кардиалгии относятся следующие признаки [25]:

- персистирующий характер боли при нормальной электрокардиограмме;
- отсроченный купирующий эффект нитроглицерина («помогает через 10–15 мин»);
- облегчение боли на свежем воздухе («на улице лучше, чем дома»);
- уменьшение боли в ситуациях естественного отвлечения (например, при вербальной коммуникации);
- сочетание с синдромом гипервентиляции («дыхательный невроз»);
- положительный эффект от седативных средств.

Весомым клиническим аргументом у таких больных являются результаты коронарографии, которые подтверждают факт отсутствия гемодинамически значимых сужений в артериях сердца. Необходимо подчеркнуть, что неверная трактовка психогенной кардиалгии (гипердиагностика стенокардии), помимо повышения нагрузки на госпитальное звено медицины и увеличения риска ятрогенных осложнений, может приводить к усилению проявлений СР по принципу положительной обратной связи.

*Синусовая тахикардия (СТ) как причина ощущения сердцебиения.* Порог, с которого пациент начинает ощущать сердцебиение, может быть разным: у кого-то симптоматичным окажется учащение ритма, формально не достигающее к СТ (75–89 в минуту), у других – ощущение сердцебиения появляется при тахикардии с частотой 100–110 в минуту. Обычно нейрогенное сердцебиение служит поводом для обращения за медицинской помощью тогда, когда возникает в покое или в относительно эмоционально нейтральных ситуациях [26]. При этом важно исключить другие патологические состояния, повышающие автоматизм синусового узла, а именно – миогенную, токсическую, лекарственную или гипоксическую СТ.

Предположив нейрогенный характер сердцебиения, следует понимать его психодинамику: преломляясь через призму личности, стрессогенными воспринимаются ситуации по критерию индивидуальной значимости. В подобных случаях СТ есть одна из естественных мобилизационных реакций организма в ответ на неблагоприятное воздействие. При сохраняющемся эмоциональном напряжении СТ может охватывать большую часть периода бодрствования или, наоборот, возникать приступообразно, клинически имитируя пароксизмальную тахикардию эктопического происхождения.

*Экстрасистолическая аритмия (ЭА) как причина перебоев в работе сердца.* Клиническая значимость психогенной экстрасистолии определяется ее плохой субъективной переносимостью [27]. Сам факт симптомности экстрасистолии может указывать на имеющуюся невротизацию, в том числе скрываемую больным. Так, по меткому замечанию выдающегося отечественного кардиолога М.С. Кушаковского, «чем тяжелее воспринимаются экстрасистолы, тем меньше вероятность, что у такого больного имеется тяжелое поражение сердца» [28].

Патофизиологический субстрат для нейрогенной экстрасистолии закладывается в эмбриогенезе, когда сердце проходит через стадию перекрутки сердечной трубки [29]. Отклонение развития проводящей системы сердца на этом этапе может приводить к тому, что часть Пуркинье-подобных клеток оказывается вне ее компонентов. Топографическая близость атрио-вентрикулярного соединения с выносящим трактом правого и левого желудочков — наиболее вероятная причина, по которой данные анатомические области сердца являются местами «излюбленной» локализации желудочковых экстрасистолических фокусов [30]. Подобные аритмические очаги могут трактоваться как дистопия — остатки эмбриональной ткани необычной локализации.

Электрофизиологические свойства Пуркинье-подобных клеток хорошо известны: пониженное (менее отрицательное) значение трансмембранного потенциала (-65–75 мВ), весомый вклад в деполяризацию входящего кальциевого тока, способность к спонтанной диастолической деполяризации.

В исследованиях Л.В. Розенштрауха и соавт. показано, что внутривенное введение лабораторным животным изопроterenолом усиливает активность эктопических фокусов миокарда за счет снижения величины трансмембранного потенциала, приближая его к пороговому уровню [31]. Экстраполируя результаты данного исследования на человека, можно предположить, что гормоны стресса способствуют появлению (учащению) экстрасистолии при наличии биологической предрасположенности к ней — «спящих» аритмических фокусов с пониженным значением мембранного потенциала.

В отсутствие медицинской помощи клиническое течение ЭА в рамках СР имеет следующие закономерности [32]:

- манифестация под влиянием экзогенного фактора, воспринимаемого как стрессор;
- эпизоды спонтанной ремиссии при общей тенденции к учащению экстрасистолии по причине использования неэффективных стратегий регуляции эмоций, которые поддерживают ощущение дезадаптации в актуальной для индивида сфере;
- в динамике развития ЭА появление (или даже преобладание) спонтанных обострений;
- вероятность усугубления симптоматики за счет формирования нозогенного невротического расстройства («страх ожидания экстрасистол»).

Следует отметить, что ЭА часто встречается у субъектов с ДСТ [33]. При ДСТ девиация в сфере эмоций выражается в формировании невропатической конституции психики [19], которая, как уже было сказано, предрасполагает к дебюту СР без очевидных внешних триггеров. Таким образом, ДСТ, НТЛ и «беспричинная» экстрасистолия нередко представлены в рамках психосоматического континуума.

*Повышение АД.* Известно, что «классический» вариант течения ГБ характеризуется стойким конкордатным подъемом систолического (САД) и диастолического АД, скудностью субъективной симптоматики, пониженным эмоциональным фоном и ранним поражением органов-мишеней [34]. У пациентов с СР в аффективной сфере преобладает высокая личностная тревожность, складывающаяся из впечатлительности, мнительности и осторожности. Вероятно, поэтому клиническая картина артериальной гипертонии (АГ) у них во многом противоположна — характерно кризовое течение с «синдромом множественных жалоб» (кардиалгии, дизестезии, страх, головокружение), высокое пульсовое давление, спонтанное снижение цифр АД с периодами нормотензии, длительное отсутствие поражения органов-мишеней [35]. «Доброкачественное» течение ГБ у пациентов с СР предопределяется, во-первых, гипернозогнозией, заставляющей активно контролировать параметры АД (что способствует высокому медикаментозному комплаенсу), во-вторых, невысоким общим бременем АГ по причине кризового характера заболевания.

Согласно психосоматическому концепту, повышение АД есть клинический эквивалент «сдержанных» эмоций. У пациентов с СР бессознательная непереносимость конфликтогенной (гипертогенной) доминанты приводит к тому, что «аккумуляция» отрицательных эмоций влечет за собой лавинообразный выплеск аффекта через гипертонический криз с полиморфной клинической симптоматикой. Редукция невротических переживаний может приводить к длительной ремиссии (периоду артериальной нормотензии) с возможностью иметь так называемые «лекарственные каникулы».

**Понижение АД.** Стойкое симптоматичное снижение САД <105 мм рт. ст. квалифицируется как проявление первичной артериальной гипотонии. Отражая наличие вегетативного дисбаланса конституционального характера, симптомокомплекс чаще всего манифестирует в юношеском возрасте [36]. Для пациентов с пониженным АД в рамках СР типично сочетание следующих клинических проявлений:

- мигрирующий кардиалгический синдром;
- тенденция к СТ;
- психологический портрет в виде НТЛ;
- наличие ПМК по данным УЗИ сердца [24].

Поводом для обращения к кардиологу у таких больных зачастую является низкая толерантность к физическим нагрузкам. Вероятная причина плохой переносимости изотонических упражнений – дисфункциональная связь между АД и сердечным ритмом (недостаточный прирост АД и чрезмерная СТ).

С психодинамических позиций артериальная гипотония является парадоксальной реакцией на эмоциональное напряжение – социальная тревожность сопровождается ситуационной или персистирующей нехваткой ментальных ресурсов, необходимых для преодоления трудностей [37]. Развитие ортостатических и вазовагальных обмороков – один из вариантов течения артериальной гипотонии, заметно ухудшающий качество жизни. По мнению американского исследователя Б. Паври, вазовагальные обмороки отражают неэффективный способ совладания со стрессом – стратегия «внезапно прикинуться мертвым» [38].

Следует помнить о том, что в зрелом возрасте у пациентов, имевших исходно анамнез артериальной гипотонии, нередко развивается ГБ. Причем тревожный преморбид накладывает отпечаток на характер течения ГБ – рецидивирующие гипертонические кризы с более или менее продолжительными периодами нормотензии. При персистировании эмоционального напряжения кризы могут заметно учащаться, вплоть до «синдрома неуправляемой гемодинамики», напоминая течение АГ при феохромоцитоме.

### **НАРУШЕНИЯ АФФЕКТИВНОЙ СФЕРЫ ПРИ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

Нарушения аффективной сферы, «конкурирующие» по клинической значимости с телесными симптомами, требуют обязательной синдромальной диагностики. При СР подобное чаще встречается среди пациентов старших возрастных групп [39]. На патоклиническом уровне это выражается прогрессивным течением СР с атипичными (скрытыми) формами аберрации аффекта, мимикрией под структурное заболевание сердца, нозогенными реакциями; на медико-социальном – регоспитализациями, снижением социальной активности. Преклонный возраст является фактором риска «тяжелого» течения СР в силу прессорного воздействия на психику следующих факторов:

- социальной эксклюзии, снижающей адаптационно-компенсаторный потенциал личности;
- «нажитости» противоречий в микросоциуме;
- возрастной недужности, которая сама по себе негативно влияет на эмоциональное здоровье.

Важно знать неспецифические клинические проявления, которые демаскируют факт невротизации при СР безотносительно к возрасту и конкретным формам нарушения аффекта. К таким проявлениям относятся [40] стойкие нарушения ночного сна, гипервентиляционный синдром («невозможность вздохнуть полной грудью»), синдром «открытых форточек» («непереносимость духоты») в рамках «дыхательного поведения», коморбидность с органическими неврозами других систем, тенденция к пониженному эмоциональному фону, необъяснимая усталость.

С практических позиций необходимо уметь распознавать в клинической картине больных СР ведущий вектор невротической акцентуации – тревогу или депрессию. При очевидном преобладании когнитивной тревоги в преморбиде СР считается, что в 60–70% случаев естественная (без медицинского вмешательства) эволюция аффекта выглядит следующим образом [41]: тревожное расстройство («раздражительность») со временем трансформируется в тревожно-депрессивное («раздражительная слабость»), которое, в свою очередь, переходит в мономорфную депрессию («слабость»). Подобная хронология изменения аффективной сферы имеет важное клиническое значение, если рассматривать соматогенез с позиции феномена психосоматического балансирования [42].

Высокий уровень вегетосоматических проявлений (как эквивалент тревоги) снижает (дезактуализирует) аффективное напряжение, ассоциируясь с «легким» течением соматического заболевания; наоборот, при гомогенном характере телесной симптоматики, свойственном субъектам с гипотимией, нередко наблюдается амплификация проявлений заболевания за счет «присоединения» органической патологии. Так, депрессивное расстройство или гипотимия в рамках личности типа D являются известными факторами риска коронарного атеросклероза.

Большое значение для диагностики нарушений аффективной сферы имеют опросники [43]. При подозрении на повышенную тревожность широко используется шкала тревоги Спилберга–Ханина. Депрессивное расстройство помогает объективизировать шкала депрессии Монтоммери–Асберга. У лиц старческого возраста для повышения валидности анкетирования рекомендуется использовать опросники с бинарными ответами, например: гериатрическую шкалу тревоги (GAI-SF) и гериатрическую шкалу депрессии (GDS-15). Для оценки степени тяжести инсомнии используют опросник качества сна по Левину, Эпвортскую шкалу сонливости и др.

К косвенным дифференциально-диагностическим признакам, помогающим верифицировать характер нарушения аффективной сферы, относится время появления симптомов в течение дня [41] – обострение телесной симптоматики в вечернее и (или) ночное время суток свойственно высокому уровню тревожности.

### ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

На эффективность лечения пациентов с СР влияют следующие психосоциальные факторы:

- субъективная непереносимость («ядерность») невротического конфликта, которая прямо коррелирует со степенью выраженности и устойчивости симптоматики;
- адаптационно-компенсаторный потенциал личности, возможности которого ограничены, например, при низком социально-экономическом статусе и у лиц старших возрастных групп;
- длительный анамнез заболевания, который ассоциируется с устойчиво выработанными шаблонами поведения и способами регуляции эмоций;
- текущая невротическая акцентуация: худший прогноз ожидается при преобладании депрессивного компонента в аффективной сфере, при анакатном («упрямом») типе личности и (или) появлении психоподобных расстройств, относящихся к пограничной психиатрии.

Больные СР с «легким» течением заболевания (то есть без клинически очерченных аффективных нарушений, инсомнии и явлений десоциализации) нуждаются только в консультативной беседе, разъясняющей безобидность симптомов и их невротический генез. При необходимости назначается ситуационный (или курсовой) прием кардиотропных средств и седативная фитотерапия [44]. Длительный прием препаратов магния показан всем пациентам с СР (безотносительно к ведущему соматическому симптому) при наличии ПМК. К нефармакологической аугментации (усилению) лечения СР относятся регулярная физическая активность, увеличение инсоляции, употребление пищи, богатой фолиевой кислотой, гигиена сна, наличие хобби как естественного способа отвлечения от рутины.

Иной клинический подход необходим в случаях, когда СР протекает с заметным для больного ухудшением качества жизни, что обычно ассоциируется с высоким «бременем» симптоматики (в том числе на фоне кардиотропной терапии), нарушениями сна и снижением социальной продуктивности. Практически всегда такие пациенты имеют клинически значимые нарушения аффективной сферы, отражающие непереносимость внутреннего конфликта. В подобных случаях помощь должна оказываться в рамках таргетной терапии, поскольку психоневротические нарушения формируются на основании субъективной истории жизни. Выделяют 3 уровня (домена) дисфункций сферы аффек-

та [17]: эндогенный, невротический и личностный. Симптоматика личностного домена, составляя характерологический портрет субъекта, практически не поддается коррекции даже в «карикатурных» случаях. Проявления эндогенного домена обусловлены особенностями медиаторного обмена в ткани головного мозга. Клинически симптоматика этого домена манифестирует на разных этапах онтогенеза аутохтонными расстройствами психотического или непсихотического регистра. Типичным примером непсихотических расстройств, с которыми сталкиваются кардиологи, являются соматизированные формы депрессии или хронического тревожного расстройства [26]. Основным в лечении аффективных нарушений эндогенного домена является психофармакотерапия. Проявления дисфункции невротического домена тесно связаны с процессами десоциализации, когда поведенческие акты субъекта приводят к конфронтации с социумом или ассоциируются с эксплицитно-приспособительным поведением. В подобных случаях базовым лечением является индивидуально подобранный вариант психотерапии [45].

При курации «сложных» форм СР сердечно-сосудистой системы кардиологу необходимо направить усилия на лечение симптоматики эндогенного домена, которая имеет кардиальные проявления (например, упорная кардиалгия или рецидивирующие гипертонические кризы). Предполагается, что коррекция аффективных нарушений должна повлечь за собой редукцию соматических проявлений. Комбинация кардиотропной и психотропной фармакотерапии – залог эффективной помощи в подобных случаях [39].

При соматизированных тревожно-депрессивных расстройствах в качестве базовой патогенетической терапии показан длительный (часто многолетний) прием антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [46]. В зависимости от ведущей невротической акцентуации, выбор осуществляется между препаратом стимулирующего (флуоксетин), успокаивающего (пароксетин, флувоксамин) или сбалансированного (эсциталопрам, сертралин) действия.

Обязательной коррекции требует инсомния: данный патопластический синдром, являясь составной частью нарушения аффекта, выступает в качестве катализатора симптоматики в поздневечернее и ночное время (например, беспричинные гипертонические кризы по ночам) [47]. К тому же отсутствие «освежающего» эффекта от сна приводит к ухудшению социального функционирования больного в активное время суток, что будет способствовать «закольцовыванию» СР. Выбор «гипнотика» зачастую определяется личным опытом врача или предшествующим положительным опытом пациента. В качестве «снотворных» назначаются транквилизаторы (гидроксизин, буспирон и др.), малые дозы нейрелептиков (хлорпротиксен, тиоридазин) или «седативные» антидепрессанты (амитриптилин, пипо-

фезин). При неэффективности монотерапии возможно назначение комбинации гипнотических средств, например, сочетание транквилизатора и нейролептика.

При сохранении когнитивной тревоги и ее телесных эквивалентов на фоне терапии антидепрессантами из группы СИОЗС допустима фармакологическая аугментация лечения за счет добавления малых доз нейролептиков в период бодрствования, например, сульпирида или алимемазина [48]. Показаниями к консультации психиатра при СР является наличие следующих факторов:

- устойчивость симптоматики к проводимой терапии на фоне медикаментозной и немедикаментозной аугментации;
- превалирование в клинике депрессивного компонента, рефрактерного к терапии СИОЗС;
- выраженная ипохондрия с преобладанием негативной аффектации;
- появление симптомов психотического регистра [7, 17].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СР сердечно-сосудистой системы – заболевание с высокой распространенностью, находящееся на стыке двух медицинских дисциплин – кардиологии и психиатрии. С психосоматических позиций заболевание обусловлено наличием бессознательного интрапсихического конфликта, фабула которого формируется на основании субъективной истории жизни с ее социально-ролевыми противоречиями. Генетическая предрасположенность и особенности детского воспитания имеют важное значение для манифестации СР: они «закладывают» в психику неэффективные стратегии регуляции эмоций, что приводит к аккумуляции невротических противоречий в процессе взрослой жизни. Конверсия переживаний в функциональные кардиальные симптомы «отвлекает» пациента от собственного эмоционального напряжения, формируя телесный недуг в отсутствие структурного поражения сердца. Чем раньше в онтогенезе дебютирует СР, тем выше вклад конституционально-личностного реагирования как непосредственной причины заболевания (например, у субъектов с НТЛ). В старших возрастных группах психологическое здоровье в большей степени зависит от влияния микросоциальной среды и факторов, связанных со старением (возрастная недужность, сопутствующие заболевания, синдром когнитивного снижения, потеря жизненных ориентиров и др.); в этом смысле СР позднего возраста являются не конституциональными, а как бы «нажитыми». Особенности дебюта СР во многом зависят от возраста. У субъектов молодого и зрелого возраста чаще встречается острая манифестация заболевания, например в виде панических атак или «симптома-отдушины». Для лиц старших возрастных групп больше характерно постепенное развертывание клинической картины СР.

Важное клиническое значение имеет текущая невротическая акцентуация больного: высокий уровень тревоги на соматическом уровне проявляется синдромом множественных жалоб и длительным (десятилетиями) отсутствием структурной патологии («невроз без угрозы перехода в психосоматическое заболевание»). Преобладание депрессивного компонента в эмоциональной сфере, напротив, ассоциируется со скудностью телесной симптоматики и повышенным риском манифестации соматического заболевания (например, коронарного атеросклероза). При СР эволюция сферы аффекта «от тревоги к депрессии», вероятно, является фактором риска развития психосоматической патологии (структурного заболевания). На языке специалистов психотерапевтического профиля клиническая трансформация СР в органическое заболевание именуется «замыканием психосоматического контура» [3]. Заметное превалирование тревожных соматизированных расстройств среди лиц женского пола объясняется «природой» женской ментальности, которая бессознательно «позволяет» невротический тип реагирования на стресс.

Учитывая большое число пациентов с СР в общей медицинской сети, первыми с такими пациентами нередко сталкиваются кардиологи. Поэтому распознавание аффективного расстройства, протекающего в соматизированной форме, является актуальной диагностической задачей. У пациентов молодого возраста поводом для обращения к кардиологу чаще всего являются симптомы, вызываемые СТ, ЭА или пониженным АД. У пациентов зрелого возраста и старших возрастных групп в клинике СР преобладает психогенная кардиалгия или АГ кризового течения [49, 50]. Отсутствие патологии сердца по данным лабораторно-инструментального обследования и устойчивость кардиальных симптомов к соматотропной терапии должно наводить на мысль о возможной «заинтересованности» сферы аффекта, выступающей триггером и катализатором телесного недуга. В подобных случаях кардиотропное лечение должно быть дополнено патогенетической терапией СР – коррекцией аффективной сферы эндогенного и (или) невротического домена.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

#### Литература

1. Pohontsch N.J., Zimmermann T., Jonas C. et al. Coding of medically unexplained symptoms and somatoform disorders by general practitioners – an exploratory focus group study. *BMC Fam Pract.* 2018; 19 (1): 129. DOI: 10.1186/s12875-018-0812-8
2. Van Driel T.J.W., Hilderink P.H., Hanssen D.J.C. et al. Assessment of somatization and medically unexplained symptoms in later life. *Assessment.* 2018; 25: 374–93. DOI: 10.1177/1073191117721740
3. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. А.Б. Смулевича. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019; 774 с.
4. Noyes R.Jr. Stuart S.P. Watson D.B. A Reconceptualization of the Somatoform Disorders. *Psychosomatics.* 2008; 49 (1): 14–22. DOI: 10.1176/appi.psy.49.1.14

5. Steinbrecher N., Koerber S., Frieser D. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. *Psychosomatics*. 2011; 52: 263–71. DOI: 10.1016/j.psym.2011.01.007

6. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2010; 59 (59): 27–32.

7. Смуглевич А.Б., Иванов С.В., Самушия М.А. К проблеме биполярных аффективных расстройств, заимствующих ритм соматического заболевания. *Психические расстройства в общей медицине*. 2012; 2: 4–11.

8. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 16 (4): 13–8.

9. Караваева Т.А., Коцюбинский А.П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств СПб: СпецЛит, 2018; 286 с.

10. Табидзе А.А. Теория и практика генезиса психогенных заболеваний. *Психотерапия*. 2014; 11: 2–10.

11. Сидоров П.И., Новикова И.А. Ментальная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 725 с.

12. Брусов О.С., Фактор М.И., Катасонов А.Б. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (7): 83–8.

13. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (4): 32–7. DOI: 10.17116/jnevro201911904132

14. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Арефьева А.П. Тревожные расстройства в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (6): 113–8. DOI: 10.17116/jnevro2019119061113

15. Дедов Д.В., Маззаев В.П., Рязанова С.В. и др. Исследование качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных стабильной стенокардией на отдаленных сроках наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (5): 31–5. DOI 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35

16. Дедов Д.В., Эльгардт И.А., Рязанова С.В. и др. Качество жизни больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (2-2): 23.

17. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная психиатрия. М.: «СИМК», 2020; 901 с.

18. Sheehan B. Somatoform disorders in the elderly. *Aging Health*. 2006; 2(6): 1035–9. DOI: 10.2217/1745509X.2.6.1035

19. Друк И.В., Логинова Е.Н., Вершинина М.В. и др. Особенности психологического статуса лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Омский психиатрический журнал*. 2019; 21 (3): 5–9.

20. Сиволоп Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (4): 112–6. DOI: 10.17116/jnevro20171174112-116

21. Белялов Ф.И. Психосоматика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 339 с.

22. Mütjan Ö.E., Nergis A.S.Z., Solmaz T.A. et al. Somatization in Depression and Anxiety Disorders. *J Psychiatry Neurol Sci*. 2010; 23: 60–5. DOI: 10.5350/DAJPN2010230109

23. Дедов Д.В. Анализ и сравнение характеристик качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных стабильной формой ишемической болезни сердца (результаты длительного наблюдения). *Тверской медицинский журнал*. 2015; 2: 99–110.

24. Албантова К.А. Кардионевроз (аспекты психопатологии и динамики). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010; 4: 10–8.

25. Маколкин В.И. Сулимов В.А. Боли в области сердца: руководство для врачей. М.: МИА; 2015; 187 с.

26. Еремеев А.Г. Синусовая тахикардия как психосоматический феномен (клинический случай). *Врач*. 2021; 32 (4): 60–5. DOI: 10.29296/25877305-2021-04-11

27. Полторац С.В., Мизинова Е.С., Цуринова Е.А. и др. Описание клинического случая пациента с желудочковой аритмией психогенного характера. *Вестник психотерапии*. 2015; 54 (59): 70–89.

28. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости. СПб: Фолиант, 2014; 640 с.

29. Gittenberger-de Groot A.C., Bartelings M.M., Deruiter M.C. et al. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res*. 2005; 57 (2): 169–76. DOI: 10.1203/01.pdr.0000148710.69159.61

30. Jongbloed M.R., Mahtab E.A., Blom N.A. et al. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis. *Scientific World Journal*. 2008; 8: 239–69. DOI: 10.1100/tsw.2008.40

31. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Шарифов О.Ф. и др. Изопроterenол потенцирует мерцание предсердий, вызываемое ацетилхолином. *Российский физиологический журнал*. 2001; 10: 1296–308.

32. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Полторац С.В. и др. Психосоматический подход в ведении пациентов с желудочковыми аритмиями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8 (6): 107–13. DOI: 10.17116/kardio201586107-113

33. Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolaps. *Eur Heart J*. 2013; 34 (Suppl. 1): 4747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.p4747

34. Сыркин А.Л., Медведев В.Э., Копылов Ф.Ю. и др. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни. *Врач*. 2007; 4: 10–2.

35. Wu E.-L., Chien I.C., Lin C.-H. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J Psychosom Res*. 2014; 72 (6): 522–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.006

36. Барсуков А.В., Васильева И.А., Каримова А.М. Артериальная гипотензия (актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения). СПб: ЭЛБИ-СПб, 2012; 140 с.

37. Laederach-Hofmann K, Rüdell H. Pathological baroreceptor sensitivity in patients suffering from somatization disorders: Do they correlate with symptoms? *Biological Psychology*. 2008; 79 (2): 243–9. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.06.003

38. Паври Б.Б. Обмороки: руководство для врачей. Пер. с англ. под ред. А.В. Левзнера. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 172 с.

39. Волель Б.А., Трошина Д.В. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (4): 60–4. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-60-64

40. Трошина Д.В., Волель Б.А., Копылов Ф.Ю. Оптимальные подходы к терапии вегетативных расстройств в кардиологической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 82–6. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.10.82-86

41. Иванец Н.Н., Сысоева В.П., Кинкулькина М.А. и др. Тревожные расстройства у больных пожилого возраста: психопатологическая характеристика, диагностика, сходство и отличия от тревожных депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (5): 4–11.

42. Палеев Н.Р., Краснов В.Н. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине. *Клиническая медицина*. 2009; 12: 4–7.

43. Слюняева М.К., Цатурова К.Н., Колесниченко Е.В. Скрининг уровня тревоги и депрессии у пациентов первичного звена здравоохранения. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2016; 6 (5): 729–31.

44. Дьяконова Е.Н., Макурова В.В. Эффективная терапия вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста. *Лечащий врач*. 2016; 2: 17–23.

45. Allen L.A., Woolfolk R.L., Escobar J.I. et al. Cognitive-behavioral therapy for somatization disorder: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (14): 1512–8. DOI: 10.1001/archinte.166.14.1512

46. Aragona M., Bancheri L., Perinelli D. et al. Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform, DSM-IV-TR pain disorder. *Eur J Pain*. 2005; 9 (1): 33–8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.03.003

47. Якупов Э.З., Трошина Ю.В. Тревога, депрессия и инсомния – единство или автономность функциональных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (5): 119–24. DOI: 10.17116/jnevro201611651119-124

48. Decoutere L., van den Eede F., Moorkens G. et al. Antipsychotic agents in the treatment of somatoform disorders; a review. *Tijdschr Psychiatr*. 2011; 53 (3): 163–73.

49. Дедов Д., Мукайлов Н., Евтюхин И. Препараты калия и магния в комплексной профилактике осложненной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Врач*. 2013; 8: 45–6.

50. Хабибулина М.М., Смоленцева А.А. Терапия тревожных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы на амбулаторном этапе. В сб.: В съезд кардиологов Уральского федерального округа. Мат-лы съезда. Екатеринбург, 2011; с. 282–4.

## References

1. Pohontsch N.J., Zimmermann T., Jonas C. et al. Coding of medically unexplained symptoms and somatoform disorders by general practitioners – an exploratory focus group study. *BMC Fam Pract*. 2018; 19 (1): 129. DOI: 10.1186/s12875-018-0812-8

2. Van Driel T.J.W., Hilderink P.H., Hanssen D.J.C. et al. Assessment of somatization and medically unexplained symptoms in later life. *Assessment*. 2018; 25: 374–93. DOI: 10.1177/1073191117721740

3. Psychosomatic disorders in clinical practice. Ed. A.B. Smulevich. 2<sup>nd</sup> ed. М.: MEDPress-Inforn, 2019; 774 p. (in Russ.)

4. Noyes R.Jr, Stuart S.P, Watson D.B. A Reconceptualization of the Somatoform Disorders. *Psychosomatics*. 2008; 49 (1): 14–22. DOI: 10.1176/appi.psy.49.1.14

5. Steinbrecher N., Koerber S., Frieser D. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. *Psychosomatics*. 2011; 52: 263–71. DOI: 10.1016/j.psym.2011.01.007

6. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Risk of relapse of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease and arterial hypertension according to the data of the ECG holter monitoring. *Journal of Arrhythmology*. 2010; 59 (59): 27–32 (in Russ.).

7. Smulevich A.B., Ivanov S.V., Samushiy M.A. To the problem of bipolar affective disorders borrowing the rhythm of somatic disease. *Mental disorders in general medicine*. 2012; 2: 4–11 (in Russ.).

8. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Electro-mechanical heart remodelling and atrial fibrillation development in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 16 (4): 13–8 (in Russ.).

9. Karavaeva T.A., Kotsyubinsky A.P. Cholistic diagnosis of border mental disorders. St. Petersburg: SpetsLit, 2018; 286 p. (in Russ.).

10. Tabidze A.A. Theory and practice of genesis of psychogenic diseases. *Psychotherapy*. 2014; 11: 2–10 (in Russ.).

11. Sidorov P.I., Novikova I.A. Mental Medicine. М.: GEOTAR-Media, 2014; 725 p. (in Russ.).

12. Brusov O.S., Faktor M.I., Katasonov A.B. Structural and functional brain changes in emotional disorders: foundations of neurocirculatory and neurotrophic hypothesis of depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112 (7): 83–8 (in Russ.).

13. Chutko L.S., Surushkina S.Iu., Iakovenko E.A. et al. Impairments of cognitive control in patients with somatoform disorders and their treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119 (4): 32–7 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911904132

14. Levin O.S., Chimagomedova A.S., Arefieva A.P. Anxiety in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119 (6): 113–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2019119061113
15. Dedov D.V., Mazaev V.P., Ryazanova S.V. et al. The study of life quality in interventional and conservative treatments of the patients with stable angina at delayed observations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (5): 31–5. DOI 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35 (in Russ.).
16. Dedov D.V., El'gardt I.A., Ryazanova S.V. et al. Kachestvo zhizni bol'nykh IBS posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17 (2-2): 23 (in Russ.).
17. Neznanov N.G., Kotsyubinsky A.P., Mazo G.E. Biopsychosocial psychiatry. M.: «SIMK», 2020; 901 p. (in Russ.).
18. Sheehan B. Somatoform disorders in the elderly. *Aging Health*. 2006; 2(6): 1035–9. DOI: 10.2217/1745509X.2.6.1035
19. Druk I.V., Loginova E.N., Vershinina M.V. et al. Features of the psychological status of persons of young age with connective tissue dysplasia. *Omsk Psychiatric Journal*. 2019; 21 (3): 5–9 (in Russ.).
20. Sivolap Iu.P. Panic disorder: clinical phenomena and treatment options. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (4): 112–6 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171174112-116
21. Belyalov F.I. Psychosomatics. M.: GEOTAR-Media, 2018; 339 p. (in Russ.).
22. Muijgan Ö.E., Nergis A.S.Z., Solmaz T.A. et al. Somatization in Depression and Anxiety Disorders. *J Psychiatry Neuro Sci*. 2010; 23: 60–5. DOI: 10.5350/DAJPN2010230109
23. Dedov D.V. Analysis and comparison of characteristics of life quality during interventional and conservative treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (results of long term observation). *Tver Medical Journal*. 2015; 2: 99–110 (in Russ.).
24. Albantova K.A. Cardioneurosis (aspects of psychopathology and dynamics). *Mental disorders in general medicine*. 2010; 4: 10–8 (in Russ.).
25. Makolkin V.I. Sulimov V.A. Pain in the area of the heart: a guide for doctors. M.: MIA; 2015; 187 p. (in Russ.).
26. Ereemeev A. Sinus tachycardia as a psychosomatic phenomenon (clinical case). *Vrach*. 2021; 32 (4): 60–5. DOI: 10.29296/25877305-2021-04-11 (in Russ.).
27. Poltorak S.V., Mizinova E.B., Tsurinova E.A. et al. The description of a clinical case of the patient with ventricular arrhythmia of psychogenic character. *News of psychotherapy*. 2015; 54 (59): 70–89 (in Russ.).
28. Kushakovskiy M. S. Heart arrhythmias. Violations of a warm rhythm and conductivity. St. Petersburg: Foliant, 2014; p. 640 (in Russ.).
29. Gittenberger-de Groot A.C., Bartelings M.M., Deruiter M.C. et al. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res*. 2005; 57 (2): 169–76. DOI: 10.1203/01.pdr.0000148710.69159.61
30. Jongbloed M.R., Mahtab E.A., Blom N.A. et al. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis. *Scientific World Journal*. 2008; 8: 239–69. DOI: 10.1100/tsw.2008.40
31. Rosenstrauch L.V., Fedorov V.V., Sharifov O.F. et al. Isoproterenol potentiates atrial flickering caused by acetylcholine. *Russian physiological journal*. 2001; 10: 1296–308 (in Russ.).
32. Alekseeva D.Yu., Tsurinova E.A., Poltorak S.V. et al. The psychomatic approach to the management of patients with ventricular arrhythmias. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015; 8 (6): 107–13 (in Russ.). DOI: 10.17116/kardio201586107-113
33. Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolaps. *Eur Heart J*. 2013; 34 (Suppl. 1): 4747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs310.p4747
34. Syrkin A.L., Medvedev V.E., Kopylov F.Y. et al. Impact of pathocharacterological disorders on the course of hypertension. *Vrach*. 2007; 4: 10–2 (in Russ.).
35. Wu E.-L., Chien I.C., Lin C.-H. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J Psychosom Res*. 2014; 72 (6): 522–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.006
36. Barsukov A.V., Vasilyeva I.A., Karimova A.M. Arterial hypotension (current diagnosis, prevention and treatment). St. Petersburg: ELBI-St. Petersburg, 2012; 140 p. (in Russ.).
37. Laederach-Hofmann K, Rüdell H. Pathological baroreceptor sensitivity in patients suffering from somatization disorders: Do they correlate with symptoms? *Biological Psychology*. 2008; 79 (2): 243–9. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.06.003
38. Pavri B.B. Fainting: a guide for doctors. Transl. from engl. Ed. A.V. Pevzner. M.: GEOTAR-Media, 2016; 172 p. (in Russ.).
39. Volel B.A., Troshina D.V. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017; 9 (4): 60–4 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-60-64
40. Troshina D.V., Volel B.A., Kopylov F.Y. The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 82–6 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.10.82-86
41. Ivanets N.N., Syssoeva V.P., Kinkul'kina M.A. et al. Anxiety disorders in elderly patients: psychopathological characteristics, diagnosis, similarities and differences with anxious depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114 (5): 4–11 (in Russ.).
42. Paleev N.R., Krasnov V.N. Relationship of Psychomatics and Somatopsychiatry in Modern Medicine. *Clinical Medicine*. 2009; 12: 4–7 (in Russ.).
43. Slyunyaeva M.K., Tsaturova K.N., Kolesnichenko E.V. Screening of anxiety and depression levels in primary healthcare patients. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6 (5): 729–31 (in Russ.).
44. Dyakonova E.N., Makerova V.V. Effective therapy of vegetovascular dystonia in young patients. *Lechashchii vrach*. 2016; 2: 17–23 (in Russ.).
45. Allen L.A., Woolfolk R.L., Escobar J.I. et al. Cognitive-behavioral therapy for somatization disorder: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (14): 1512–8. DOI: 10.1001/archinte.166.14.1512
46. Aragona M., Bancheri L., Perinelli D. et al. Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform disorder, DSM-IV-TR pain disorder. *Eur J Pain*. 2005; 9 (1): 33–8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.03.003
47. Iakupov È.Z., Troshina Iu.V. Anxiety, insomnia, depression — in conjunction with or opposite to functional disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116 (5): 119–24 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201611651119-124
48. Decoutere L., van den Eede F., Moorkens G. et al. Antipsychotic agents in the treatment of somatoform disorders; a review. *Tijdschr Psychiatr*. 2011; 53 (3): 163–73.
49. Dedov D., Mukailov N., Yevtyukhin I. Medicines with potassium and magnesium in complex prevention of complications with patients with AH and IHD. *Vrach*. 2013; 8: 45–6 (in Russ.).
50. Khabibulina M.M., Smolentseva A.A. Terapiya trevoznykh rasstroystv u zhenshchin s arterial'noi gipertenziy v period premenopauzy na ambulatornom etape. V sb.: V s'ezd kardiologov Ural'skogo federal'nogo okruga. Mat-ly s'ezda. Ekaterinburg, 2011; s. 282–4 (in Russ.).

## SOMATOFORM DISORDERS IN CARDIAC PRACTICE

**A. Ereemeev**, Candidate of Medical Sciences  
Regional clinical hospital Two, Khabarovsk

The review examines the clinical and psychodynamic aspects of somatoform cardiovascular disorder. The role of biological, psychological and social prerequisites in disease manifestation is analyzed. Particular attention is paid to the importance of the effect of anxiety and depression as cognitive factors that modulate the course of somatoform disorder. Options for correction of the considered pathology are presented.

**Key words:** somatoform disorder, cardiovascular system, anxiety, depression, psychosomatic balancing.

**For citation:** Ereemeev A. Somatoform disorders in cardiac practice. *Vrach*. 2022; 32 (4): 10–18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-02>

**Об авторе / About the author:** Ereemeev A.G. ORCID: 0000-0002-3483-6979.

# НЕРВО-ВИТ

СИЛЬНЕЕ ВАЛЕРИНЫ  
В 10 РАЗ



Не является лекарственным средством.



Парафарм

Тел./факс: 8 800 200-58-98

[www.secret-dolgole.ru](http://www.secret-dolgole.ru)

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

## Постковидный синдром в практике терапевта

**В.В. Скворцов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А.В. Тумаренко**, кандидат медицинских наук, доцент,  
**Е.М. Скворцова**,  
**Д.А. Штонда**  
Волгоградский государственный медицинский университет  
Минздрава России  
**E-mail:** vskvortsov1@ya.ru

*Постковидный синдром (ПКС) (post-COVID-19 syndrome, Long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID) является последствием новой коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов ( $\geq 12$  нед). ПКС представлен в МКБ-10 кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Универсальный консенсус в определении ПКС отсутствует. Некоторые авторы предполагают, что подострый период начинается через 3 нед после появления симптомов, поскольку средняя продолжительность положительного результата полимеразной цепной реакции у пациентов с симптомами оценивается в 24 дня.*

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, поражения систем, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. и др. Постковидный синдром в практике терапевта. Врач. 2022; 33 (4): 19–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

На данный момент не существует четкой классификации постковидного синдрома (ПКС), хотя наличие этой проблемы занимает умы врачей разных специальностей, в том числе терапевтов.

Некоторые исследователи предлагают разделить проявления постострого COVID-19 на 3 категории:

- 1-я — остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции SARS-CoV-2;
- 2-я — симптомы, вызванные дисфункцией одного или нескольких органов, которые сохраняются после первоначального выздоровления;
- 3-я — новые симптомы или синдромы, возникающие после легкой или бессимптомной инфекции.

При этом категории 1 и 2 не исключают друг друга [1, 2].

В Кокрановском систематическом обзоре стойкой реабилитации от COVID-19 за 2020 г. используются 4 различные категории в отношении синдрома после COVID-19:

- симптомы, сохраняющиеся после острой фазы, и их лечение;
- симптомы, связанные с новым заболеванием;
- симптомы позднего начала, являющиеся следствием COVID-19, возникающие в конце острой фазы;
- влияние на предшествующую патологию или инвалидность [3, 4].

В декабре 2020 г. Национальный институт здоровья и передового опыта Великобритании (NICE) опубликовал руководство по долгосрочным последствиям COVID-19 [5]. В этом руководстве проводится различие между острым COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся до 4 нед), продолжающимся симптоматическим COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся от 4 до 12 нед) и ПКС.

В руководстве NICE ПКС определяется как набор признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, совместимой с COVID-19 (предыдущая история COVID-19, подтвержденная с помощью полимеразной цепной реакции [ПЦР], не является необходимой для его диагностики), продолжаются в течение  $>12$  нед и не объясняются альтернативным диагнозом. Симптомы могут накладываться друг на друга, колебаться и изменяться со временем, иногда проявляясь в виде обострений, влияя на любую систему организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, нервную и неврологическую системы.

Согласно NICE, диагноз ПКС может быть рассмотрен до 12 нед при оценке возможности альтернативного основного заболевания [4]. Термин «стойкий COVID» (длительный COVID) обычно используется для описания признаков и симптомов, которые продолжают или развиваются после острого COVID-19 и включает как продолжающийся симптоматический синдром COVID-19, так и ПКС.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США использует термин «состояния после COVID» для описания любого расстройства или изменения в состоянии здоровья, которое сохраняется  $>4$  нед после заражения SARS-CoV-2 [5] и выделяет 3 подтипа:

- стойкий COVID, который определяется как серия симптомов, которые проявляются в разных пропорциях, длятся недели или месяцы и могут также поражать людей, страдающих COVID в легкой форме или даже бессимптомных. Основными симптомами являются утомляемость, трудности с мышлением или концентрацией внимания (так называемый «мозговой туман»), головная боль, потеря вкуса или запаха, головокружение при стоянии, сердцебиение, одышка, кашель, боль в мышцах или суставах, беспокойство и (или) депрессия, лихорадка и симптомы, которые ухудшаются после физической или умственной деятельности;

- симптомы, возникающие в результате поражения нескольких органов, таких как сердце, легкие, почки, кожа и нервная система. В эту категорию также входят так называемый мультисистемный воспалительный синдром и другие аутоиммунные образования;
- последствия лечения COVID-19 или длительной госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), или синдрома критического пациента; у многих больных наблюдается сильная мышечная слабость и утомляемость, полинейропатия критического пациента, когнитивные изменения (влияющие на устойчивое и разделенное внимание) [5].

Характерной чертой ПКС является появление новых симптомов, которые могут меняться со временем. Для объяснения этого феномена были предложены различные гипотезы:

- наличие дефектного иммунного ответа со стороны организма-хозяина, который будет способствовать репликации вируса в течение более длительного времени;
- наличие системного повреждения, вызванного чрезмерной воспалительной реакцией или изменением иммунной системы («цитокиновый шторм»);
- наличие физического или психического/психосоциального (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, последствия заключения или социальной изоляции) расстройства;
- повторное заражение тем же или другим вариантом SARS-CoV-2 [6, 7].

Были случаи, когда пациенты с COVID-19 оставались положительными на SARS-CoV-2 по результатам теста ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) в течение до 3 мес [8–12]. В других исследованиях задокументированы случаи длительного выделения SARS-CoV-2 в дыхательных путях с помощью количественной ОТ-ПЦР в течение  $\leq 4$  мес [13, 14]. Продолжительное выделение SARS-CoV-2 также было обнаружено в фекалиях независимо от проявления желудочно-кишечных симптомов в течение  $\leq 2$  мес [15, 16]. Недавнее исследование обнаружило нуклеиновые кислоты и белки SARS-CoV-2 в тонком кишечнике у 50% бессимптомных случаев COVID-19 через 4 мес после начала заболевания [17]. Таким образом, эти исследования показали, что возможно персистирование SARS-CoV-2 в организме, что может вызвать некоторый уровень иммунной активации, способствующей длительному COVID.

Также существует предположение, что дисфункция Т-клеток может способствовать длительной патофизиологии COVID аналогично аутоиммунным заболеваниям [7]. Например, SARS-CoV-2 может заставить антигенпрезентирующие клетки представлять

антигены аутореактивным Т-клеткам в процессе, называемом активацией стороннего наблюдателя. Это согласуется с результатами аутопсии умерших пациентов с COVID-19, показывающими, что инфильтраты в легких и других органах были обогащены CD8<sup>+</sup> Т-клетками, одним из важнейших медиаторов аутоиммунных реакций [18]. У 15–20% пациентов с COVID-19 выявляется дисфункция щитовидной железы [19, 20]. Поскольку щитовидная железа тесно связана с аутоиммунитетом, опосредованным Т-клетками, дисфункция щитовидной железы может играть роль в патофизиологии аутоиммунитета длительного COVID [19, 21].

В-клетки также могут быть вовлечены в патофизиологический процесс при COVID. В исследовании, посвященном анализу образцов сыворотки госпитализированных пациентов с COVID-19, антифосфолипидные аутоантитела были обнаружены в 52% образцов, что в дальнейшем было связано с гиперактивностью нейтрофилов и более тяжелыми клиническими исходами [22]. Другие исследования также выявили аутоантитела против интерферонов, нейтрофилов, соединительной ткани, циклических цитруллинированных пептидов у 10–50% пациентов с COVID-19 [23–26]. Хотя не подтверждено, сохраняются ли такие аутоантитела при COVID-19 в течение длительного времени, обзор исследований прочно увязал эти аутоантитела с хроническими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдромы антифосфолипидов и Шегрена, красная волчанка и ревматоидный артрит [27]. Примечательно, что обзоры о волчанке и ревматоидном артрите также имеют симптоматическое сходство с длительным COVID: утомляемость, боль в суставах, трудности с концентрацией внимания и головная боль [28, 29].

Кроме того, существуют доказательства того, что тяжелая форма COVID-19 вызывает лимфопению (то есть дефицит В-клеток и Т-лимфоцитов), которая вызывает гипервоспаление [30, 31]. Это связано с тем, что лимфоциты, особенно Т-клетки, участвуют в разрешении воспаления после инфекции [32, 33]. После этого метаанализы определили лимфопению и высокое количество провоспалительных нейтрофилов как независимые факторы риска тяжести и смертности от COVID-19 [34–36]. Таким образом, по мере обновления В-клеточных и Т-клеточных лимфоцитов может возникнуть усиленное воспаление из-за неразрешенного гипервоспаления, способствующее длительному COVID [35, 37]. Более того, показано, что снижение количества Т- и В-клеток коррелирует с постоянным выделением SARS-CoV-2, что может в дальнейшем способствовать хронической иммунной активации при длительном COVID.

Другой возможный источник нерешенного воспаления при длительном COVID может располагаться в кишечнике. SARS-CoV-2, как известно, эффективно реплицируется в клетках желудка и кишечника из-за

высокой экспрессии рецепторов ACE2 в них, что приводит к увеличению фекального выделения SARS-CoV-2 у пациентов [38–40]. В то время как распространенность желудочно-кишечных симптомов может варьировать в зависимости от дизайна исследования, метаанализ показал, что желудочно-кишечные проявления (например, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея и дискомфорт в животе) затрагивают 10–20% пациентов с COVID-19 [41, 42]. Важно отметить, что желудочно-кишечные симптомы также были зарегистрированы примерно у 1/3 людей с длительным течением COVID [43–45].

Нарушение микробиома кишечника (например, дисбактериоз кишечника) наблюдалось у пациентов с COVID-19, которое сохранялось от 10 до 30 дней после разрешения болезни [46–48]. В этих исследованиях дисбактериоз кишечника также коррелировал с увеличением тяжести COVID-19 и воспалительными биомаркерами, а также с длительным выделением в фекалиях SARS-CoV-2. Однако неясно, распространяется ли такой дисбактериоз кишечника за пределы 30 дней. Несмотря на эту неопределенность, поскольку кишечник тесно связан с иммунной системой, обзор выявил причастность сопутствующего кишечного микробиома к многочисленным заболеваниям, связанным с хроническим воспалением [49]. Также рассмотрено, что микробиом кишечника модулирует схемы нейротрансмиттеров в кишечнике и головном мозге через ось микробиота–кишечник–мозг [50]. Следовательно, стойкий дисбактериоз кишечника также может способствовать развитию желудочно-кишечных и неврологических симптомов длительного COVID.

По мере развития этой глобальной пандемии стало все более очевидным, что пациенты с ранее существовавшими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хронические сердечно-сосудистые заболевания, основные злокачественные новообразования, реципиенты трансплантатов органов и хронические заболевания печени, подвергаются повышенному риску, для развития тяжелой формы COVID-19. Однако неясно, является ли распространенность этих коморбидных состояний факторами риска постострого синдрома COVID-19, данную связь еще предстоит установить [51].

Пациенты женского пола, выздоравливающие от COVID-19, были более склонны к развитию симптомов постострого синдрома COVID-19, особенно утомляемости, беспокойства и депрессии, через 6 мес наблюдения [52].

Постострый синдром COVID-19 — это мультисистемное заболевание, которое обычно поражает дыхательную, сердечно-сосудистую и кроветворную системы. Кроме того, нервно-психическая, почечная и эндокринная системы также задействованы в меньшей степени. Важные гистопатологические находки, относящиеся к органам, описаны далее.

Вирусные инфекции могут быть причиной многочисленных системных нарушений организма, однако осложнения со стороны нижних дыхательных путей остаются наиболее распространенными и серьезными их последствиями [53].

### ЛЕГКИЕ

При вскрытии легкого больного COVID-19 показаны все фазы диффузного альвеолярного повреждения с очаговым и организованным фибропролиферативным диффузным альвеолярным повреждением, аналогичным острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [54]. Также были отмечены редкие микрокистозные соты, миофибробластная пролиферация и фиброз стенок.

Анализ легочной ткани (аутопсия и эксплантационные легкие реципиентов трансплантата легких) с тяжелой пневмонией COVID-19 показал гистопатологию, подобную конечной стадии фиброза легких без активной инфекции SARS-CoV-2, что позволяет предположить, что у некоторых людей может развиваться фиброз легких после разрешения активной инфекции.

Тяжесть эндотелиального повреждения, микротромбов, обнаруженных при вскрытии легкого, значительно выше при инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с ОРДС от гриппа [55, 56].

### СЕРДЦЕ

При гистопатологическом исследовании существует большая вариабельность инсульта миокарда COVID-19; 62% результатов вскрытия острой COVID-19 показали наличие вирусного генома в ткани сердца [57].

Эндомиокардиальная биопсия — окончательный тест в диагностике миокардита. Наличие инфильтрации лимфоцитов с повреждением миоцитов без ишемии согласуется с вирусным миокардитом согласно критериям Далласа 1987 г. Однако при постостром синдроме COVID-19 только от 10 до 20% миокардитов диагностируется с помощью эндомиокардиальной биопсии. Эта низкая чувствительность вторична по отношению к ошибке выборки.

Иммуногистохимический анализ эндомиокардиальной биопсии показал тяжелое внутримыокардиальное воспаление с повышенным содержанием перфорин-положительных клеток. Увеличивается количество макрофагов, Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти CD45R0. Существует повышенное количество молекул клеточной адгезии (СAM), таких как CD 54 / ICAM-1 [58].

### ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Одноцентровое гистопатологическое исследование образцов мозга, полученных от 18 пациентов, умерших от COVID-19, продемонстрировало острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка у всех пациентов. Примечательно, что никаких признаков эн-

цефалита или других специфических изменений мозга не наблюдалось. Кроме того, иммуногистохимический анализ ткани мозга не показал окрашивания цитоплазмы вирусом [59].

### ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ

SARS-CoV-2 был выделен из нескольких биопсий почек, при этом наиболее распространенной находкой был острый тубулярный некроз. Наличие коллапсирующего варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза, острого повреждения канальцев и глобальной инволюции пучка является специфическим для нефропатии, связанной с COVID-19 (COVAN) [2].

Наиболее частым симптомом, о котором сообщалось, была одышка с последующим кашлем и потерей вкуса или запаха среди 32% пациентов, которые сообщили о стойких симптомах в течение 60-дневного наблюдения за 488 пациентами после госпитализации из-за острого COVID-19. Результаты этого наблюдательного когортного исследования также показали, что частота повторной госпитализации составила 15%, а уровень смертности – 6,7% [3]. В другом исследовании, в котором оценивали состояние 110 пациентов с COVID-19 после выписки из госпитализации из-за острого COVID-19 в течение 90 дней, наиболее частыми симптомами были утомляемость и одышка (39%), за которыми следовали нарушения сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [60].

В последующем 6-месячном исследовании С. Huang и соавт. обследованы 1733 пациента, которые после госпитализации с COVID-19 сообщили, что усталость (63%) была наиболее частым симптомом, за ней следовали нарушения сна (26%), депрессия/беспокойство (23%) и выпадение волос (22%). Пациенты, госпитализированные с тяжелой острой дыхательной недостаточностью, вторичной по отношению к COVID-19, считаются имеющими нарушение функции легких и аномальные изображения грудной клетки при последующем наблюдении через 6 мес. На основании этих исследований утомляемость, одышка, психологический стресс (тревога, депрессия), посттравматическое стрессовое расстройство, плохая концентрация и нарушения сна наблюдались по крайней мере у 25% или более участников исследования.

### ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Поражение легких является наиболее распространенным проявлением ПКС. Частота легочных осложнений при выписке, проанализированная методом диффузии окиси углерода у 110 пациентов, составила 47,2% [61]. По данным китайского исследования, через 6 мес 50% из 349 больных после COVID-19 имели аномальную рентгенографическую картину с «матовым стеклом» на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [52]. Однако распространенность

осложнений тромбоэмболии легочной артерии у этих пациентов неизвестна, поскольку ангиография легких не выполнялась. Бронхоэктазы и фиброзные изменения легких наблюдались у 25 и 65% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 легкой-средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести, соответственно, через 3 мес после выписки [62].

Тяжесть и долгосрочные осложнения инфекции COVID-19 еще предстоит выяснить. Однако данные показывают, что у многих пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы от нескольких недель до месяцев после первоначального диагноза COVID-19.

И вирусозависимые, и независимые механизмы способствуют повреждению эндотелия и эпителия, вызванному инвазией моноцитов и нейтрофилов, что приводит к ОРДС. Снижение диффузионной способности является наиболее часто сообщаемым физиологическим расстройством при ПКС и напрямую коррелирует с тяжестью острого заболевания. Наиболее частыми результатами КТ легких с высоким разрешением при ПКС являются постоянные помутнения «матового стекла».

Одышка, кашель, кислородная зависимость, трудности с уходом от искусственной вентиляции легких терапии, фиброзные изменения в легких, снижение диффузионной способности и снижение выносливости – частые легочные последствия, наблюдаемые у пациентов с ПКС.

Одышка является преобладающим легочным симптомом (распространенность от 40 до 50% в течение 100 дней) после острой болезни COVID-19. При 6-месячном наблюдении средняя дистанция при проведении 6-минутного шагового теста была значительно короче стандартного показателя из-за одышки. Около 6% пациентов продолжают нуждаться в дополнительном кислороде через 60 дней наблюдения.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Боль в груди описана у 20% перенесших COVID-19 через 60 дней наблюдения [63, 64], а сердцебиение и боль в груди – в 9 и 5% случаев соответственно через 6 мес. Воспалительная реакция может вызывать повреждение и гибель кардиомиоцитов в острой фазе, но в хронической фазе фиброз миокарда и кардиомиопатия могут способствовать развитию аритмий [65]. На воспаление миокарда указывалось у 60% пациентов [66].

Прямая вирусопосредованная цитотоксичность, подавление рецепторов ACE2, иммунопосредованное воспаление, влияющее на миокард и перикард, являются наиболее распространенными механизмами сердечно-сосудистого поражения, приводящими к клиническим симптомам, таким как одышка, утомляемость, миокардит, снижение сердечного резерва, нарушение регуляции сердечнососудистой и ренин-ангиотензиновой системы, вегетативная дисфункция и аритмии [4].

### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Частота тромбоэмболических осложнений и тромбозов, зарегистрированных у 163 пациентов через 30 дней после выписки, составила 2,5%, и они включают легочную эмболию, внутрисердечный тромб и ишемический инсульт [67]. Легочные микро- и макротромбозы наблюдались у 20–30% пациентов с COVID-19.

Острая тромбоэмболия, связанная с COVID-19, является вторичной по отношению к гипервоспалительному и гиперкоагулируемому состоянию по сравнению с чахоточной коагулопатией из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5]. Гипоксия, повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, провоспалительные цитокины приводят к непропорционально высокой тромбоэмболии при остром COVID-19. Как продолжительность, так и тяжесть этого гипервоспалительного состояния повышают риск тромботических осложнений после COVID-19.

### ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Неврологическая и психиатрическая заболеваемость значительна в течение первых 6 мес после заражения SARS-CoV-2. По данным исследования, опубликованного в *Lancet Psychiatry* (2021), ретроспективно проанализированы показатели, полученные в когорте из 236 379 человек, переживших COVID-19, и контрольной группы пациентов, которые болели гриппом или другим типом респираторной инфекции, но не COVID-19, и количественно оценили заболеваемость и осложнения неврологического или психиатрического характера в течение 6 мес [52]. Частота любого такого осложнения в группе с COVID-19 составила 33,6%, в частности, тревога (17,4%), депрессия (13,7%) и бессонница (5,4%), ишемический инсульт (2,1%), психоз (1,4%), деменция (0,67%), кровоизлияние в мозг (0,56%) и паркинсонизм (0,11%). Частота этих осложнений была выше у пациентов, которым требовалась госпитализация в ОИТ (46,4%) или с энцефалопатией в острой фазе, а также она была выше по сравнению с пациентами с гриппом или другими респираторными инфекциями.

В первые 6 мес после заражения COVID-19 у 2,6% пациентов старше 65 лет и 4,7% пациентов с энцефалопатией была диагностирована деменция. Частота когнитивных и психических осложнений также увеличилась у лиц, которым не требовалась госпитализация. Наркомания и нарушения сна/бессонницы также чаще встречались в группе выживших после COVID-19 [68].

Цереброваскулярные осложнения, энцефалопатия и нейровоспалительные синдромы чаще встречаются в острой фазе. Напротив, такие симптомы, как хроническая усталость, головная боль, проблемы с памятью, вниманием и исполнительными функциями, относительно распространены при ПКС. D. Salmon-Ceron и соавт. описали усталость у 73% пациентов с ПКС и совокупность неврологических симптомов у 77%

и разделил их на сенсорные расстройства (парестезия и нейрогенная боль – 56%), головная боль (41%), память и внимание, расстройства (37%), anosmia/агевзия (30%) и другие (24%), такие как нарушения речи и терморегуляции.

Постоянная головная боль через несколько недель после выздоровления от COVID-19 является обычным явлением, и некоторые пациенты соответствуют критериям недавно возникшей стойкой ежедневной головной боли. Профиль человека, страдающего этой хронической ежедневной головной болью, – это субъект, который страдал от COVID-19 с легкими или умеренными респираторными симптомами, без первичной головной боли в анамнезе, и который проявляет головную боль в анамнезе, и который проявляет головную боль давящего типа и с началом внутри через 2 нед после исчезновения респираторных симптомов. Нейровизуализационные исследования не выявляют структурных повреждений или патологии окклюзии вен головного мозга [69, 70]. Потеря вкуса и запаха сохраняется после разрешения других симптомов не менее чем на 10% через 6 мес наблюдения [3].

Вовлечение вегетативной нервной системы, будь то иммуноопосредованное или прямое действие вируса, также может объяснить часть симптомов ПКС. Вегетативная нестабильность может усугубляться гиповолемией на ранней стадии инфекции или физическим восстановлением после длительного постельного режима [71].

Синдром ортостатической постуральной тахикардии может вызывать головокружение, нестабильность и учащенное сердцебиение, когда человек переходит из положения лежа в положение стоя, а триггером является инфекция. Описаны пациенты со стойкими симптомами и ортостатической непереносимостью после COVID-19, включая дизавтономию и синдром постуральной тахикардии, непереносимость физических упражнений, стеснение в груди и учащенное сердцебиение [71].

Диагностическими критериями синдрома ортостатической постуральной тахикардии являются:

- чрезмерная ортостатическая тахикардия, определяемая увеличением частоты сердечных сокращений более чем на 30 в минуту у взрослых (или >40 ударов в минуту у пациентов в возрасте от 12 до 19 лет) в первые 10 мин принятия вертикальной позы);
- отсутствие ортостатической гипотензии;
- сопутствующие симптомы ортостатической непереносимости;
- продолжительность  $\geq 3$  мес [71].

Однако различий в тестах вегетативной функции или в суточном амбулаторном мониторинге АД у пациентов с хронической усталостью после COVID-19 по сравнению с пациентами без таковой в фазе выздоровления не обнаружено. Симптомы ортостатической непереносимости присутствовали у 70% обследуемых

с утомляемостью при вставании. Эти данные взяты из исследования случай-контроль, в котором сравнивали 20 пациентов с усталостью после COVID-19 и 20 пациентов без таковой, а также тех, кто прошел автономную функцию Юинга, которая включает глубокое дыхание, активное стояние, маневр Вальсальвы, давление и холод, тесты, с электрокардиографией и мониторингом АД [60].

Предполагается, что микроваскулярные тромбы, системное воспаление, прямая вирусно-опосредованная нейротоксичность являются возможными механизмами, способствующими невропатологии при COVID-19. Длительные пребывание в ОИТ, интубация в значительной степени способствуют долгосрочным когнитивным нарушениям у пациентов с COVID-19 [60].

### ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Другой тип долгосрочных последствий COVID-19 – это те, которые влияют на эндокринную систему (описаны случаи подострого тиреоидита, дисфункции щитовидной железы и недавно возникший диабет). Вирусное повреждение, воспалительное и иммунологическое повреждение способствуют постострым эндокринным проявлениям COVID-19. Сообщалось об отдельных случаях заболевания диабетическим кетоацидозом (ДКА), подострым тиреоидитом и тиреоидитом Хашимото через несколько недель после исчезновения острых симптомов COVID-19 [35]. Имобилизация, прием глюкокортикостероидов, дефицит витамина D во время острого и постострого выздоровления от COVID-19 могут способствовать деминерализации костей.

Также зафиксированы изменения со стороны почек (снижение скорости клубочковой фильтрации), желудочно-кишечного тракта (диарея, диспепсия, боль в животе, тошнота, дисфагия и поражение кишечной микробиоты), дерматологические (алопеция, перниоз, поражения акральной кожи и т.д.) и опорно-двигательного аппарата (костная и костно-суставная боль, миалгия и мышечные спазмы) и др.

### ЛЕЧЕНИЕ

ПКС можно рассматривать как мультисистемное расстройство, обычно проявляющееся респираторными, сердечно-сосудистыми, гематологическими и невропсихиатрическими симптомами по отдельности или в сочетании. Таким образом, терапия должна быть индивидуальной и включать межпрофессиональный подход, направленный на решение как клинических, так и психологических аспектов этого расстройства.

Следует оптимизировать лечение сопутствующих состояний, таких как диабет, хроническая болезнь почек, гипертония.

Пациенты должны быть обучены самоконтролю в домашних условиях с помощью устройств, одобрен-

ных FDA, которые включают пульсоксиметр, измерители АД и глюкозы в крови.

Пациентам следует рекомендовать придерживаться здорового сбалансированного питания, поддерживать надлежащую гигиену сна, ограничить употребление алкоголя и бросить курить.

В литературе в настоящее время говорится о том, что реабилитация может помочь в лечении определенных случаев длительного COVID. По отзывам, при реабилитации пациентам рекомендуется выполнять легкие аэробные упражнения в индивидуальном темпе. Уровни сложности упражнений постепенно увеличиваются в пределах допустимого уровня до тех пор, пока не будет наблюдаться улучшение утомляемости и одышки, обычно через 4–6 нед. Реабилитация также включает в себя дыхательные упражнения, которые направлены на контроль медленных, глубоких вдохов для повышения эффективности дыхательных мышц, особенно диафрагмы. Воздух следует вдыхать через нос, расширяя область живота, и выдыхать через рот. Такие легкие аэробные и дыхательные упражнения следует выполнять ежедневно по 5–10 мин в течение дня. Дополнительная модификация поведения и психологическая поддержка, по всей видимости, также могут помочь улучшить самочувствие и психическое здоровье выживших. Программы реабилитации должны быть индивидуальными, поскольку длительные проявления COVID и патофизиология могут различаться в каждом случае [52].

ПКС сам по себе является признанным осложнением COVID-19, а вторичные осложнения, связанные с этим синдромом, в настоящее время изучены недостаточно. «Выздоровление» после COVID-19 не может быть основано исключительно на отрицательном результате ПЦР или выписке из больницы. Наблюдаются заметные различия в продолжительности, тяжести и колебаниях симптомов, которые могут повлиять на качество жизни, функциональное состояние, познавательные способности и настроение выживших, а также привести к тяжелой инвалидности.

Необходимы эпидемиологические исследования детерминант и предикторов ПКС, а также для выявления групп риска и конкретных категорий, которые позволяют дифференцировать синдром хронической усталости, множественные органые последствия или синдром после ОИТ от ПКС.

Еще одна проблема, которую необходимо прояснить, – роль больного, его иммунной системы и самого вируса в сохранении симптомов [72, 73]. В будущих исследованиях следует оценить биомаркеры, которые можно использовать в клинической практике и при специфической терапии.

\*\*\*

*Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

## Литература

1. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
2. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
3. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
4. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
5. Chaudhary R., Kreutz R.P., Blieden K.P. et al. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (11): 1594–6. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. et al. AHPH COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021; 82: e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
8. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2227–31. DOI: 10.1002/jmv.26103
9. Kandetu T.B., Dziuban E.J., Sikuvi K. et al. Persistence of positive RT-PCR results for over 70 days in two travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 1–2. DOI: 10.1017/dmp.2020.450
10. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021; 64: 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
11. Wang X., Huang K., Jiang H. et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: host immunity, viral virulence, and transmissibility. *Viral Sin.* 2020; 35 (6): 793–802. DOI: 10.1007/s12250-020-00308-0
12. Кудлай Д.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии. *Врач.* 2020; 31 (8): 5–10. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-01
13. Hirotsu Y., Maejima M., Shibusawa M. et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020; 27 (2): 406–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.026
14. Li Q., Zheng X.S., Shen X.R. et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 2571–7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1852058
15. Park S.K., Lee C., Park D. et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 19 (7): 1387–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
16. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
17. Gaebler C., Wang Z., Lorenz J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
18. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
19. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106 (2): e926–e935. DOI: 10.1210/clinem/dgaa813
20. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 739–41. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7
21. Li Q., Wang B., Mu K. et al. The pathogenesis of the thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (3): 2204–16. DOI: 10.1002/jcp.21780
22. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12: eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
23. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): 370. DOI: 10.1126/science.abd4585
24. Gao Z.W., Zhang H., Liu C. et al. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (3): 102754. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102754
25. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (12): 1661–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
26. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci.* 2020; 13 (6): 1077–86. DOI: 10.1111/cts.12805
27. Elkon K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4 (9): 491–8. DOI: 10.1038/npcrheum0895
28. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011; 6 (4): 330–6.
29. Guo Q., Wang Y., Xu D. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9
30. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403
31. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X. et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225: 31–2. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
32. Cheng Y., Zhao H., Song P. et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019; 12 (6): 878–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.05.017
33. Kong M., Zhang H., Cao X. et al. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
34. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8 (1): 37. DOI: 10.1186/s40364-020-00217-0
35. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020; 26 (3): 107–8. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536
36. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e175. DOI: 10.1017/S095026882000179X
37. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (11): 1119–25. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2
38. Lamers M.M., Beumer J., Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020; 369 (6499): 50–4. DOI: 10.1126/science.abc1669
39. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
40. Zang R., Castro M.F.G., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
41. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
42. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (7): 667–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
43. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
44. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
45. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *ECLINICALMEDICINE.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
46. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
47. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159 (4): 1302–1310.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048
48. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
49. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014; 157 (1): 121–50. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
50. Yong S.J., Tong T., Chew J. et al. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1361. DOI: 10.3389/fnins.2019.01361
51. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
52. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
53. Бородулина Е.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (3): 61–6. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66
54. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014; 43 (1): 276–85. DOI: 10.1183/09031936.00196412
55. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
56. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
57. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
58. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (10): 989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
59. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (6): 940–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017

60. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34 (7–8): 1498–514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894
61. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55: 201217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
62. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021; 76: 402–4. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
63. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 258–63. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
64. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
65. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27: 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
66. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
67. Patell R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136: 1342–6. DOI: 10.1182/blood.2020007938
68. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
69. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache.* 2020; 60: 1797–9. DOI: 10.1111/head.13941
70. Liu J.W.T.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O. et al. Post- COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78 (11): 753–4. DOI: 10.1590/0004-282X20200187
71. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
72. Дедов Д.В. Новая коронавирусная инфекция: клинико-патогенетические аспекты, профилактика, значение витаминов и микроэлементов. *Врач.* 2022; 33 (2): 47–9. DOI: 10.29296/25877305-2022-02-07
73. Дедов Д.В., Марченко С.Д. Витамины, железо, цинк, селен, селеносодержащие лекарственные препараты в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19. *Фармация.* 2022; 71 (1): 5–9. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-01

## References

1. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
2. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
3. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
4. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
5. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P. et al. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (11): 1594–6. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. et al. APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021; 82: e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
8. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2227–31. DOI: 10.1002/jmv.26103
9. Kandetu T.B., Dziuban E.J., Sikuvi K. et al. Persistence of positive RT-PCR results for over 70 days in two travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 1–2. DOI: 10.1017/dmp.2020.450
10. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahu M.H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021; 64: 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
11. Wang X., Huang K., Jiang H. et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: host immunity, viral virulence, and transmissibility. *Viral Sin.* 2020; 35 (6): 793–802. DOI: 10.1007/s12250-020-00308-0
12. Kudlay D., Shirobokov Ya., Gladunova E. et al. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-CoV-2 detection under pandemic conditions. *Vrach.* 2020; 31 (8): 5–10 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-08-01
13. Hirotsu Y., Maejima M., Shibusawa M. et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020; 27 (2): 406–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.026
14. Li Q., Zheng X.S., Shen X.R. et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 2571–7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1852058
15. Park S.K., Lee C., Park D. et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 19 (7): 1387–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
16. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
17. Gaebler C., Wang Z., Lorenz J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
18. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
19. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106 (2): e926–e935. DOI: 10.1210/clinem/dgaa813
20. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 739–41. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7
21. Li Q., Wang B., Mu K. et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (3): 2204–16. DOI: 10.1002/jcp.27180
22. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12: eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
23. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): 370. DOI: 10.1126/science.abd4585
24. Gao Z.W., Zhang H., Liu C. et al. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (3): 102754. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102754
25. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (12): 1661–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
26. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci.* 2020; 13 (6): 1077–86. DOI: 10.1111/cts.12805
27. Elkon K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4 (9): 491–8. DOI: 10.1038/ncprheum0895
28. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011; 6 (4): 330–6.
29. Guo Q., Wang Y., Xu D. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9
30. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403
31. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X. et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225: 31–2. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
32. Cheng Y., Zhao H., Song P. et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019; 12 (6): 878–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.05.017
33. Kong M., Zhang H., Cao X. et al. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
34. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8 (1): 37. DOI: 10.1186/s40364-020-00217-0
35. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020; 26 (3): 107–8. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536
36. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e175. DOI: 10.1017/S095026882000179X
37. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (11): 1119–25. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2
38. Lamers M.M., Beumer J., Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020; 369 (6499): 50–4. DOI: 10.1126/science.abc1669
39. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
40. Zang R., Castro M.F.G., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
41. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
42. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (7): 667–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
43. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
44. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
45. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения

ЛП-002281-221013



*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.*

*[Применение бедаквилена в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020*

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17  
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

 **Sirturo™**

 **Generium**

 **rns Фармстандарт**

46. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020

47. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020; 159 (4): 1302–1310.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048

48. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048

49. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157 (1): 121–50. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011

50. Yong S.J., Tong T., Chew J. et al. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1361. DOI: 10.3389/fnins.2019.01361

51. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4

52. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

53. Borodulina E.A., Shiroboikov Y.E., Gladunova E.P. et al. Virus-associated lung disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29 (3): 61–66 (in Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66

54. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014; 43 (1): 276–85. DOI: 10.1183/09031936.00196412

55. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

56. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

57. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551

58. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (10): 989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373

59. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep*. 2020; 5 (6): 940–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017

60. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. 2020; 34 (7–8): 1498–514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894

61. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020

62. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76: 402–4. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308

63. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 258–63. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052

64. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603

65. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27: 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z

66. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557

67. Patel R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136: 1342–6. DOI: 10.1182/blood.202007938

68. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

69. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache*. 2020; 60: 1797–9. DOI: 10.1111/head.13941

70. Liu J.W.T.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O. et al. Post-COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020; 78 (11): 753–4. DOI: 10.1590/0004-282X20200187

71. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896

72. Dedov D. New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects, prevention, importance of vitamins and trace elements. *Vrach*. 2022; 33 (2): 47–49 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-02-07

73. Dedov D.V., Marchenko S.D. Vitamins, iron, zinc, selenium, selenium-containing drugs in the complex prevention of complications and treatment of patients with COVID-19. *Pharmacy*. 2022; 71 (1): 5–9. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-01

### POSTCOVID SYNDROME IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

Associate Professor **V. Skvortsov, MD**; **A. Tumarenko**, Candidate of Medical Sciences; **E. Skvortsova**; **D. Shtonda**  
Volgograd State Medical University

*Postcoid syndrome (post-COVID-19 syndrome, Long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID) is a consequence of a new coronavirus infection (COVID-19), in which up to 20% of people who have had a coronavirus infection suffer from long-term symptoms lasting up to 12 weeks or longer. Postcoid syndrome is represented in ICD 10 by code U09.9 «Condition after COVID-19, unspecified.» There is no universal consensus on the definition of postcoid syndrome. Some authors suggest that the subacute period begins three weeks after the onset of symptoms, since the average duration of a positive polymerase chain reaction (PCR) in symptomatic patients is estimated at 24 days.*

**Key words:** COVID-19, postcoid syndrome, systemic lesions, diagnostics, treatment.

**For citation:** Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Skvortsova E.M. et al. *Vrach*. 2022; 33 (4): 19–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

**Об авторах/About the authors:** Skvortsov V.V. ORCID: 0000-0002-2164-3537



Российский Конгресс  
ФИТНЕС, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ЗДОРОВЬЕ

## 3-ий Российский Конгресс ФИТНЕС, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ЗДОРОВЬЕ

при диабете, ожирении, остеопорозе,  
сердечно-сосудистых и других заболеваниях

# Приглашаем

Врачей эндокринологов, кардиологов, реабилитологов, травматологов, ВОП и ЛФК







ПРОГРАММА КОНГРЕССА БУДЕТ ПОДАНА НА АККРЕДИТАЦИЮ В КОМИССИЮ ПО НМО

## 9–10 июня 2022 г.

Москва, ул. Новый Арбат, 36

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

## Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах

**А.Н. Волобуев**, доктор биологических наук, профессор,  
**П.И. Романчук**, кандидат медицинских наук,  
**Н.П. Романчук**, кандидат медицинских наук,  
**С.В. Краснов**, доктор биологических наук, профессор,  
**И.Л. Давыдкин**, доктор медицинских наук, профессор  
 Самарский государственный медицинский университет  
 E-mail: volobuev47@yandex.ru

*Рассмотрены молекулярные механизмы возникновения кратковременной и долговременной памяти в коре головного мозга человека. Показано, что кратковременная память обусловлена усилением функции синаптических связей в коре головного мозга, а долговременная память – возникновением дополнительных дублирующих синаптических связей. Забывание и вспоминание различных понятий происходит за счет разрыва и последующего восстановления синаптических связей в циклических нейронных цепях новой коры. Оценены принципы медикаментозного воздействия при развитии дементного состояния.*

**Ключевые слова:** геронтология, старческая деменция, новая кора, энторинальная кора, гиппокамп, синаптическая связь, циклическая нейронная цепь.

**Для цитирования:** Волобуев А.Н., Романчук П.И., Романчук Н.П. и др. Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах. Врач. 2022; 33 (4): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

Старческая деменция представляет собой важную социально-экономическую проблему, связанную как с ухудшением качества жизни людей старших возрастных групп, так и с экономическими потерями в народном хозяйстве, обусловленными потерей накопленного опыта квалифицированной части человечества.

Заболевание начинается примерно за 15 лет до клинической манифестации и протекает в продромальной форме (умеренное когнитивное снижение). В первую очередь поражается энторинальная кора головного мозга, что проявляется снижением эпизодической памяти [1]. По мере прогрессирования заболевания и вовлечения в процесс остальных зон коры появляются другие формы когнитивного дефицита, что в конечном итоге ведет к развитию тяжелой формы деменции.

У здоровых людей старше 70 лет примерно в 40% случаев память не ухудшается и сопоставима с таковой у людей 35 лет. Однако в 60% случаев память в той или иной степени слабеет, из которых у 50% наблюдается легкое нарушение памяти – доброкачественная старческая забывчивость, у остальных развивается прогрессирующее дегенеративное заболевание, зачастую переходящее в болезнь Альцгеймера.

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

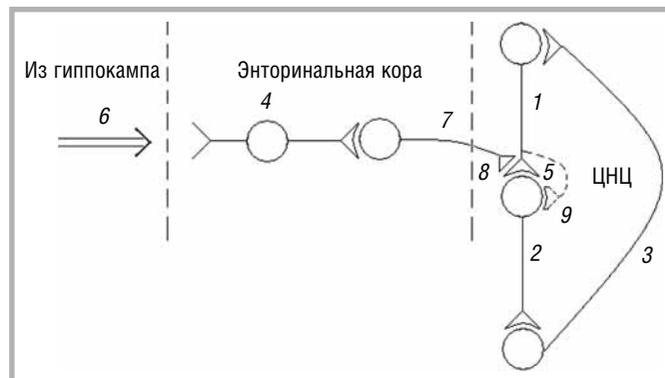
Для понимания роли первичного поражения энторинальной коры в развитии старческой деменции, рассмотрим молекулярные механизмы памяти, открытые Э. Канделем, за что он был удостоен Нобелевской премии в 2000 г. [2].

Э. Кандель изучал в основном имплицитную или бессознательную память, которая лежит в основе выработки условных рефлексов. Например, навыки восприятия, моторные навыки типа езды на велосипеде, подачи мяча в теннисе и т.д. В отличие от имплицитной памяти, эксплицитная память – это способность сознательно вспоминать людей, предметы, факты и события.

Согласно Э. Канделю необходимо отдельно рассматривать молекулярные механизмы кратковременной (несколько секунд – несколько десятков секунд) и долговременной памяти.

Кратковременная память возникает за счет так называемого усиления функции синаптических связей. На рис. 1 показана отдельная циклическая нейронная цепь (ЦНЦ) неокортекса, состоящая из трех нейронов (1, 2, 3). Показан также электроимпульсный информационный путь из гиппокампа через энторинальную кору в ЦНЦ новой коры. Переход из энторинальной коры в новую кору содержит структуры, активизирующие кратковременную или долговременную память в ЦНЦ. Активирующий память путь исходит из гиппокампа (6) через нейроны энторинальной коры (4, 7) в ЦНЦ новой коры. Показано два нейрона из трех, которые составляют нейронные слои энторинальной коры. Будем подробно рассматривать только связь нейронов (1) и (2) в ЦНЦ. Остальные связи (2, 3) и (3, 1) функционируют аналогично. ЦНЦ может состоять из  $\geq 3$  нейронов.

Нейромедиатором синаптической связи (5) нейронов (1) и (2) может служить, например, глутамат (глутаминовая аминокислота). В качестве медиаторов могут выступать также дофамин, норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и др. [3].



**Рис. 1.** Схема возникновения кратковременной и долговременной памяти в нейронах новой коры (описание в тексте)  
**Fig. 1.** Scheme of the emergence of short-term and long-term memory in neocortical neurons (description in text)

Медиаторы оказывают либо возбуждающее (например, глутамат, дофамин, норадреналин) либо тормозное (например, ГАМК) действие.

Для активизации памяти вследствие периодической подачи импульсов (потенциалов действия) по пути, активирующему память, служит нейрон (7) энторинальной коры, который выделяет нейромедиатор серотонин в синаптическую щель (8). Серотонин, связываясь с метаболитными рецепторами синаптического окончания нейрона (1), запускает синтез из аденозинтрифосфата (АТФ) в синапсе (5) этого нейрона циклического аденозинмонофосфата (АМФ) (рис. 2). Циклический АМФ вызывает активацию протеинкиназы А, что ведет к усиленному выделению в синаптическую щель (5) нейромедиатора глутамата. Такое усиленное выделение нейромедиатора может продолжаться несколько минут, обеспечивая кратковременную память на импульсы из гиппокампа (6).

Переход кратковременной памяти в долговременную память, которая может сохраняться очень долго, часто в течение всей жизни, связан с отращиванием дополнительных синаптических окончаний (9) у нейрона (1) (см. рис. 1).

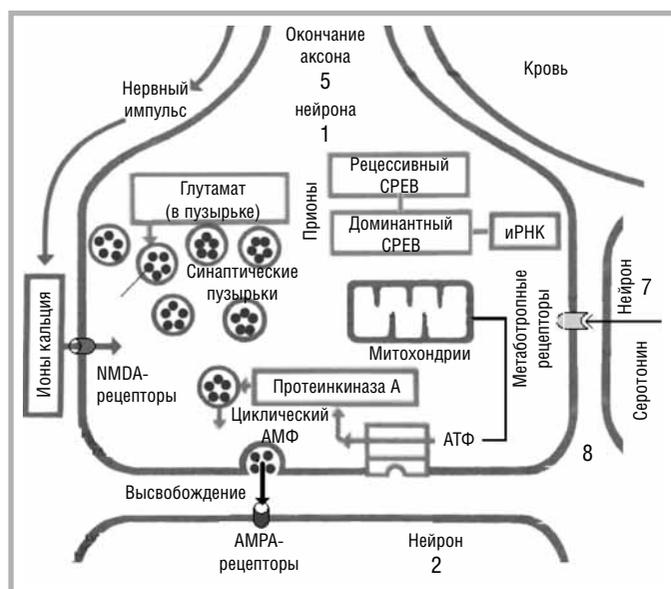
Молекулярный механизм появления дополнительной синаптической связи довольно сложен. В синапсе (5) при подаче на него серотонина от синапса (8) нейрона (7) происходит не только активация протеинкиназы А, но и MAP-киназы. Обе эти киназы поступают к ядру нейрона (1), взаимодействуя с регуляторными белками CREB-1 и CREB-2 (*cyclic AMP response element-binding protein* – белок, связывающий элемент, реагирующий на циклический АМФ). Причем белок CREB-1

активируется протеинкиназой А, а белок CREB-2 инактивируется MAP-киназой. Регуляторные белки CREB-1 активируют экспрессию генов, а CREB-2 – подавляют экспрессию генов. Гены, кодирующие CREB-2, задают довольно высокий порог для преобразования кратковременной памяти в долговременную. Именно поэтому мы долго помним только некоторые события, большинство событий забываются. Для возникновения новых синаптических связей требуется не только включение одних генов, но и выключение других генов. Активация генов создает условия для наработки белкового материала для возникновения рядом с синаптической связью (5) нейрона (1) дополнительной синаптической связи (9) (на рис. 1 показано пунктиром).

У одного нейрона может быть примерно 1300 синаптических связей, соединяющих его примерно с 25 клетками-мишенями, например, другими нейронами. Необходимость отращивать дополнительные синапсы около каждой синаптической связи этого нейрона отсутствует. Только на некоторые синапсы идет воздействие для активации долговременной памяти.

При активации генов в ядре синтезируется молекула иРНК, на базе которой могут образовываться новые белки. Молекулы иРНК поступают из ядра во все синапсы нейрона. В синапсах присутствует белок CREB, который активируется серотонином от нейрона (7). Белок CREB является прионом. Прион может сворачивать свою пептидную цепь двояко, образуя 2 функционально различные формы: доминантную и рецессивную. Обычно белок CREB находится в рецессивной форме. Под действием серотонина белок CREB переходит из рецессивной формы в доминантную, которая активирует иРНК (см. рис. 2). На базе активной иРНК в синапсе нейрона (5) синтезируются белки, необходимые для отрастания дополнительных синапсов (9). В других синапсах, на которые не воздействовал серотонин, превращения белка CREB в доминантную форму не происходит, иРНК остается в неактивном состоянии, поэтому около этих синапсов не возникает дополнительных синаптических связей.

Доминантная форма белка CREB способна к самоподдерживанию. Это позволяет объяснить, как долговременная память может неограниченно долго поддерживаться в синапсах, несмотря на постоянный распад и обновление белков. Белки CREB могут сохраняться в синапсах неограниченно долго, поддерживая новообразованные синаптические окончания (9) и обеспечивая хранение памяти. Данная функция белка CREB является физиологически полезной. Однако самоподдерживание доминантной формы CREB часто может быть опасным для организма, вызывая различные виды нейродегенеративных заболеваний (например, у животных – коровье бешенство, у людей – болезнь Кройцфельда–Якоба, вызывающая прогрессирующее слабоумие), и даже приводить к возникновению злокачественных новообразований.



**Рис. 2.** Схема некоторых процессов в синапсе нейрона при формировании памяти (описание в тексте). **Примечание.** CREB – белок, связывающий элемент цитоплазматического полиаденилирования (*cyclic AMP response element binding protein*); иРНК – информационная РНК.

**Fig. 2.** Diagram of some processes in the neuronal synapse in the development of memory (description in text)

## ПРОЦЕССЫ ЗАБЫВАНИЯ И ВСПОМИНАНИЯ

На основе рассмотренного молекулярного механизма памяти более подробно разберем процесс забывания какого-либо понятия/слова. Зачастую мы мучительно пытаемся его вспомнить, но ничего не получается. Однако оно неожиданно всплывает в памяти через какое-то время.

В чем же суть этих процессов?

Допустим некоторое понятие/слово хранится в ячейке памяти — ЦНЦ. Использование этого понятия в процессе размышления или разговора происходит в результате возбуждения данной ЦНЦ. Возбуждение ЦНЦ определяется обращением мозга к «адресу» в гиппокампе, который соответствует данной ЦНЦ и кодирует ее [4]. Гиппокамп через энторинальную кору посылает сигнал на возбуждение ЦНЦ (см. рис. 1). Этот сигнал гиппокампа ощущается нами как необходимость вспомнить определенное понятие/слово.

Однако возможна ситуация, когда синаптическая связь терминали нейрона, который формирует (совместно с другими нейронами) ЦНЦ, расстыковывается. В этом случае, несмотря на сигнал с гиппокампа, ЦНЦ не возбуждается, и мы не можем вспомнить слово/понятие. Чаще это происходит с кратковременной памятью, при формировании которой у синапсов нет дублирующих синаптических связей. При этом гиппокамп обычно предоставляет мозгу другой «адрес», связанный с долговременной памятью и ведущий к ЦНЦ, в которой хранится, например, аналог данного понятия, синоним слова. Однако это создает дискомфорт в нашей когнитивной деятельности. Мы все равно стараемся вспомнить нужное слово, так как оно нам кажется более подходящим, ценным, хотя часто это не соответствует действительности.

Через какое-то время, обычно после ночного отдыха, мы вспоминаем нужное понятие/слово. Это связано с тем, что синаптическая связь восстановилась. Основная практическая рекомендация при забывании понятия/слова — не пытаться его вспомнить сразу. За редким исключением ничего не получится, так как синаптическая связь сразу не восстановится. Лучше всего, если кто-нибудь или что-нибудь поможет вам вспомнить слово/понятие, подскажет его. В данном случае прежний «адрес» в гиппокампе получит другая ЦНЦ, не поврежденная разрывом синаптической связи, где обосновывается подказанное понятие.

Возникает вопрос: чем доброкачественная старческая забывчивость отличается от деменции? Как при этих явлениях происходит воспоминание? Воспоминание имеет ту же генетико-молекулярную природу, аналогичную появлению дополнительных синаптических связей, рассмотренному ранее. При доброкачественной старческой забывчивости восстановление синаптической связи после ее разрыва происходит относительно быстро. Генетико-молекулярные механизмы, необходимые для такого восстановления, не повреждены.

Восстановление синаптических связей происходит относительно без проблем.

При деменции нарушаются генетико-молекулярные механизмы восстановления синаптических связей. Данные нарушения разнообразны и имеют различные причины, такие как снижение концентрации регуляторного белка CREB-1, что приводит к отсутствию активации экспрессии генов, или отсутствие активации иРНК, что ведет к недостаточному синтезу необходимого биоматериала для восстановления синаптической связи и т.д. Поэтому потеря памяти носит длительный и зачастую устойчивый характер.

Разрыв синаптической связи не является катастрофическим для когнитивной деятельности человека. Значительно более опасна ситуация, когда человек не может вспомнить сюжет какого-либо события своей биографии, жизни (свадьба, учеба, служба в армии и т.д.), особенно если это событие произошло недавно (*ретроградная амнезия*). В этом случае велика вероятность гибели нейрона или совокупности нейронов в ЦНЦ. Данная симптоматика может быть следствием начала развития болезни Альцгеймера.

Ретроградная амнезия может возникнуть при множественном разрыве синаптических связей, в том числе и дублирующих синапсов долговременной памяти в результате, например, травмы (ушиба) головы. При этом нарушается функционирование множества ЦНЦ. Информация зачастую не теряется, но не может быть использована. По мере восстановления синаптических связей пациент постепенно вспоминает события, предшествующие травме. При этом воспоминания сначала неуверенные, так как функционирует только кратковременная память. Затем, по мере создания дублирующих синапсов долговременной памяти, воспоминания закрепляются, становятся более ясными.

Возможна ситуация, когда синаптические связи разрываются в нейронах гиппокампа. В этом случае в нем теряется адресация определенного количества ЦНЦ, что приводит к невозможности размещения новой информации в данных ЦНЦ. Этот вариант потери памяти называется *антероградная амнезия*. Пациент не может запомнить вновь произошедшие с ним события. Обычно со временем, по мере восстановления синаптических связей в гиппокампе и, следовательно, восстановления его связи с ЦНЦ новой коры, ситуация с памятью улучшается.

Если разрыв синаптических связей происходит как в ЦНЦ, так и в гиппокампе, то возникает *антероретроградная амнезия*.

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Практическое применение изложенного молекулярного механизма памяти, перехода его в долговременную память ставит вопрос о возможной коррекции дементного состояния у пациентов старших возрастных групп с помощью лекарственных препаратов (ЛП).

В настоящее время основным ЛП, направленным на предотвращение деменции (прежде всего альцгеймеровского типа), является акатинол мемантин (3,5-диметил-1-адамонтанамин в виде гидрохлорида). Согласно предполагаемому фармакологическому действию, он является антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат), вследствие чего уменьшает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов, уменьшая поступление  $Ca^{2+}$  в нейроны, что снижает возможность их деструкции. Предполагается, что прием акатинол мемантина улучшает память.

NMDA-рецепторы играют в нейронах роль детектора совпадений [2]. По своим каналам они пропускают в клетку кальций тогда и только тогда, когда отмечают совпадение двух нейронных событий, одного пресинаптического и одного постсинаптического. Во-первых, пресинаптический нейрон (1) должен быть активирован и выделять в синаптическую щель нейромедиатор глутамат, во-вторых, AMPA-рецепторы постсинаптической мембраны должны связывать глутамат и деполяризовать клетку – нейрон (2) (см. рис. 2). Только в этом случае активируются NMDA-рецепторы нейрона (1), которые впускают в синапс клетки кальций, вызывая ее долговременную деполяризацию. Кальций, поступающий в синапс клетки, способствует выделению из нее в синаптическую щель через пресинаптическую мембрану нейромедиатора посредством механизма экзоцитоза.

Предполагаемый механизм действия акатинол мемантина в направлении сохранения памяти вызывает некоторые вопросы. Данный механизм связан с нарушением детектора совпадений – NMDA-рецепторов. Кратковременная память обусловлена выбросом в синаптическую щель (5) нейрона (1) (см. рис. 1) повышенного количества нейромедиатора глутамата. Акатинол мемантин в целом направлен на снижения выброса глутамата, т.е. он действует в противоположном направлении, поэтому улучшение памяти при приеме акатинол мемантина, по-видимому, должно быть подтверждено более длительными клиническими наблюдениями. Мемантин способен ингибировать нейротрансмиссию, играющую ключевую роль в формировании памяти, и, таким образом, нарушить когнитивную функцию [5].

В исследовании [2] указывается, что усиление выброса медиатора глутамата в синаптическую щель возможно за счет трех процессов: усиления выхода серотонина в синаптическую щель (8) (см. рис. 1, 2); повышения синтеза в синапсе (5) циклического АМФ; повышения активности протеинкиназы А.

Э. Кандель предлагает обратить внимание на препарат ролипрам [2]. Болезнь Альцгеймера связывают с накоплением в головном мозге неправильно свернутых внеклеточных белков –  $\beta$ -амилоидов. У клеток есть белковые комплексы – протеасомы, которые разрушают поврежденные таким образом белки. При болезни Альцгеймера активность протеасом наруша-

ется. Исследования на мышах показали, что ролипрам обладает способностью повышать активность протеасом, улучшая память. К сожалению, ролипрам имеет высокую токсичность, препятствующую его широкому применению. По нашему мнению, усилия, направленные на снижение токсичности ролипрама, могут привести к созданию высокоэффективного ЛП для терапии деменции.

Относительно недавно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США впервые за последние 18 лет одобрило препарат от болезни Альцгеймера – адуканумаб (aducanumab). Новый препарат нацелен на разрушение внеклеточных  $\beta$ -амилоидных бляшек в коре головного мозга и неправильно свернутых  $\tau$ -белков.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

## Литература

1. Касьянов Е., Филиппов Д. Вскрытие мозга: нейробиология психических расстройств. М.: АСТ, 2020; 224 с.
2. Кандель Э. В поисках памяти. Возникновение новой науки о человеческой психике. Пер. с англ. М.: АСТ; CORPUS, 2021; 736 с.
3. Хьюбел Д., Стивенс Ч., Кандель Э. и др. Мозг. Пер. с англ. М.: Мир, 1987.
4. Sandler R.A., Dong Song, Hampson R.E. et al. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design. *J Neural Eng.* 2015; 12 (5): 056017. DOI: 10.1088/1741-2560/12/5/056017
5. Бредесен Д. Нестареющий мозг. Глобальное медицинское открытие об истинных причинах снижения умственной активности, позволяющее обрести ясность ума, хорошую память и спасти мозг от болезни Альцгеймера. Пер. с англ. М.: ЭКСМО, 2019; 304 с.

## References

1. Kas'yanov E., Filippov D. Vskrytie mozga: neirobiologiya psikhicheskikh rasstroystv. M.: AST, 2020; 224 s. (in Russ.).
2. Kandel ER. In Search of Memory. The Emergence of a New Science of Mind. Transl. from engl. M.: AST; CORPUS, 2021; 736 s. (in Russ.).
3. Hubel D., Stevens C., Kandel E. et al The Brain. Transl. from engl. M.: Mir, 1987 (in Russ.).
4. Sandler R.A., Dong Song, Hampson R.E. et al. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design. *J Neural Eng.* 2015; 12 (5): 056017. DOI: 10.1088/1741-2560/12/5/056017
5. Bredesen D.E. The End of Alzheimer's. The First Program to Prevent and Reverse Cognitive Decline. Transl. from engl. M.: EKSMO, 2019; 304 s. (in Russ.).

## BENIGN FORGETFULNESS AND DEMENTIA IN OLD AGE GROUPS

*Professor A. Volobuev, Biol.D; P. Romanchuk, Candidate of Medical Sciences; N. Romanchuk, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Krasnov, Biol. D; Professor I. Davydkin, MD  
Samara State Medical University*

*The paper considers the molecular mechanisms of emergence of short-term and long-term memory in the human cerebral cortex. It shows that short-term memory is due to an increase in the function of synaptic connections in the cerebral cortex, while long-term memory is due to the emergence of additional duplicate synaptic connections. Forgetting and remembering various concepts occurs due to the disruption and subsequent restoration of synaptic connections in the cyclic neuronal circuits of the neocortex. The principles of drug exposure in the development of dementia are assessed.*

**Key words:** gerontology, senile dementia, neocortex, entorhinal cortex, hippocampus, synaptic connection, cyclic neuronal circuit.

**For citation:** Volobuev A., Romanchuk P., Romanchuk N. et al. Benign forgetfulness and dementia in old age groups. *Vrach.* 2022; 33 (4): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-05>

## Мальформация Арнольда–Киари: этиология, патогенез, диагностика и хирургическое лечение

**А.В. Яриков**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М.В. Остапюк**<sup>2,3</sup>,  
**И.А. Лобанов**<sup>2</sup>,  
**А.Ю. Ермолаев**<sup>2,3</sup>,  
**И.И. Смирнов**<sup>2</sup>,  
**И.А. Медяник**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук,  
**К.С. Яшин**<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А.П. Фраерман**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**О.А. Перльмуттер**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Д.С. Годанюк**<sup>4</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А.А. Калинин**<sup>5</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Приволжский окружной медицинский центр  
 Федерального медико-биологического агентства,  
 Нижний Новгород

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород

<sup>3</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет,  
 Нижний Новгород

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр  
 им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Федеральный Сибирский научно-клинический центр  
 Федерального медико-биологического агентства России,  
 Красноярск

**E-mail:** anton-yarikov@mail.ru

*Мальформация Арнольда–Киари (МАК) – группа врожденных аномалий развития заднего мозга и костей основания черепа, при которой происходит смещение миндалин мозжечка, в ряде случаев ствола и IV желудочка ниже уровня большого затылочного отверстия. В статье описаны этиология и патогенез данного заболевания. Изложена подробная классификация МАК. Среди представленных типов мальформаций наиболее распространенными являются I и II типы. Подробно описывается клиническая картина МАК: симптомы, связанные с нарушениями циркуляции ликвора, со сдавлением/дисфункцией ствола головного мозга или мозжечка, с сирингомиелией/миелопатией, с компрессией верхних отделов спинного мозга. Особое внимание уделено таким методам диагностики как компьютерная и магнитно-резонансная (МРТ) томографии, фазоконтрастная кардиосинхронизированная МРТ, также представлены современные методы и технические подходы хирургического лечения.*

**Ключевые слова:** нейрохирургия, аномалия Арнольда–Киари, мальформация Киари, сирингомиелия, краниовертебральные аномалии, гидроцефалия, эктопия миндалин мозжечка, декомпрессия задней черепной ямки.

**Для цитирования:** Яриков А.В., Остапюк М.В., Лобанов И.А. и др. Мальформация Арнольда–Киари: этиология, патогенез, диагностика и хирургическое лечение. Врач. 2022; 33 (4): 33–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-05>

**М**альформация (аномалия) Арнольда–Киари (МАК) – это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, определяющих структурные

взаимоотношения мозжечка, ствола головного мозга (ГМ), верхних шейных отделов спинного мозга (СМ) и костей основания черепа [1–3]. В 1891 г. патоморфолог из университета Праги Н. Chiary описал случай опускания миндалин мозжечка ниже большого затылочного отверстия (БЗО) у взрослого [4–6]. В 1894 г. немецкий патоморфолог J. Arnold опубликовал клинический случай ребенка с миелодисплазией и каудальным смещением структур мозжечка [1]. В 1907 г. сотрудники лаборатории E. Schwalbe и M. Gredig, которой руководил J. Arnold, провели морфологические исследования нервной системы у 4 младенцев со спинномозговыми грыжами и предложили термин «мальформация Арнольда–Киари» [7], который и закрепился с начала XX века [8]. По данным российских исследователей, частота возникновения МАК в популяции составляет 3,3–8,2 случая на 100 тыс. населения и в 20–85% наблюдений сопровождается формированием полости на разных уровнях СМ (сирингомиелия – СРМЛ), а иногда и ствола ГМ (сирингобульбия) [9–12]. По данным зарубежных источников, частота встречаемости МАК может достигать 500 случаев на 100 тыс. населения [13]. Такая разница может быть обусловлена низкой доступностью нейровизуализации и ее качеством, уровнем развития медицины, и в частности – нейрохирургии [14, 15].

Традиционное разделение МАК на 5 типов основано на количественном определении степени смещения миндалин мозжечка в БЗО ниже линии Чемберлена. В нейрохирургической практике чаще встречается МАК типа 0 и I, а МАК типа II–IV относится к редким тяжелым (часто несовместимым с жизнью) врожденным порокам развития.

**Классификация МАК.** В настоящее время на основании морфологических характеристик выделяют 5 типов МАК [16–18]:

- тип 0 – миндалины мозжечка заполняют всю большую затылочную цистерну, но не выходят за ее пределы; описывается как «переполненная» задняя черепная ямка (ЗЧЯ) и может характеризоваться нарушением циркуляции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ);
- тип I проявляется опусканием миндалин мозжечка ниже БЗО. Опущение миндалин  $\leq 3$  мм считаются нормой, от 3 до 5 мм – пограничным значением,  $>5$  мм – патологическим. IV желудочек при этом не изменен (допускается его незначительная вытянутость), продолговатый мозг уплощен. В ткани вытянутых миндалин определяется глиоз. В среднем в 50% случаев МАК типа I сочетается с СРМЛ;
- тип II – смещение миндалин мозжечка вместе с его червем до позвонка С2 или ниже, а также каудальная дислокация нижних отделов ствола ГМ в БЗО;

- тип III характеризуется каудальной дислокацией всех структур ЗЧЯ, смещением мозжечка в позвоночный канал и субокципитальным или высоким менингомиелоцеле шейного отдела СМ;
- тип IV – гипоплазия мозжечка и опущение продолговатого мозга.

Учитывая, что приблизительно в 50% случаев МАК типа I сочетается с СРМЛ, часть исследователей предлагает разделять ее на 2 вида [19, 20]:

- А – МАК, сочетанная с СРМЛ (рис. 1);
- Б – МАК, не сочетающаяся с СРМЛ.

**Этиология и патогенез.** Предполагается, что основную роль в развитии МАК играет патология внутриутробного развития костных и мягкотканых структур ЗЧЯ [21, 22]. В 1965 г. W.J. Gardner впервые предположил, что причиной каудальной дислокации мозжечка при МАК является недостаточный объем ЗЧЯ [23]. Он отметил, что у данных пациентов место прикрепления намента мозжечка располагается ниже, чем в норме. Ограничение размеров ЗЧЯ может происходить также снизу за счет базиллярной импрессии и укорочения размеров ската. Учитывая эмбриональный характер недоразвития костей ЗЧЯ, предполагается возможность не только спорадического, но и наследственного характера МАК. Широкое разнообразие неврологических симптомов при МАК обусловлено анатомическими особенностями краниовертебрального перехода: миндалины мозжечка и нижние отделы продолговатого мозга опускаются вниз, что приводит к компрессии каудальных отделов ствола ГМ, мозжечка, верхних шейных сегментов СМ, а также к сдавлению и перегибу нижних черепных нервов [24]. Кроме того, на уровне БЗО может происходить компрессия позвоночной и задней нижней мозжечковой артерий с развитием ишемических расстройств в вертебрально-базиллярном бассейне [25, 26]. Еще одной ведущей причиной симптоматики при МАК считается расстройство циркуляции ЦСЖ, возникающее на уровне БЗО [8, 27, 28]. Пульсовая гидродинамическая волна, возникающая в желудочковой системе, гасится из-за затрудненного

оттока ЦСЖ из полости IV желудочка в большую затылочную цистерну за счет соударения со стенками центрального канала СМ [4, 29]. Возникает порочный круг, при котором прогрессирует смещение мозжечка, что приводит к сдавлению ствола ГМ, а волна ЦСЖ, направленная в каудальном направлении, приводит к постепенному расширению центрального канала СМ и образованию полости СРМЛ [11, 30].

В 1969 г. В. Williams путем мониторинга давления в желудочках ГМ и подоболочечном пространстве СМ показал, что при блоке субарахноидального пространства на уровне большой затылочной цистерны имеется большой градиент давления ЦСЖ в черепе и позвоночном канале, что приводит к «засасыванию» ЦСЖ в центральный канал СМ через его устье в области IV желудочка.

В настоящее время наиболее полная концепция патогенеза СМ разработана J. Klekamp (2002) [31]. По его мнению, СРМЛ представляет собой состояние хронического интерстициального отека СМ в результате скопления в нем межклеточной жидкости. При СРМЛ образование кист происходит только при наличии более высокого давления ЦСЖ в центральном канале СМ по сравнению с субарахноидальным пространством СМ или при вытеснении ЦСЖ из субарахноидального пространства СМ.

Е.Н. Oldfield и соавт., проанализировав данные нативной и фазоконтрастной МРТ, интраоперационной ультрасонографии, выдвинули оригинальную гипотезу развития и прогрессирования СРМЛ при МАК. Во время кардиальной систолы смещение вниз эктопированных миндалин мозжечка создает блокаду субарахноидального пространства на уровне БЗО, и с каждой последующей систолой миндалины начинают функционировать как поршневая система с передачей систолического давления ЦСЖ, которая воздействует на поверхность СМ и проходит через периваскулярное и интерстициальное пространства в вещество СМ, формируя СРМЛ-полость [32].

**Клиническая картина.** До появления нейровизуализации пациентам с болями в шейно-затылочной области в большинстве случаев ставили диагноз «шейный остеохондроз» [16].

МАК может клинически манифестировать в разном возрасте, чаще всего в 20–40 лет [33].

Симптоматика МАК исходит из 3 основных патофизиологических последствий неупорядоченной анатомии ЗЧЯ [34–37]:

1. Симптомы, связанные с нарушениями циркуляции ЦСЖ:

- боли в шейно-затылочной области, провоцируемые физической нагрузкой и (или) пробой Вальсальвы (форсированный выдох при закрытом носе и рте);
- гидроцефалия со всем разнообразием ее симптомов.

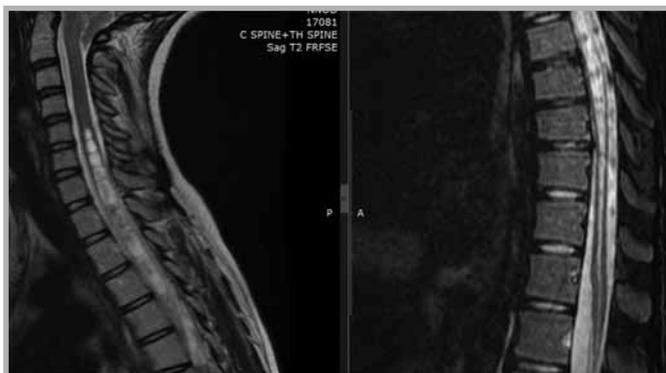


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ): СРМЛ шейного и грудного отделов СМ

Fig. 1. MRI: syringomyelia of the cervical and thoracic spinal cord

2. Симптомы, связанные со сдавлением/дисфункцией ствола ГМ или мозжечка (включая черепные нервы):

- затруднение глотания, аспирация, дисфагия;
- охриплость, дизартрия;
- отсутствие рвотного рефлекса;
- апноэ во сне, храп;
- нистагм, чаще направленный вниз;
- стволовая атаксия (походка «пьяного моряка»);
- звон в ушах;
- атаксия, головокружение;
- дроп-атаки, синкопальные состояния, синусовая брадикардия;
- языкоглоточная и тригеминальная невралгия, нарушение чувствительности в зоне тройничного нерва;
- слабость и девиация языка;
- снижение подвижности мягкого нёба.

3. Симптомы, связанные с СРМЛ/миелопатией, компрессией верхних отделов СМ:

- нарушение функции верхнего и (или) нижнего мотонейрона;
- снижение или утрата температурной и болевой чувствительности;
- сколиоз (чаще левосторонний в грудопоясничном отделе; отклонение вправо больше ассоциировано с идиопатическим сколиозом) [32];
- пирамидная недостаточность (парезы, парезы, парезы).

По темпам развития симптоматики О.Е. Егоров и соавт. (2004) предложили выделять следующие 3 формы течения МАК [38]:

- латентная, со стабильным, малосимптомным течением на протяжении нескольких лет (11–65% пациентов);
- медленно-прогрессирующая, с нарастанием основных симптомов в сроки от 6 мес до 2 лет (29–70%);
- быстро-прогрессирующая, основные клинические симптомы развиваются в течение 6 мес (6–9%).

Нарушение циркуляции ЦСЖ на уровне БЗО является причиной самого распространенного симптома — боли в шейно-затылочной области с иррадиацией в плечи и надплечья, которая встречается в 50–75% случаев [17, 39]. Данные боли усиливаются при чихании, кашле, физической нагрузке, запрокидывании головы кзади, натуживании и пробе Вальсальвы [15, 40]. Следует дифференцировать головную боль при МАК от других ее видов (головная боль напряжения, мигренозные, кластерные, затылочные невралгии и др.). Некоторые исследователи типичными для МАК считают кашлевые головные боли, так как они свидетельствуют о связи с внутричерепным давлением [25, 41]. В более редких случаях возможны пароксизмы головных болей высокой интенсивности, сопровождающиеся тошнотой и рвотой у 10–20% пациентов. Головокружения при МАК встречаются примерно у 84% пациентов; причиной головокружений является компрессия сосудов вертебро-базиллярного бассейна, внутричерепная ги-

пертензия и расстройства циркуляции ЦСЖ [35, 39, 42]. Компрессия мозжечка может вызывать атаксию, дисметрию, нистагм [43]. Компрессия ствола ГМ и СМ может привести к миелопатии и ядерной дисфункции каудальной группы черепных нервов, нарушению функции дыхательного и сосудодвигательного центров. Стволовое поражение проявляется различными клиническими вариантами бульбарного синдрома, глазодвигательными расстройствами и поражением тройничного нерва. Бульбарный синдром встречается в 5–30% случаев и представлен разнообразными сочетаниями дисфагии, дисфонии, дизартрии, но чаще выявляется только снижение глоточного рефлекса [27]. Нарушение глотания связано с компрессией ствола ГМ и часто встречается у пациентов без СРМЛ на начальных стадиях МАК [44]. Глазодвигательные расстройства встречаются в 5–40% случаев и могут проявляться нистагмом, диплопией и, в более редких случаях, осциллопсией (дрожание предметов перед глазами). Одностороннее снижение слуха отмечается в 3–14% случаев. Самый распространенный симптом СРМЛ — диссоциированные расстройства чувствительности (снижение болевой и температурной чувствительности при сохранности проприоцептивной), которые наблюдаются у 69% пациентов с сочетанием МАК и СРМЛ [17, 30]. Для пациентов с прогрессирующей СРМЛ характерно поражение передних рогов СМ; симптомами СРМЛ являются спинальный пирамидный синдром в виде пара-, геми- и (или) тетрапареза. Сначала происходит одностороннее поражение дистальных мышц верхней конечности, их атрофия, вместе с чем уменьшаются перспективы на восстановление [30, 45]. Контралатеральная верхняя конечность вовлекается в процесс позднее. Развитие пареза в нижних конечностях встречается на более поздних стадиях МАК. Описаны случаи нейропатического поражения суставов (суставы Шарко) у пациентов с МАК и протяженной СРМЛ шейного и грудного отделов СМ. МАК может проявляться нарушением сердечного ритма и тахикардией [8]. Нарушение сердечного ритма при МАК связывают с расстройством вегетативной иннервации сердца в сфере высшей нейрогормональной регуляции с преобладанием вагусных нарушений на фоне гипертонии-гидроцефального синдрома [46].

Заподозрить МАК возможно при внешнем осмотре в случае выявления иных аномалий развития («стигм дизэмбриогенеза»), являющихся своеобразными фенотипическими маркерами пренатального дизонтогенеза: симптом «короткой шеи»; добавочные шейные ребра; низкая граница роста волос; неправильный прикус; эпикант; «готическое нёбо»; воронкообразная грудь; кифосколиоз; плоскостопие; ротационная установка головы и др. Полиморфизм клинической картины МАК требует дифференциации с широким спектром заболеваний: рассеянный склероз; цервикальная миелопатия; миопатии; новообразования краниовертебрального перехода; боковой амиотрофический склероз и др. [33].

**Диагностика.** Сложность диагностики МАК связана с широким разнообразием клинической картины, а также низкой информированностью врачей первичного звена о данной патологии. МРТ – наиболее информативный и широко используемый метод диагностики МАК [1, 17, 47]. МРТ, помимо обнаружения характерной дислокации миндалин мозжечка, позволяет получить полезную информацию о наличии или отсутствии коморбидной патологии (СРМЛ, гидроцефалии, опухоли и др.) [43, 48, 49]. МРТ-критериями постановки диагноза МАК типа I предлагается считать опущение одной из миндалин на  $>5$  мм ниже линии Чемберлена при условии, что вторая миндалина опущена на  $\geq 3$ –5 мм (рис. 2) [36, 50].

На МРТ эктопия миндалин мозжечка выявляется в 0,56–0,77% наблюдений [4]. В 1992 г. D.J. Mikulis и соавт. провели исследование, в котором установили средние границы «ненормального» опущения миндалин мозжечка для отдельных возрастных групп: младше 10 лет – 6 мм; 10–30 лет – 5 мм; 30–79 лет – 4 мм; старше 79 лет – 3 мм. На основе этого был сделан вывод, что ни одно измерение не является достаточным для диагностики МАК типа I без вспомогательных клинических данных и нейровизуализации, у детей может наблюдаться более выраженная эктопия миндалин без других симптомов [51]. В исследовании H. Masug и соавт. СРМЛ чаще выявляли у пациентов с незначительной эктопией миндалин мозжечка, нежели у пациентов с опущением до 15 мм. На основе этого был сделан вывод, что величина пролабирования миндалин мозжечка в БЗО не является главным прогностическим фактором в развитии СРМЛ [52]. При обнаружении СРМЛ-кисты, верхний или нижний полюс которой не определяются, исследование необходимо расширить, захватив другие отделы СМ до полной визуализации границ полости. При выявлении СРМЛ также необходимо проведение сканирования краниовертебрального перехода для выявления возможных аномалий строения этой области и дополнительное введение контрастного препарата при подозрении на опухоль СМ. Стенки СРМЛ-полости никогда не накапливают контрастного вещества, МРТ-сигнал от содержимого полости после контрастирования не меняется. По форме контуров

кисты в сагиттальной плоскости в области ее полюсов можно косвенно судить о давлении в полости. Кисты с округлым контуром полюса имеют высокое давление, с заостренным контуром – низкое [53].

Фазоконтрастная кардиосинхронизированная МРТ (cine-MPT) является наилучшим методом исследования изменений циркуляции ЦСЖ [5, 54]. Cine-MPT позволяет уточнить патогенез СРМЛ у пациентов с МАК и определить место блокирования ЦСЖ [55, 56]. Для оценки ликвородинамики необходимо получить данные таких скоростных характеристик как средняя, объемная и пиковая скорость на уровне межжожковой, предмостовой и мозжечковой цистерн, на уровне БЗО, а также на уровне позвонков С2–3. V.M. Naughton и соавт. измеряли максимальные пиковые скорости в БЗО у пациентов с МАК типа I до оперативного лечения и у здоровых добровольцев. Они определили достоверное увеличение максимальной систолической скорости в БЗО у пациентов с МАК типа I. В данном исследовании сравнения с послеоперационными результатами не проводилось [57].

Cine-MPT необходима для исследования тока ЦСЖ, однако она не может дать ответ на вопрос о необходимости хирургического вмешательства при МАК и должна быть использована только как дополнительный метод исследования. Значение cine-MPT в принятии решения о необходимости нейрохирургического вмешательства спекулятивно [16]. Существует корреляция между положительной динамикой послеоперационных симптомов и улучшением оттока ЦСЖ через БЗО на послеоперационной cine-MPT [58]. Однако cine-MPT следует использовать с осторожностью при оценке состояния пациентов с МАК, поскольку надежность данных исследований может быть низкой, особенно для пациентов с умеренной дисфункцией пассажа ЦСЖ [59]. В качестве послеоперационного контроля через 4 мес выполняют МРТ краниовертебрального перехода для оценки степени декомпрессии ЗЧЯ, величины большой затылочной цистерны. Послеоперационную МРТ всех отделов СМ проводят для оценки изменений СРМЛ-кисты.

МРТ-ангиографию используют для оценки анатомии сосудистой системы. Особое внимание при этом обращается на расположение задних нижних мозжечковых артерий.

Для оценки состояния проводящих путей ГМ в ЗЧЯ и в области краниовертебрального перехода при МАК выполняется магнитно-резонансная трактография.

Пациентам, имеющим противопоказания к МРТ, проводят компьютерную томографию (КТ) с миелографией/цистернографией. Современная высокоскоростная (например, 64-срезовая и выше) спиральная КТ с сагиттальной и МРР-реконструкцией может быть достаточно информативной

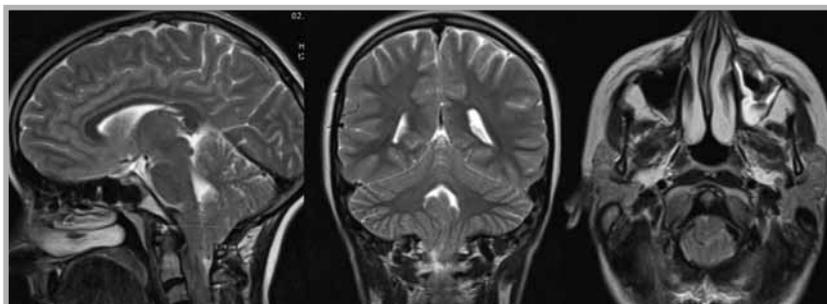


Рис. 2. МРТ ГМ: эктопия миндалин мозжечка на 1,79 см ниже линии Чемберлена  
Fig. 2. Brain MRI: cerebellar tonsillar ectopia 1.79 cm below the Chamberlain line

и без введения контрастного вещества [50]. При наличии у пациента сопутствующей костной патологии краниовертебрального перехода (базиллярной импрессии, платибазии, ассимиляции позвонка С1, аномалии Киммерли) КТ может потребоваться для определения оптимального алгоритма лечения [9]. У некоторых пациентов с МАК типа I при КТ можно выявить деформацию шейного отдела позвоночника по типу гиперлордоза, развитие которого объясняется снижением компрессии нервных структур при наклоне головы назад [17]. У 41% пациентов с СРМЛ и МАК типа I выявляют деформации позвоночника.

**Лечение МАК.** Само по себе наличие МАК и СРМЛ без неврологической симптоматики и клинической картины не является показанием к операции [11, 60]. В спорных случаях необходимо проводить cine-MPT и оценивать ликвородинамику. Операция показана лишь тем пациентам, у которых имеется клиническая симптоматика, связанная с МАК и существенно ухудшающая качество жизни, и (или) прогрессирование симптоматики [61, 62]. Основными целями нейрохирургического вмешательства являются восстановление нормальной циркуляции ЦСЖ, создание большой затылочной цистерны и остановка прогрессирования сдавления ствола ГМ [48, 63, 64]. Ликвидация СРМЛ возможна только при восстановлении циркуляции ЦСЖ на краниовертебральном уровне [14]. Это приводит к постепенному увеличению давления ЦСЖ в субарахноидальном пространстве СМ, вытеснению застойной ЦСЖ из центрального канала в естественные ликворопроводящие пути и нормализации онкотического градиента по обе стороны СМ.

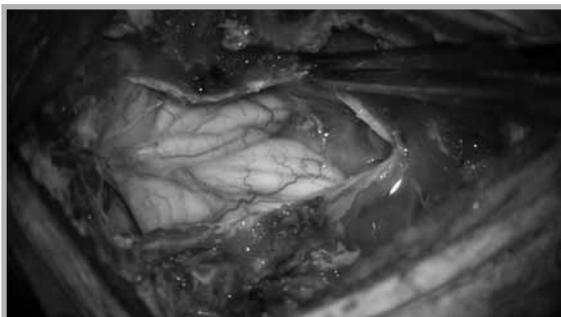
Все операции выполняются в положении пациентов полусидя, лежа на животе или боку [59, 65]. Положение «лежа на животе» (concorde) практически полностью исключает риск развития воздушно-венозной эмболии, кроме того, оно занимает меньше времени при укладке пациента, чем положения «сидя» и «полусидя». Положение пациента «полусидя», по мнению некоторых нейрохирургов, является более предпочтительным, чем положение «лежа на животе», так как обеспечивает лучший обзор и ориентировку в ране при необходимости ревизии отверстия Мажанди, а также ассоциируется с меньшей кровопотерей. Диапазон методов хирургического лечения больных МАК представлен более чем 20 разновидностями оперативных методик [6, 13]. При задних доступах используются различные варианты вмешательств и их комбинации. Выполнение краниоэктомии варьирует от экономичной (2×2 см) до широкой декомпрессии (от середины затылочной кости с латеральным расширением). Широко дискутируется вопрос в необходимости ламинэктомии позвонка С1. При рассечении твердой мозговой оболочки (ТМО) перед нейрохирургом встает выбор между линейным и Y- и T-образным разрезом. Вертикальный линейный разрез ТМО не обеспечивает необходимое увеличе-

ние полезной площади дефекта ТМО, при этом Y- и T-образный разрез технически несколько сложнее для проведения пластики (рис. 3).

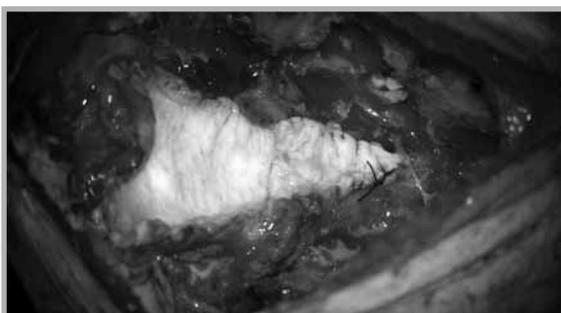
Следующий этап принятия решения — арахноидальная оболочка. Современная концепция предполагает сохранение целостности арахноидальной оболочки, однако наличие спаек в подпаутинном пространстве может вызывать нарушения тока ЦСЖ. При спаечном процессе или невозможности визуальной оценки субарахноидального пространства некоторыми нейрохирургами предлагается проводить линейное вскрытие паутинной оболочки с последующей ревизией подпаутинного пространства [17]. После вскрытия арахноидальной оболочки появляется возможность провести обзор и ревизию отверстия Мажанди с целью восстановления циркуляции ЦСЖ на уровне большой цистерны [15], что может подтверждаться с помощью введения красителей в большую цистерну и фактом транспозиции контраста в периваскулярные и периневральные пространства верхнешейных корешков [54]. Некоторым пациентам из-за расширения IV желудочка на этом этапе возможно проведение имплантации вентрикуло-субарахноидальных шунтов. После выполненной декомпрессии производится герметичное закрытие ТМО с целью предупреждения ликвореи в послеоперационном периоде, риск которой у данных пациентов выше в связи с нарушенной циркуляцией ЦСЖ. Для пластики ТМО применяется аутокань (широкая фасция бедра — рис. 4, фрагмент затылочного апоневроза) или искусственные оболочки (xenoDURA, Реперен, Dura Soft, Dura Armor, Лиопласт, DuraMatrix, NeoDura и др.) [9, 66].

Для снижения риска развития послеоперационной адгезии трансплантата, выраженного рубцово-спаечного процесса и нарушения циркуляции ЦСЖ некоторые авторы рекомендуют избегать пластики аутоканью [27]. В дополнение к описанной методике декомпрессии рядом нейрохирургов предлагается проведение резекции миндалин мозжечка до уровня 5–10 мм выше БЗО путем их коагуляции или субпиального иссечения для устранения компрессии продолговатого мозга, нервных корешков и шейного отдела СМ [15, 64, 65]. Субпиальная резекция миндалин мозжечка является оправданной при их опущении до уровня позвонка С2 и ниже [17]. У некоторых больных при наличии большого костного дефекта выполняется пластика дефекта черепа имплантатом (КОНМЕТ, Медбиотех, Реперен и др.) (рис. 5). Это позволяет уменьшить спаечный процесс снаружи от ТМО и устранить фактор сдавления арахноидального пространства отечными мышцами [9].

Некоторые нейрохирурги описывают вариант лечения МАК типа I без пластики ТМО для снижения риска послеоперационных осложнений, считая его достаточным для достижения цели операции [67]. Они предлагают выполнять пациентам с МАК типа I только костную декомпрессию: субокципитальную краниоэк-



**Рис. 3.** Y-образный разрез ТМО  
**Fig. 3.** Y-shaped incision of the dura mater (DM)



**Рис. 4.** Аутопластика ТМО широкой фасцией бедра  
**Fig. 4.** DM autoplasty with the fascia lata



**Рис. 5.** Пластика костного дефекта после декомпрессии титановой пластиной КОНМЕТ  
**Fig. 5.** Bone defect plasty after decompression with a KONMET titanium plate



**Рис. 6.** Декомпрессия при МАК с помощью резекции затылочной кости, ламинэктомии позвонка С1  
**Fig. 6.** Decompression in ACM with occipital resection, C1 laminectomy

томию для широкой декомпрессии полушарий мозжечка, ствола ГМ и срединных структур; ламинэктомию позвонка С1 для декомпрессии шейного отдела СМ (рис. 6). Данная позиция обосновывается тем, что при МАК типа I гидроцефалия встречается крайне редко, а значит ток ЦСЖ через отверстие Мажанди сохранен, несмотря на опущение миндалин мозжечка и их спаянность с продолговатым мозгом.

В качестве критерия восстановления ликвородинамики предлагается использовать появление четкой пульсации ТМО, однако единственный критерий не может дать нужной достоверности. Для получения дополнительной информации может использоваться нейрофизиологический мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов, неинвазивное исследование краниовертебральных объемных соотношений, ликвородинамики и скорости кровотока в прямом синусе путем интраоперационной ультразвуковой доплерографии. Данный метод дает достаточную информацию о возможном послеоперационном регрессе симптоматики [66]. Американские нейрохирурги предлагают проводить вентрикулодренирующую операцию в качестве основного метода лечения сочетанной патологии МАК и гидроцефалии [34, 54]. Несмотря на то, что эндоскопическая тривентрикулостомия вытеснила другие варианты лечения при окклюзионной гидроцефалии, этот вид операции не является вариантом выбора при МАК, так как нет сведений о лечении данным методом пациентов с сопутствующей СРМЛ. Выделяют также другие виды нейрохирургических вмешательств: трансоральную декомпрессию и краниовертебральную декомпрессию с окципитоспондилодезом [66]. К методике трансоральной декомпрессии у пациентов с МАК следует прибегать в случаях выраженной передней компрессии и наличии базилярной инвагинации. По мнению большинства исследователей, у пациентов с комбинацией передней и задней компрессии, учитывая травматичность данного метода, целесообразно в качестве первого этапа хирургического лечения прибегать к стандартной краниовертебральной декомпрессии с одномоментной стабилизирующей операцией. Одномоментное выполнение краниовертебральной декомпрессии и стабилизирующей операции показано относительно небольшой группе пациентов с МАК при атлантаксиальной дислокации и высоким риске формирования нестабильности шейного отдела позвоночника, выявленных на этапе дооперационного обследования. Провоцирующими факторами для формирования нестабильности шейного отдела у пациентов с МАК типа I являются нарушения иннервации мышц шеи при наличии кисты СРМЛ на верхнешейном уровне СМ, фиброзные изменения в мышцах, повторяющиеся сокращения и растяжения мышц [66, 68]. Пример лечения пациентки с МАК представлен на рис. 7.

**Отдаленные результаты лечения.** X. Deng и соавт. исследовали отдаленные послеоперационные исходы на основании 152 проведенных декомпрессий ЗЧЯ и пришли к выводу, что наличие парезов в конечностях, признаки компрессии ствола ГМ и базилярной инвагинации являются предиктором неблагоприятных клинических прогнозов. Также на отдаленные результаты негативно влияют повторные операции, выраженная арахнопатия. Осложнения после выполнения декомпрессии ЗЧЯ наблюдаются у 3–40% пациентов [69] и включают в себя ликворею, асептический менингит, раневую инфекцию, гидроцефалию, дисфагию, нестабильность

в краниовертебральном переходе. В исследовании [70] при анализе 1946 операций по поводу МАК типа I было установлено, что развитие осложнений не зависит от возраста пациента. Ряд авторов указывают на то, что проведение операции без пластики ТМО приводит к осложнениям в 6% случаев (у 3 из 55 пациентов), в то время как при выборе более «агрессивного» нейрохирургического метода, включающего пластику ТМО, частота развития осложнений увеличивается до 12,4% (у 28 из 226 пациентов) [71].

Самым распространенным осложнением во всех сериях исследований оказалась послеоперационная раневая ликворея (у 5,9–9,5% пациентов) [71]. В качестве профилактики развития ликвореи рекомендуют качественно проведенную пластику ТМО и применение современных герметизирующих средств (Криофит, Неосульфакрилат, Силакрилат, BioGlue, Evicel, Тахокомб, LAMBA и др.). Вторым наиболее частым осложнением является асептический менингит (у 3,7–4,8% пациентов) [69]. По данным некоторых авторов, его развитие связано с материалом, используемым для пластики ТМО. При использовании аллотрансплантатов частота развития данного осложнения выше [69].

Оперативное вмешательство не позволяет остановить процесс опускания миндалин мозжечка в позвоночный канал. Сравнительная оценка глубины опускания миндалин в до- и послеоперационных периодах показала, что опущение миндалин мозжечка различной степени в послеоперационном периоде наблюдалась у 53%, отсутствие изменений в расположении миндалин – у 41% [29, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время можно проследить выраженную тенденцию активизации нейрохирургического лечения МАК. Реконструкция анатомической соразмерности между костными и невральными структурами ЗЧЯ и восстановление циркуляции ЦСЖ гарантируют хорошие результаты лечения. Своевременно и адекватно выполненная операция при патологии заднего мозга позволяет предотвратить развитие необратимых и малокурабельных морфофункциональных дефектов нервной системы

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

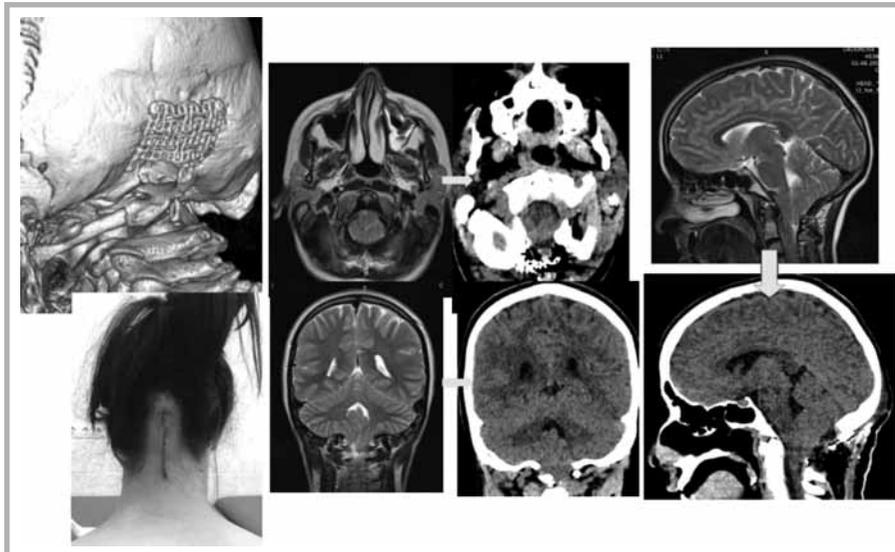


Рис. 7. Пример лечения пациентки с МАК типа I: представлены КТ, МРТ до и после операции и послеоперационной рубец

Fig. 7. An example of treatment in a ACM-I female patient: it presents CT and MRI findings before and after surgery and a postoperative scar

## Литература

- Черных Е.Г. Диагностика и лечение аномалии Арнольда–Киари (лекция). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010; 1: 4–10.
- Ступак В.В., Дмитриев А.Б., Томаш Г.В. и др. Мальформации Киари I и ее хирургическое лечение. В сб.: Поленовские чтения. Всеросс. научно-практ. Конф. к завершению отраслевой программы «Заболевания и повреждения нервной системы нейрохирургического профиля (изучение вопроса этиологии, патогенеза, организация медицинской помощи, разработка новых методов диагностики и лечения, реабилитации)» 2001–2005 гг. Мат-лы конф. Под ред. В.П. Берснева. СПб, 2005; 153 с.
- Шкарубо А.Н., Кулешов А.А., Чернов И.В. и др. Хирургическое лечение инвагинированного зубовидного отростка С2-позвонок, сочетающегося с аномалией Киари I типа. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017; 24 (1): 66–72. DOI: 10.17816/vto201724166-72
- Севостьянов Д.В. Мальформация Киари I типа: патогенез, диагностика, хирургическое лечение (обзор литературы). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011; 1 (33): 63–7.
- Бикмуллин Т.А., Бариев Э.Р., Анисимов В.И. Сравнительный анализ различных методов хирургического лечения аномалии Арнольда–Киари. *Практическая медицина*. 2015; 4–1 (89): 28–30.
- Иванов А.А., Воронов В.Г., Фомин Н.Ф. и др. Лечение пациентов взрослого и подросткового возраста с мальформацией Киари I типа. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2015; 7 (4): 38–44.
- Воронов В.Г., Потемкина Е.Г., Сырчин Э.Ф. и др. Значение МРТ и СКТ-АГ в обосновании показаний к хирургическому лечению мальформации Киари I типа у взрослых и детей. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2010; 1 (23): 9–21.
- Гилемханова И.М., Сафин Ш.М., Деревянко Х.П. Клинический случай хирургического лечения аномалии Арнольда–Киари с персистирующей фибрилляцией предсердий. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 11 (1): 31–3.
- Зуев А.А., Костенко Г.В. Дифференцированный подход к хирургическому лечению аномалии Киари I типа и сирингомиелии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2018; 13 (1): 53–7.
- Зуев А.А., Васильев С.А., Галян Т.Н. Сочетание акромегалии, аномалии Киари I и сирингомиелии. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012; 76 (6): 45–50.
- Зуев А.А., Педяш Н.В., Епифанов Д.С. и др. Результаты хирургического лечения сирингомиелии, ассоциированной с аномалией Киари I-го типа. Анализ 125 наблюдений. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016; 80 (1): 27–34. DOI: 10.17116/peiro201680127-34
- Ивлиев Д.С., Кобызев А.Е. Формирование сирингомиелических кист у детей с мальформацией Арнольда–Киари в зависимости от возраста и величины опущения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 54 (80): 51–3.
- Реутов А.А., Крючкова О.В., Арцыбашева М.В. и др. Семейная форма мальформации Киари I типа. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017; 3: 96–100.
- Сафин Ш.М., Гилемханова И.М., Деревянко Х.П. Гипотезы генетических аспектов патогенеза аномалии Киари I-го типа. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020; 5: 25–33. DOI: 10.33920/med-01-2005-03

15. Кахраманов С.В. Мальформация Киари I типа. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2005; 3: 36–9.
16. Можаяв С.В., Стерликова Н.В., Скоромец А.А. и др. Особенности патогенеза, клиники и диагностики anomalies Киари I типа. *Нейрохирургия*. 2006; 3: 13–9.
17. Зуев А.А., Костенко Г.В. Сирингомиелия, ассоциированная с аномалией Киари I типа (клиника, диагностика, лечение). *Нейрохирургия*. 2017; 1: 109–14.
18. Шахнович В.А., Митрофанова Е.В., Шиманский В.Н. и др. Церебровенозная ортостатическая реактивность при патологии краниовертебрального перехода (мальформация Киари). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015; 79 (6): 61–70. DOI: 10.17116/peiro201579661-70
19. Можаяв С.В., Скоромец А.А., Щелкова О.В. Клинические и томографические проявления anomalies Киари и сирингомиелии. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2015; 7 (3): 16–21.
20. Воронов В.Г., Иванов А.А., Иванов А.Ю. и др. Сирингомиелия в сочетании с мальформацией Киари I типа. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2016; Т8 (S): 84–5.
21. Щиголов Ю.С., Ларионов С.Н. К патогенезу мальформации Киари тип 1: морфометрическое исследование. *Нейрохирургия*. 2001; 3: 31–4.
22. Воронов В.Г., Иванов А.А., Зябров А.А. и др. Клиника, диагностика и лечение мальформации Киари I и II типов в детском возрасте. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2011; 3 (3): 17–25.
23. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю. Клиника и хирургическое лечение anomalies Киари 1-го типа. *Неврологический журнал*. 1999; 5: 28.
24. Мирсадыков Д.А., Ялфимов А.Н., Воронов В.Г. и др. Особенности диагностики и лечения мальформации Арнольда–Киари. *Нейрохирургия*. 2004; 10–4.
25. Сурженко И.Л., Менделевич Е.Г. Симптоматика изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90 (1): 23–6.
26. Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н., Шоломов И.И. Влияние декомпрессивной трепанации задней черепной ямки на состояние гемодинамики на уровне краниовертебрального перехода у пациентов с аномалией Киари 1. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2012; 4 (3): 4–7.
27. Зуев А.А., Костенко Г.В. Лечение сирингомиелии у пациентов с аномалией Киари. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (3): 102–6. DOI: 10.17116/jnevro201711731102-106
28. Карпов О.Э., Бронов О.Ю., Китаев В.М. и др. МР-визуализация при сирингомиелии, ассоциированной с адгезивной арахноидией. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (2): 77–83. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-77-83
29. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю. Хирургическое лечение anomalies Киари 1-го типа. *Нейрохирургия*. 1999; 1: 29–32.
30. Евзиков Г.Ю. Сирингомиелия. *Нейрохирургия*. 2008; 2: 8–13.
31. Klekamp J. The Pathophysiology of Syringomyelia – Historical Overview and Current Concept. *Acta Neurochirurgica*. 2002; 144 (7): 649–64. DOI: 10.1007/s00701-002-0944-3
32. Oldfield E.H., Muraszko K., Shawker T.H. et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. *J Neurosurg*. 1994; 80: 3–15. DOI: 10.3171/jns.1994.80.1.0003
33. Лобзин С.В., Юркина Е.А. Краниовертебральные anomalies: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014; 6 (4): 86–93. DOI: 10.17816/mechnikov20146486-93
34. Ларионов С.Н., Сороковыков В.А., Потапов В.Э. Мальформация Киари I – современные аспекты диагностики и лечения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 5 (93): 181–6.
35. Дунин Д.Н., Менделевич Е.Г. Расстройства координаторных функций и их оценка у больных с мальформацией Киари 1-го типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4: 44–7.
36. Воронов В.Г., Потемкина Е.Г., Сырчин Э.Ф. и др. Значение магнитно-резонансного томографического исследования в диагностике и лечении мальформации Арнольда–Киари. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010; 1: 29–38.
37. Сафин Ш.М., Деревянко Х.П., Гилемханова И.М. и др. Мальформация Киари I с нарушением слуха (клинический случай). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020; 10: 15–9. DOI: 10.33920/med-01-2010-02
38. Егоров О.Е., Крылов В.В., Яхно Н.Н. Клиника, диагностика и хирургическое лечение anomalies Киари 1-го типа. *Нейрохирургия*. 2004; 1: 16–9.
39. Цветовский С.Б., Ступак В.В., Дмитриев А.Б. и др. Электронейрофизиологические характеристики функционального состояния мозга пациентов с синдромом Арнольда–Киари в ходе хирургического лечения. *Хирургия позвоночника*. 2006; 2: 55–61. DOI: 10.14531/ss2006.2.55-61
40. Ступак В.В., Дмитриев А.Б., Фонин В.В. и др. ND-YAG-лазер в формировании большой затылочной цистерны мозга при мальформации Киари I. *Лазерная медицина*. 2004; 8 (3): 70.
41. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Характеристика головной боли при anomalies Арнольда–Киари в разные возрастные периоды. *Российский семейный врач*. 2015; 19 (2): 29–31. DOI: 10.17816/RFD2015229-31
42. Кузбеков А.Р., Магжанов Р.В., Сафин Ш.М. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у больных с мальформацией Киари I. *Неврологический вестник*. 2014; 46 (1): 18–21. DOI: 10.17816/nb13826
43. Севостьянов Д.В., Сакович В.П., Севостьянов В.Н. Особенности неврологической симптоматики у больных мальформацией Киари I типа. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 2 (80): 57–61.
44. Можаяв С.В., Щелкова О.В. Сирингомиелия. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2017; 9 (S): 169.
45. Евзиков Г.Ю., Иванова М.А. Острое развитие поперечного поражения спинного мозга при anomalies Киари I типа, осложненной сирингомиелией. *Нейрохирургия*. 2016; 4: 85–9.
46. Крупина Н.Е. Клинические проявления мальформации Киари и сирингомиелии. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2016; 1–2: 79–86.
47. Потемкина Е.Г., Воронов В.Г. Клинико-лучевое обследование пациентов с мальформацией Киари I типа. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013; 9–5 (48): 54–5.
48. Евзиков Г.Ю., Иванова М.А., Парфенов В.А. и др. Острое развитие тетрапареза как редкое проявление anomalies Киари I типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (12): 104–8. DOI: 10.17116/jnevro2016116121104-108
49. Февкитстов Д.Б., Крупина Н.Е., Зимовик С.С. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения мальформации Киари I типа в сочетании с сопутствующими anomalies. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 1 (41): 54–7.
50. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Встречаемость anomalies Арнольда–Киари в практике невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4): 18–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-18-22
51. Mikulis D.J., Diaz O., Eggin T.K. et al. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: preliminary report. *Radiology*. 1992; 183 (3): 725–8. DOI: 10.1148/radiology.183.3.1584927
52. Masur H., Oberwittler C., Reuther G. et al. Cerebellar Herniation in Syringomyelia: Relation between Tonsillar Herniation and the Dimensions of the Syrinx and the Remaining Spinal Cord A Quantitative MRI Study. *Eur Neurol*. 1995; 35: 162–7. DOI: 10.1159/000117114
53. Евзиков Г.Ю. Сирингомиелия. *Неврологический журнал*. 2008; 13 (3): 4–11.
54. Кузбеков А.Р., Магжанов Р.В., Сафин Ш.М. Современные представления о мальформации Киари. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6 (6): 118–25.
55. Богомякова О.Б., Шрайбман Л.А., Станкевич Ю.А. и др. Комплексная многоуровневая оценка параметров ликвородинамики у пациентов с аномалией Арнольда Киари 1. *Радиология – практика*. 2012; 6: 4–10.
56. Арупонов Н.В., Корниенко В.Н., Реутов А.А. и др. Особенности ликворотока на верхнем уровне в норме и у больных с мальформацией Киари I. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2009; 4–6: 37–42.
57. Houghton V.M., Korosec F.R., Medow J.E. et al. Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants. *AJNR*. 2003; 24: 169–76.
58. Карпов О.Э., Бронов О.Ю., Ветшев П.С. и др. Современная методика МР-исследования у пациентов с аномалией Арнольда–Киари, ассоциированной с сирингомиелией. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (6): 6–12. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-6-12
59. Можаяв С.В., Стерликова Н.В., Скоромец А.А. и др. Оперативное лечение anomalies Киари I типа. *Нейрохирургия*. 2007; 1: 14–8.
60. Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А. и др. Клиника, диагностика, хирургическое лечение мальформации Киари I типа у взрослых и подростков. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2019; 4 (62): 78–97.
61. Стерликова Н.В., Можаяв С.В., Очколяев В.Н. Хирургия мальформации Арнольда–Киари I и II типов. *Нейрохирургия*. 2003; 3: 71–2.
62. Ларионов С.Н., Александров Ю.А. Мальформация Киари тип I – наша хирургическая парадигма. В кн.: Поленовские чтения. Мат-лы XIII Всеросс. научно-практ. конф. 2014; с. 68–9.
63. Крылов В.В., Егоров О.Е., Ткачев В.В. Экстрадуральная реконструкция затылочной дуральной воронки для лечения больных с аномалией Киари 1-го типа. *Нейрохирургия*. 2001; 2: 59–64.
64. Можаяв С.В., Щелкова О.В., Стерликова Н.В. и др. Хирургическое лечение anomalies Киари I и II типа, осложненной сирингомиелией. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2013; 5 (3): 17–22.
65. Ступак В.В., Цветовский С.Б. Результаты клинического использования инфракрасного лазера в хирургическом лечении anomalies Киари I. *Неврологический вестник*. 2007; 39 (2): 100–5.
66. Кахаров Р.А., Флегонтов А.Н., Мохов Н.В. Опыт использования различных вариантов пластики твердой мозговой оболочки в лечении больных с аномалией (мальформацией) Киари I типа. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016; 4: 62–6.
67. Гуца А.О., Шахнович А.Р., Кащеев А.А. и др. Новая миниинвазивная методика хирургического лечения anomalies Арнольда–Киари: экспериментально-клиническое исследование. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2010; 2 (4): 23–38.
68. Полякова Т.В., Рябкова В.К., Устюжанцев Н.Е. Мальформация Арнольда–Киари. Симптоматика, диагностика, консервативное и хирургическое лечение. В сб.: Молодежная наука. Сб. статей II Междунар. научно-практ. конф. в 2 ч. Пенза, 2020; с. 190–2.
69. Parker S.R., Harris P., Cummings T.J. et al. Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dual graft or sealant? *J Neurosurg Pediatr*. 2011; 8 (2): 177–83. DOI: 10.3171/2011.5.PEDS10362
70. Greenberg J.K., Ladner T.R., Olsen M.A. et al. Complications and Resource Use Associated With Surgery for Chiari Malformation Type 1 in Adults: A Population Perspective. *Neurosurgery*. 2015; 77 (2): 261–8. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000777
71. Hoffman C.E., Souweidane M.M. Cerebrospinal fluid related complications with autologous duraplasty and arachnoid springin type I Chiari malformation. *Neurosurgery*. 2008; 62 (3): 156–61. DOI: 10.1227/01.neu.0000317387.76185.ac

## References

- Chernykh E.G. Arnold-Chiari anomaly diagnostics and treatment (lecture). *Bulletin of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*. 2010; 1: 4–10 (in Russ.).
- Stupak V.V., Dmitriev A.B., Tomash G.V. et al. Chiari I malformations and its surgical treatment. In the collection: Polenov readings. All-Russian scientific and practical conference to complete the branch program «Diseases and injuries of the nervous system of the neurosurgical profile (study of the etiology, pathogenesis, organization of medical care, development of new methods of diagnosis and treatment, rehabilitation)» 2001–2005: conference materials. Ed. V.P. Bersnev. St. Petersburg, 2005; 153 p. (in Russ.).
- Shkarubo A.N., Kuleshov A.A., Chernov I.V. et al. Surgical Treatment of C2 Odontoid Process Intussusception in Combination with Type I Chiari Malformation. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2017; 24 (1): 66–72. (in Russ.). DOI: 10.17816/vto201724166-72
- Sevostyanov D.V. Chiari malformation i type: pathogenesis, diagnostics, surgical treatment (literary review). *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011; 1 (33): 63–7 (in Russ.).
- Bikmullin T.A., Bariev E.R., Anisimov V.I. The comparative analysis of different methods of surgical treatment of Chiari malformation. *Practical medicine*. 2015; 4–1 (89): 28–30 (in Russ.).
- Ivanov A.A., Voronov V.G., Fomin N.F. et al. Treatment of patients of adult and adolescent age with Chiari I malformation. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2015; 7 (4): 38–44 (in Russ.).
- Vronov V.G., Potemkina E.G., Syrchin E.F. et al. Role of MRI and SCT-AG in basing indications for surgery in Chiari type I malformation in adults and children. *Neurosurgery and neurology of children*. 2010; 1 (23): 9–21 (in Russ.).
- Gilemkanova I.M., Safin Sh.M., Derevyanko Kh.P. Surgery for Arnold–Chiari malformation associated with persistent atrial fibrillation: case history. *RMJ. Medical Review*. 2019; 11 (I): 31–3 (in Russ.).
- Zuev A.A., Kostenko G.V. Differentiated approach to surgical treatment of Chiari anomaly of type 1 and syringomyelia. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2018; 13 (1): 53–7 (in Russ.).
- Zuev A.A., Vasil'ev S.A., Galian T.N. Rare combination of acromegaly, syringomyelia and Chiari I malformation. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2012; 76 (6): 45–50 (in Russ.).
- Zuev A.A., Pedyash N.V., Epifanov D.S. et al. Results of surgical treatment of syringomyelia associated with Chiari 1 malformation. An analysis of 125 cases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016; 80 (1): 27–34 (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro201680127-34
- Ivliev D.S., Kobzyev A.E. The formation of syringomyelic cysts in children with Arnold-Chiari malformation depending on the age and the size of the descent of the tonsils of the cerebellum into the large occipital foramen. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; S4 (80): 51–3 (in Russ.).
- Reutov A.A., Kryuchkova O.V., Artsybasheva M.V. et al. Familial Chiari type I malformation. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2017; 3: 96–100 (in Russ.).
- Safin Sh.M., Gilemkanova I.M., Derevyanko H.P. Hypotheses of genetic aspects of the pathogenesis of type 1 Chiari malformation. *Bulletin of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*. 2020; 5: 25–33 (in Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2005-03
- Kakhrmanov S.V. Chiari type I malformation. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2005; 3: 36–9 (in Russ.).
- Mozhaev S.V., Sterlikova N.V., Skoromets A.A., Kostyukevich A.V. Features of pathogenesis, clinic and diagnosis of Chiari type I abnormality. *Neurosurgery*. 2006; 3: 13–9 (in Russ.).
- Zuev A.A., Kostenko G.V. Syringomyelia associated with Chiari malformation type I (clinical signs, diagnostics, treatment). *Russian journal of neurosurgery*. 2017; 1: 109–14 (in Russ.).
- Shakhnovich V A, Mitrofanova E V, Shimanskii V N, Kononov N A, Shkarubo A N. Cerebrovenous orthostatic reactivity in pathology of the craniovertebral junction (Chiari malformation). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2015; 79 (6): 61–70 (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro201579661-70
- Mozhaev S.V., Skoromets A.A., Shchelkova O.V. Clinical and tomographic manifestation anomalies Chiari malformation and syringomyelia. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2015; 7 (3): 16–21 (in Russ.).
- Voronov, V.G., Ivanov A.A., Ivanov A.Yu. et al. Syringomyelia in combination with Chiari malformation type I. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2016; T8 (S): 84–5 (in Russ.).
- Shchigolev Yu.S., Larionov S.N. On the pathogenesis of Chiari malformation type 1: morphometric study. *Neurosurgery*. 2001; 3: 31–4 (in Russ.).
- Voronov V.G., Ivanov A.A., Zyblov A.A. et al. Clinical presentation, diagnosis and treatment of Chiari malformations type I and type II in children. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2011; 3 (3): 17–25 (in Russ.).
- Egorov O.E., Evzikov G. Yu. Clinic and surgical treatment of Chiari anomaly type 1. *Neurological Journal*. 1999; 5: 28 (in Russ.).
- Mirsadykov D.A., Yalimov A.N., Voronov V.G. et al. Features of diagnosis and treatment of Arnold-Chiari malformation. *Neurosurgery*. 2004; 10–4 (in Russ.).
- Surzhenko I.L., Mendelevich E.G. Symptoms of isolated Chiari I malformation and associated with syringomyelia. *Kazan Medical Journal*. 2009; 90 (1): 23–6 (in Russ.).
- Glagolev N.V., Kozlitina T.N., Sholomov I.I. Influence of decompressive trepanation of the posterior cranial fossa on the state of hemodynamics at the level of the craniovertebral junction in patients with Chiari anomaly 1. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2012; 4 (3): 4–7 (in Russ.).
- Zuev A.A., Kostenko G.V. Treatment of syringomyelia associated with Chiari 1 malformation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (3): 102–6 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711731102-106
- Karpov O.E., Bronov O.Yu., Kitaev V.M. et al. MR-visualization in patients with syringomyelia associated with adhesive arachnopathy. *Medical Visualization*. 2018; 22 (2): 77–83 (in Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-77-83
- Egorov O.E., Evzikov G.Yu. Surgical treatment of Chiari anomaly type 1. *Neurosurgery*. 1999; 1: 29–32 (in Russ.).
- Evzikov G.Yu. Syringomyelia. *Neurosurgery*. 2008; 2: 8–13 (in Russ.).
- Klekamp J. The Pathophysiology of Syringomyelia – Historical Overview and Current Concept. *Acta Neurochirurgica*. 2002; 144 (7): 649–64. DOI: 10.1007/s00701-002-0944-3
- Oldfield E.H., Muraszko K., Shawker T.H. et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. *J Neurosurg*. 1994; 80: 3–15. DOI: 10.3171/jns.1994.80.1.0003
- Lobzin S.V., Yurkina E.A. Craniovertebral abnormalities: the systematization principles, theories, clinical manifestations (literature review). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014; 6 (4): 86–93 (in Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov20146486-93
- Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Potapov V.E. Chiari malformation – modern aspects of diagnosis and treatment. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 5 (93): 181–6 (in Russ.).
- Dunin D.N., Mendelevich E.G. Disorders of coordination functions and their assessment in patients with Chiari malformation type 1. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012; 4: 44–7 (in Russ.).
- Voronov V.G., Potemkina E.G., Syrchin E.F. et al. The significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of Arnold-Chiari malformation. *Bulletin of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*. 2010; 1: 29–38 (in Russ.).
- Safin Sh.M., Derevyanko Kh.P., Gilemkanova I.M. et al. Chiari malformation type I with hearing impairment (clinical case). *Bulletin of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*. 2020; 10: 15–9 (in Russ.). DOI:10.33920/med-01-2010-02
- Egorov O.E., Krylov V.V., Yakhno N.N. Clinic, diagnosis and surgical treatment of Chiari type 1 abnormality. *Neurosurgery*. 2004; 1: 16–9 (in Russ.).
- Tsvetovskiy S.B., Stupak V.V., Dmitriev A.B. et al. Electroneurophysiological parameters of the brain in patients with Chiari malformation before and after surgery. *Hirurgia pozvonocnika = Spine Surgery*. 2006; 2: 55–61 (in Russ.). DOI: 10.14531/ss2006.2.55-61

**ПРОСТАТА 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. Новокузнецк, 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

40. Stupak V.V., Dmitriev A.B., Foin V.V. et al. ND-YAG laser in the formation of the large occipital cistern of the brain in Chiari I malformation. *Laser medicine*. 2004; 8 (3): 70 (in Russ.).
41. Kantimirova E.A., Shnayder N.A., Petrova M.M. Headache characteristics at arnold-chiari malformation in different ages. *Russian Family Doctor*. 2015; 19 (2): 29–31 (in Russ.). DOI: 10.17816/RFD2015229-31
42. Kuzbekov A.R., Magzhanov R.V., Safin S.M. Doppler evaluation of cerebral hemodynamics in patients with Chiari malformation I. *Neurology Bulletin*. 2014; 46 (1): 18–21 (in Russ.). DOI: 10.17816/nb13826
43. Sevostyanov D.V., Sakovich V.P., Sevostyanov V.N. Features of neurological symptoms in patients with type I Chiari malformation. *Ural Medical Journal*. 2011; 2 (80): 57–61 (in Russ.).
44. Mozhaev S.V., Shchelkova O.V. Syringomyelia. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2017; 9 (S): 169 (in Russ.).
45. Evzikov G.Yu., Ivanova M.A. Acute development of transverse spinal cord damage because of Chiari malformation type I complicated by syringomyelia. *Russian journal of neurosurgery*. 2016; 4: 85–91 (in Russ.).
46. Krupina N.E. Clinical features of the Chiari malformation and syringomyelia. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2016; 1–2: 79–86 (in Russ.).
47. Potemkina E.G., Voronov V.G. Clinical and radiation examination of patients with Chiari type I malformation. *Academic Journal of Western Siberia*. 2013; 9–5 (48): 54–5 (in Russ.).
48. Evzikov G.Yu., Ivanova M.A., Parfenov V.A. et al. The acute tetraparesis as a rare presentation of Chiari malformation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116 (12): 104–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2016116121104-108
49. Feoktistov D.B., Krupina N.E., Zimovik S.S. и др. Long-term results of surgical treatment of Chiari type I malformation in combination with concomitant anomalies. *Ural Medical Journal*. 2008; 1 (41): 54–7 (in Russ.).
50. Kantimirova E.A., Shnaider N.A., Petrova M.M. et al. The incidence of Arnold–Chiari malformation in neurological practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7 (4): 18–22 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-18-22
51. Mikulis D.J., Diaz O., Eglin T.K. et al. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: preliminary report. *Radiology*. 1992; 183 (3): 725–8. DOI: 10.1148/radiology.183.3.1584927
52. Masur H., Oberwittler C., Reuther G. et al. Cerebellar Herniation in Syringomyelia: Relation between Tonsillar Herniation and the Dimensions of the Syrinx and the Remaining Spinal Cord A Quantitative MRI Study. *Eur Neurol*. 1995; 35: 162–7. DOI: 10.1159/000117114
53. Evzikov G.Yu. Syringomyelia. *Neurological Journal*. 2008; 13 (3): 4–11 (in Russ.).
54. Kuzbekov A.R., Magzhanov R.V., Safin Sh.M. Modern ideas about the Chiari malformation. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2011; 6 (6): 118–25 (in Russ.).
55. Bogomyakova O.B., Shraibman L.A., Stankevich Yu.A. et al. Complex multilevel assessment of parameters of cerebrospinal fluid dynamics in patients with Arnold Chiari anomaly 1. *Radiology – practice*. 2012; 6: 4–10 (in Russ.).
56. Arutyunov N.V., Kornienko NN., Reutov A.A. et al. Features of cerebrospinal fluid flow at the upper-neck level in normal and in patients with Chiari malformation I. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2009; 4–6: 37–42 (in Russ.).
57. Haughton V.M., Korosec F.R., Medow J.E. et al. Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants. *AJNR*. 2003; 24: 169–76.
58. Karpov O.E., Bronov O.Yu., Vetshev P.S. et al. Modern Technique Of MRI Studies in Patients with Chiari Malformation Associated with Syringomyelia. *Medical Visualization*. 2017; 21 (6): 6–12 (in Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-6-12
59. Mozhaev S.V., Sterlikova N.V., Skoromets A.A., Kostyukevich A.V. Operative treatment of Chiari-type abnormality. *Neurosurgery*. 2007; 1: 14–8 (in Russ.).
60. Voronov V.G., Radzhabov S.D., Ivanov A.A. et al. Clinic, diagnosis, surgical treatment of Chiari-type malformation in adults and adolescents. *Neurosurgery and neurology of children*. 2019; 4 (62): 78–97 (in Russ.).
61. Sterlikova N.V., Mozhaev S.V., Ochkyas V.N. Arnold-Chiari surgery of type I and II malformations. *Neurosurgery*. 2003; 3: 71–2 (in Russ.).
62. Larionov S.N., Alexandrov Yu.A. Chiari malformation type I – our surgical paradigm. In the book: Polenovsky readings. *Materials of the XIII All-Russian Scientific and Practical Conference*. 2014; p. 68–9 (in Russ.).
63. Krylov V.V., Egorov O.E., Tkachev V.V. Extradural reconstruction of the occipital-neck dural funnel for the treatment of patients with Chiari type 1 anomaly. *Neurosurgery*. 2001; 2: 59–64 (in Russ.).
64. Mozhaev S.V., Shchelkova O.V., Sterlikova N.V. et al. Surgical treatment of type I and II chiari abnormalities complicated by syringomyelia. *Russian Neurosurgical Journal named after professors. A.L. Polenov*. 2013; 5 (3): 17–22 (in Russ.).
65. Stupak V.V., Tsvetovskiy S.B. Results of the clinical use of an infrared laser in the surgical treatment of Chiari's anomaly I. *Neurological Bulletin*. 2007; 39 (2): 100–5 (in Russ.).
66. Kakhkharov R.A., Flegontov A.N., Mokhov N.V. Experience of using different variants of dura mater plasty in the treatment of patients with an anomaly (malformation) Kiari I. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2016; 4: 62–6 (in Russ.).
67. Gushcha A.O., Shakhnovich A.R., Kashcheev A.A. et al. New minimally invasive method of surgical treatment of Arnold-Chiari anomaly: experimental and clinical study. *Russian Neurosurgical Journal named after the professor A.L. Polenov*. 2010; 2 (4): 23–38 (in Russ.).
68. Polyakova T.V., Ryabkova V.K., Ustyuzhantsev N.E. Arnold-Chiari malformation. Symptoms, diagnosis, conservative and surgical treatment. In the collection: Youth science. Collection of articles of the second scientific and practical International conference. Penza, 2020; p. 190–2 (in Russ.).
69. Parker S.R., Harris P., Cummings T.J. et al. Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dual graft or sealant? *J Neurosurg Pediatr*. 2011; 8 (2): 177–83. DOI: 10.3171/2011.5.PEDS10362
70. Greenberg J.K., Ladner T.R., Olsen M.A. et al. Complications and Resource Use Associated With Surgery for Chiari Malformation Type 1 in Adults: A Population Perspective. *Neurosurgery*. 2015; 77 (2): 261–8. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000777
71. Hoffman C.E., Souweidane M.M. Cerebrospinal fluid related complications with autologous duraplasty and arachnoid sparring type I Chiari malformation. *Neurosurgery*. 2008; 62 (3): 156–61. DOI: 10.1227/01.neu.0000317387.76185.ac

## ARNOLD-CHIARI MALFORMATION: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND SURGICAL TREATMENT

**A. Yarikov**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **M. Ostapyuk**<sup>2,3</sup>; **I. Lobanov**<sup>2</sup>; **A. Ermolaev**<sup>2,3</sup>; **I. Smirnov**<sup>2</sup>; **I. Medyanik**<sup>2</sup>, MD; **K. Yashin**<sup>3</sup>, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Fraerman**<sup>2</sup>, MD; **Professor O. Perlmutter**<sup>2</sup>, MD; **D. Godanyuk**<sup>4</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Kalinkin**<sup>5</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Volga District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Thirty-Nine, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup>Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>4</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

<sup>5</sup>Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Krasnoyarsk

*Arnold-Chiari malformation (ACM) is a group of congenital developmental anomalies in the hindbrain and bones of the skull base, in which there is displacement of the cerebellar tonsils, in a number of cases the trunk and the fourth ventricle below the level of the foramen magnum. The paper describes the etiology and pathogenesis of this disease. It presents a detailed classification of ACM. Types I and II are most common among the presented ones of malformations. The clinical presentations of ACM are described in detail: the symptoms associated with impaired cerebrospinal fluid circulation, with compression/dysfunction of the brain stem or cerebellum, with syringomyelia/myelopathy, with compression of the upper spinal cord. Particular attention is paid to diagnostic techniques, such as computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI), cardiac synchronized phase contrast MRI. Modern methods of and technical approaches to surgical treatment are also presented.*

**Key words:** neurosurgery, Arnold-Chiari malformation, Chiari malformation, syringomyelia, craniovertebral anomalies, hydrocephalus, cerebellar tonsillar ectopia, posterior cranial fossa decompression.

**For citation:** Yarikov A., Ostapyuk M., Lobanov I. et al. Arnold-Chiari malformation: etiology, pathogenesis, diagnosis, and surgical treatment. *Vrach*. 2022; 33 (4): 33–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-05>

**Об авторax/About the authors:** Yarikov A.V. ORCID: 0000-0002-4437-4480; Ostapyuk M.V. ORCID: 0000-0002-7556-9564; Lobanov I.A. ORCID: 0000-0002-2572-3200; Ermolaev A.Yu. ORCID: 0000-0002-4807-5285; Smirnov I.I. ORCID: 0000-0002-1766-9515; Medyanik I.A. ORCID: 0000-0002-2572-3200; Yashin K.S. ORCID: 0000-0002-5723-7389; Fraerman A.P. ORCID: 0000-0003-3486-6124; Perlmutter O.A. ORCID: 0000-0002-7934-1437; Godanyuk D.S. ORCID: 0000-0003-2488-0025; Kalinkin A.A. ORCID: 0000-0002-1605-9088

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

## Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике

**К.И. Григорьев**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Т.Г. Плахута**, кандидат медицинских наук,  
**А.Л. Соловьева**, кандидат медицинских наук,  
**Е.Е. Вартапетова**, кандидат медицинских наук,  
Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва  
**E-mail:** k-i-grigoryev@yandex.ru

*Гемофилия относится к наиболее распространенным генетически детерминированным нарушениям свертывания крови. Заболевание манифестируется в раннем детском возрасте, наиболее распространенными клиническими вариантами заболевания являются гемофилия А (дефицит фактора [F] VIII) и гемофилия В (дефицит FIX). Диагностика требует обязательного лабораторного подтверждения генетического отсутствия или снижения активности факторов свертывания крови: для гемофилии А – FVIII; для гемофилии В – FIX. Внедрение в последние годы в практику отечественных рекомбинантных факторов свертывания – мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa) – позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у детей, больных гемофилией, а в условиях нарастающих западных санкций обеспечить пациентов необходимыми средствами ургентной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам. В многоцентровых клинических исследованиях доказана их высокая терапевтическая эффективность и низкая иммуногенность. Новые принципы терапии включают нефакторные препараты и варианты генной терапии как для гемофилии А, так и для гемофилии В.*

**Ключевые слова:** гемофилия, дети, диагностика, мороктоког альфа, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный).

**Для цитирования:** Григорьев К.И., Плахута Т.Г., Соловьева А.Л. и др. Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике. *Врач.* 2022; 33 (4): 43–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

Гемофилии – геморрагические заболевания, обусловленные наследуемым дефектом плазменных факторов (F) свертывания. Термин «гемофилия» происходит от греческих слов «*haima*» – кровь и «*philia*» – склонность, т.е. «склонность к кровотечениям». Выделяют следующие типы заболевания:

- гемофилия А – недостаточность FVIII (МКБ-10 – D66);
- гемофилия В – недостаточность FIX (болезнь Кристмаса; МКБ-10 – D67);

- гемофилия С – недостаточность FXI (болезнь Розенталя).

В 1803 г. американский врач J. Otto впервые описал гемофилию как самостоятельное заболевание. В 1813 г. J. Nau впервые опубликовал родословную семьи больного гемофилией. В 1820 г. C. Nasse сформулировал закон о наследственной передаче заболевания – от деда к внуку через внешне здоровую мать-кондуктора [1].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гемофилия встречается с частотой 7–16 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом гемофилию А выявляют у 80% больных, гемофилию В – у 19%, гемофилию С – у 1%. Гемофилия А и В характерна исключительно для лиц мужского пола. В последние годы в рамках Всероссийского реестра детей с наследственными коагулопатиями ведется учет больных гемофилией. В Федеральный регистр пациентов с гемофилией по состоянию на 25.10.2018 г. были включены 7433 пациента с гемофилией А или В, из них у 6525 пациентов диагностирована гемофилия А; доля детей составила 30,8% [2]. В настоящее время в России нет полной информации обо всех больных гемофилией, но появление регистров – значительный шаг в решении данной проблемы.

Несмотря на безусловную тяжесть течения заболевания, по данным Московского городского Центра детской гематологии и онкологии, за последние 25 лет зарегистрирован только 1 случай смерти ребенка от геморрагического осложнения в результате травмы.

### СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ГЕМОФИЛИЕЙ В РОССИИ

Помощь больным наследственными коагулопатиями, в том числе гемофилией, оказывается в Федеральных гематологических центрах, созданных при Научно-исследовательских институтах гематологического профиля, региональных центрах и филиалах, в областных и краевых больницах для детей и взрослых. Однако полноценно реализовать систему наблюдения в России удастся не везде, особенно остро данная проблема стоит на территориях с низкой плотностью населения, в удаленных регионах. В этих случаях функции динамического наблюдения за больными гемофилией возложены на региональных гематологов и качество помощи во многом зависит от их квалификации и знаний.

Пациенты с гемофилией должны дважды в год проходить осмотр, при котором специалисты центра гемофилии оценивают их состояние. Так, ортопед проверяет состояние суставов и мышц, по показаниям назначается рентгенологическое исследование. Также оценивают физическое развитие пациента, контролируют лабораторные показатели: гемограмму, активность ферментов печени, наличие антител к гепатитам В, С, ВИЧ, количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>

лимфоцитов. Проводят тесты на наличие антител к FVIII/IX. Кроме того, пациенту проводят обычную инфузию концентрата FVIII/IX для определения активности FVIII/IX до и после инфузии, чтобы подобрать правильную дозу препарата и интервалы между инфузиями.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гены, кодирующие FVIII и FIX, локализируются в дистальной части q-плеча X-хромосомы и расположены очень близко друг к другу. Для гена, кодирующего FVIII, это область, условно называемая Xq28, а для FIX – участок Xq27.1–27.2. Сочетанная гемофилия или первичное снижение активности FVIII и FIX встречается исключительно редко.

Гемофилия А и В передается по рецессивному типу. Носители патологического гена (кондукторы) – дочери больного гемофилией. Вероятность рождения у них больного ребенка (сына) составляет 25%. Рождение больных девочек теоретически возможно при браке мужчины, больного гемофилией, и женщины-носителя патологического гена или (крайне редко) имеющей одну инактивированную половую хромосому. Гемофилия С наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Спорадически встречаются мутационные формы заболевания, когда у детей, больных гемофилией, наследственная отягощенность отсутствует.

У больных гемофилией вследствие снижения в крови активности FVIII/FIX нарушается I фаза свертывания крови. Кровотечения при гемофилии носят отсроченный характер, т.е. развиваются через 1–4 ч после травмы. Это обусловлено сохранностью функций (адгезия и агрегация) тромбоцитов, обеспечивающих временный гемостаз за счет образования тромбоцитарной пробки.

Исследователями расшифрована молекулярная структура FVIII/FIX свертывания крови. Так, FVIII состоит из легкой цепи, включающей домены A3-C1-C2, и тяжелой цепи, включающей домены A1-A2-B. Мутации в генах, кодирующих FVIII и FIX, приводят либо к дефициту факторов, либо к нарушению их функций, вследствие чего формируется соответственно либо гемофилия А, либо гемофилия В.

Ген, кодирующий FVIII, открыт в 1984 г., что позволило создать концентрат на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII стал применяться с 1992 г., концентрат FIX – с 1998 г. [3].

Также отметим, что при мутациях в легкой цепи риск развития ингибитора в 2 раза больше, чем при мутациях в тяжелой цепи FVIII [4].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные клинические проявления гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. При этом гемофилии А и В имеют схожую клиническую картину [5].

У новорожденных детей признаками гемофилии могут служить длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные гематомы, кефалогематомы. У детей первого года жизни кровотечения могут быть связаны с прорезыванием зубов, операциями. Острые края молочных зубов могут стать причиной прикусывания языка, губ, щек и кровотечений из слизистых оболочек полости рта. Однако в грудном возрасте гемофилия дебютирует редко в связи с тем, что материнском молоке содержится достаточное количество тромбокиназы – активного фермента, способного улучшать структуру кровяного сгустка.

Вероятность посттравматических кровотечений значительно возрастает, когда ребенок с гемофилией начинает вставать и ходить, т.е. во 2-й половине первого или начале второго года жизни. Первые проявления заболевания – многочисленные синяки после травм, длительные кровотечения после взятия крови на анализ, из уздечки языка при плаче, при экстракции зубов, а также гематомы в месте внутримышечных и внутрисуставных инъекций.

Для детей старше 1 года характерны массивные кровоизлияния в кожу (экхимозы), подкожную клетчатку (гематомы) и суставы (гемартрозы; преимущественно в крупных суставах – коленных, локтевых, голеностопных, плечевых), носовые кровотечения. Кровотечения возникают при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

При гемартрозе возникают острые боли и нарушение подвижности сустава, который увеличивается в объеме, кожа над ним становится горячей на ощупь. Однократное кровоизлияние в сустав предрасполагает к повторным кровоизлияниям в этот же сустав за счет развития воспалительного процесса. Гемофилическая артропатия (хронический синовит) приводит к потере диапазона движений и мышечной атрофии, сопровождается болевым синдромом, значительно снижается качество жизни. Обширные гематомы, в том числе внутрибрюшные, могут приводить к компрессии окружающих тканей и нарушению функции внутренних органов и костей (костная псевдоопухоль).

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы гемофилии, при этом выраженность геморрагического синдрома определяется активностью FVIII/FIX в крови:

- при легкой форме – >5% от нормальной; кровотечения возникают редко, обычно после тяжелых травм;
- при среднетяжелой форме – 1–5%; кровотечения возможны после незначительных повреждений; характерны гемартрозы и обширные гематомы;
- при тяжелой форме – <1%; кровотечения могут возникать спонтанно; характерны повторные тяжелые гемартрозы; наружные и внутренние кровотечения.

Гемофилия С характеризуется легким течением, причем прямая корреляция между выраженностью клинических проявлений и активностью FXI отсутствует.

При тяжелой форме гемофилии у 5–10% больных в результате проводимой заместительной терапии развивается так называемая ингибиторная форма гемофилии. Ингибиторы — это высокоспецифичные антитела, относящиеся к IgG4. Осложнение классифицируют в зависимости от наличия и активности ингибитора:

- неосложненная гемофилия (ингибитор <0,6 единиц Бетезда);
- ингибиторная гемофилия — низко реагирующий ингибитор (до 5 единиц Бетезда);
- высоко реагирующий ингибитор (>5 единиц Бетезда).

Все дети с гемофилией входят в группу риска по парентеральным инфекциям (вирусные гепатиты В, С и D, ВИЧ-инфекция и др.).

*Диагностика* заболевания основывается на данных анамнеза, в том числе наследственного, клинической картине и определении в крови активности факторов VIII, IX или XI. К диагностическим критериям гемофилии относятся:

- гематомный тип кровоточивости отсроченного характера;
- отягощенная наследственность (исключение — формы, обусловленные спорадическими мутациями);
- андротропизм — болеют только мальчики;
- удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и Сухареву при нормальной продолжительности кровотечения по Айви;
- увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) >55–60 с;
- снижение активности FVIII и FIX <50% нормы;
- положительные результаты ДНК-диагностики, наличие мутаций генов, кодирующих FVIII, FIX, FXI.

Для диагностики ингибиторной формы гемофилии определяют активность специфического ингибитора к сниженному фактору. В настоящее время для определения титра ингибитора рекомендуют использовать метод Бетезда в модификации Ниймеген [1].

По показаниям проводятся следующие обследования: УЗИ сустава, органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография (МРТ) сустава, мягких тканей, головного мозга; рентгенография сустава; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, эзофагогастродуоденоскопия и другие исследования.

*Дифференциальную диагностику* проводят с другими формами геморрагических диатезов — болезнью фон Виллебранда (синоним — ангиогемофилия), тромбастенией Гланцмана, тромбоцитопенической пур-

пурой. При недостаточной активности фактора фон Виллебранда наблюдаются самые длительные кровотечения, у пациентов наблюдаются нарушения во всех звеньях гемостаза. В этот случае нарушается адгезия тромбоцитов на коллагене IV и снижается содержание в плазме FVIII, так как фактор фон Виллебранда препятствует его протеолизу [6].

*Аntenатальная диагностика.* В настоящее время с помощью методов непрямого и прямого анализа генов в большинстве случаев возможно проведение антенатальной диагностики в I триместре беременности. Для анализа ДНК материал забирают с помощью биопсии хориона на 10–12-й неделе беременности или путем амниоцентеза после 15-й недели беременности. Преимущество данного метода — ранний диагноз.

*Доимплантационная диагностика.* При экстракорпоральном оплодотворении возможно безопасное для дальнейшего развития плода изъятие одной клетки из каждого 8-клеточного эмбриона для диагностики пола плода и наличия патологических генов, в том числе и генов гемофилии. В матку затем помещают неповрежденный эмбрион.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основу лечения неосложненных ингибитором форм гемофилии составляет заместительная терапия концентратами отсутствующего фактора для достижения адекватного гемостаза. Разработка и внедрение концентратов позволили добиться существенного прогресса в улучшении качества жизни больных гемофилией, замедлить прогрессирование артропатий и снизить количество фатальных кровотечений [7].

Для купирования кровотечений при гемофилии имеется большой выбор концентратов: плазменные, рекомбинантные, концентраты фактора VIII, в том числе с длительным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Концентраты факторов свертывания крови вводят внутривенно. Эффективность заместительной/гемостатической терапии существенно повышает использование систем постоянного венозного доступа типа «порт» для обеспечения адекватного сосудистого доступа у детей младшего возраста с тяжелым течением гемофилии [8].

В клинической практике используют очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII; концентрат FIX; концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда; антиингибиторный коагулянтный комплекс), или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (октоког альфа; мороктоког альфа; нонаког альфа; эптакког альфа [активированный]; симоктоког альфа; турококог альфа). Все препараты обладают доказанной эффективностью, поэтому в клинической практике рекомендуется назначать препарат, который при равной эффективности лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные

показатели, удобен в использовании конкретному пациенту [9].

Частая смена препаратов FVIII и FIX от разных торговых фирм создает повышенный риск появления ингибитора, в связи с чем предпочтительны условия для постоянного длительного (в течение многих лет) применения одного конкретного препарата по индивидуальному принципу.

В последние годы компания АО «ГЕНЕРИУМ» апробировала и внедрила в производство отечественные рекомбинантные факторы свертывания – мороктоког альфа (BDDrFVIII), нонаког альфа (rFIX) и эптаког альфа (активированный) (rFVIIa), что позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у детей, больных гемофилией, ликвидировать перманентно существовавший дефицит жизненно необходимых лекарств. Таким образом, в условиях нарастающих западных санкций дети, больные гемофилией, полностью обеспечены необходимыми средствами urgentной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам.

Важно отметить, что синтез фармсубстанций для лечения гемофилии А и В, а также ингибиторной гемофилии соответствует самым высоким требованиям, а разработка препаратов для лечения гемофилии включала последовательно доклиническую и клиническую оценку разрабатываемых молекул [10, 11]. Клинические исследования препаратов факторов свертывания VIII и IX включали поэтапный подход, при котором сначала проводятся наблюдения у взрослых, а далее, с учетом полученных результатов, у подростков и детей более младшего возраста.

В терапии гемофилии А используется рекомбинантный фактор свертывания VIII без В-домена – Октофактор – отечественный аналог мороктокога альфа. Препарат Октофактор официально зарегистрирован в 2013 г. на основании результатов клинических исследований. Препарат успешно прошел I фазу клинических исследований: в диапазоне доз от 10 до 60 МЕ/кг установлена хорошая переносимость и безопасность препарата. У 12 пациентов с тяжелой/среднетяжелой формой гемофилии А оценивалась активность FVIII и АЧТВ после однократного введения мороктокога альфа в дозах 25 и 50 МЕ/кг. На фоне быстрой нормализации активности FVIII и АЧТВ, активность FVIII сохранялась >6 ч, а снижение активности FVIII <5% отмечалось лишь спустя 48 ч.  $T_{1/2}$  составил  $12,70 \pm 1,35$  ч, а повышение активности FVIII (K-value) –  $1,80 \pm 0,26$  МЕ/дл на МЕ/мл [12].

При проведении контролируемого, рандомизированного, многоцентрового клинического исследования II–III фазы установлена эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг при лечении «по требованию» развившихся кровотечений, сопоставимая по эффективности с результатами лечения препаратом сравнения при полном отсутствии нежелательных явлений (НЯ) [13, 14].

Исследования по оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А в рамках пострегистрационных многоцентровых клинических испытаний показало эффективность и безопасность использования данного препарата в рутинной клинической практике. В исследовании участвовали 24 мальчика-подростка с тяжелой формой гемофилии А, которые наблюдались в течение  $52 \pm 4$  нед. Анализировалась частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата, степень тяжести спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения мороктокогом альфа, количество введений, а также доза исследуемого препарата для лечения «по требованию» одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, также определяли степень реакции на лечение острого гемартроза. Оценивали НЯ и частоту образования ингибитора к FVIII.

Авторы зарегистрировали 59 кровотечений, из которых спонтанными были 21 (36%), посттравматическими – 38 (64%). Среди спонтанных кровотечений 5 (24%) эпизодов отмечались в течение 48–72 ч после введения препарат Октофактор. При этом спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали на фоне профилактического лечения у большинства пациентов (81%), а у остальных пациентов (19%) отмечались редко –  $\leq 1-3$  раз. Кровотечения легкой и средней степени тяжести среди всех типов кровотечений составили 97%, среди спонтанных кровотечений – 100%. Медиана разовой дозы препарата Октофактор при профилактическом лечении составила 2000 МЕ, или 31,7 МЕ/кг, а при лечении «по требованию» – 2000 МЕ, или 34,1 МЕ/кг на 1 эпизод введения. Для купирования возникших кровотечений достаточно было 1 введения препарата. При оценке реакции на лечение острого гемартроза по шкале Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH) отличная реакция отмечалась в 9 (27%) эпизодах, хорошая и удовлетворительная – в 2 (6%) и 22 (67%) эпизодах соответственно. Отсутствие положительной динамики на лечение острых гемартрозов мороктокогом альфа не наблюдалось. В ходе исследования у 13 (54%) детей были зарегистрированы 23 НЯ, не связанных с исследуемым препаратом [15].

К настоящему времени проведено множество исследований эффективности использования мороктокога альфа в терапии гемофилии А у больных разного возраста, проживающих в разных регионах страны [16, 17]. Оценку эффективности при лечении «по требованию» проводят по количеству инъекций, необходимых для купирования одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести и реакции пациентов на лечение гемартроза по шкале WFH. В ходе наблюдения у 80% пациентов с тяжелой формой гемофилии А не наблюда-

лось спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, среднегодовое количество кровотечений составило 1,5 эпизода, показатели уровня фактора VIII в плазме крови и АЧТВ до и через 30 мин после введения препарата соответствовали нормальным значениям. Кроме того, отсутствовали НЯ после применения препарата, не наблюдалось значимого повышения уровня D-димера, а при профилактическом лечении – появления ингибитора к FVIII. При лечении «по требованию» медиана количества введений препарата Октофактор для купирования одного кровотечения соответствовала 1,0 [1,0; 1,6] введению. Реакция больных на лечение гемартрозов по шкале WFH была хорошей или отличной.

Т.А. Андреева и соавт. [14] подтвердили эффективность и безопасность препарата Октофактор при лечении «по требованию» у больных гемофилией А с тяжелой/среднетяжелой формами и возможность профилактического лечения детей старше 12 лет [18, 19].

Дополнительно были проведены клинические исследования применения мороктокога альфа у детей 6–12 лет [20] и 2–6 лет [21], которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата в детской популяции.

Внедрение инновационных технологий в российское производство рекомбинантных факторов свертывания крови способствовало созданию препарата нонакога альфа для лечения гемофилии В (rFIX; Иннонафактор, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). В ходе I фазы клинического исследования (12 пациентов с гемофилией В) была установлена хорошая переносимость и безопасность препарата при диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг после однократного введения пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и АЧТВ через 15 мин после введения; нормальная активность FIX сохранялась в течение 6 ч; снижение активности FIX <5% отмечалось не ранее чем через 72 ч;  $T_{1/2}$  –  $24,10 \pm 7,67$  ч; повышение активности FIX составило  $1,05 \pm 0,21$  МЕ/дл на МЕ/мл [22].

Последующее проспективное многоцентровое клиническое исследование II–III фазы предусматривало оценку эффективности и безопасности препарата Иннонафактор, прежде всего в сравнении с препаратом Октанайн Ф. В исследовании приняли участие 36 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Показана эффективность нонакога альфа, подтвержденная низким количеством кровотечений ( $0,22 \pm 0,44$  эпизода) при профилактическом лечении. На купирование одного геморрагического эпизода при лечении «по требованию» приходилось в среднем  $1,10 \pm 0,08$  введения препарата, что соответствует данным по препарату сравнения. Применение нонакога альфа безопасно и не сопровождалось развитием НЯ [23, 24].

После обязательной регистрации препарата Иннонафактор, в ходе многоцентрового проспективного открытого неконтролируемого клинического исследования (IV фаза), проведенного у 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше (из них 8 больных – в возрасте 12–18 лет) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX  $\leq 2\%$ , была подтверждена его эффективность и безопасность. При профилактическом лечении частота геморрагических эпизодов составила  $1,20 \pm 1,71$  случая, тогда как частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения нонакога альфа, была равна  $0,3 \pm 0,8$  эпизода, что свидетельствует о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения [25].

Кроме того, проведено открытое многоцентровое проспективное несравнительное клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики нонакога альфа (Иннонафактор) у 15 детей от 2 до 12 лет (средний возраст –  $7,7 \pm 2,5$  года) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В [26]. Эффективность препарата оценивали на фоне введения  $45 \pm 10$  МЕ/кг (средняя профилактическая доза –  $47,74 \pm 6,47$  МЕ/кг [Me –  $48,2$  МЕ/кг]) 2 раза в неделю с интервалом 72–96 ч; безопасность препарата определяли по частоте развития и характеру НЯ. В исследовании зарегистрированы 5 (22%) спонтанных и 18 (78%) посттравматических кровотечений, среднее количество спонтанных кровотечений, развившихся в течение 72 ч после введения нонакога альфа, составило  $2,0 \pm 1,4$  эпизода. Для купирования эпизода кровотечений требовалось в среднем  $2,2 \pm 2,1$  введения. НЯ, связанные с применением нонакога альфа, не зарегистрированы.

Несмотря на достигнутые успехи, продолжают активно разрабатываться новые лекарственные препараты для лечения различных гематологических заболеваний, в том числе у детей. Организация и проведение клинических исследований лекарственных препаратов в детской популяции значительно затруднены вследствие юридических сложностей включения несовершеннолетних пациентов в исследование, ограниченности детской популяции больных, специфики дизайна клинических исследований, а также по причине необходимости регулярных внутривенных инъекций исследуемого препарата и заборов крови для коагулологического контроля. Основная задача клинического исследования новых препаратов для лечения гемофилии у детей – оценка их фармакокинетических свойств, эффективности, безопасности, иммуногенности и тромбогенности.

Еще одним достижением отечественной фарминдустрии является создание эптакога альфа (активированного) (Коагил-VII, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) для пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX.

В фармакологических дозах эптаког альфа (активированный) без участия тканевого фактора напрямую переводит фактор свертывания крови X в активную форму Xa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию большого количества тромбина из протромбина. Терапевтический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови Xa с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови тромбина и фибрина.

Иммуногенные свойства препарата Коагил-VII – рекомбинантного активированного фактора свертывания VII – оценивались в ходе проспективного открытого многоцентрового наблюдательного исследования у больных ингибиторной формой гемофилии A (n=20), получавших лечение препаратом в ходе рутинной клинической практики. Использовался аналитический метод bridge-ELISA (центральная лаборатория отдела аналитических методов МБЦ «ГЕНЕРИУМ») – модификация твердофазного иммуноферментного анализа, в котором роль иммобилизованного сорбирующего агента выполнял препарат Коагил-VII, а роль детектирующего агента – тот же препарат, меченный биотином. Определение активности фактора свертываемости VII в 1-й части исследования проводили с помощью коагулометрического метода, во 2-й части исследования – с помощью хромогенного метода. В 1-й части исследования антилекарственные антитела (АЛА) были выявлены у 2 пациентов в небольшом титре (1:40). Во 2-й части исследования АЛА были повторно обнаружены только у одного из этих пациентов, но в более низком титре (1:10). В то же время во 2-й части АЛА в титре 1:10 были впервые выявлены у пациента на фоне дополнительного применения плазматического фактора свертывания IX, который вводился не по показаниям и мог быть причиной перекрестной реактивности. Выявленные в 1-й части исследования АЛА не обладали нейтрализующей активностью в отношении препарата Коагил-VII. Во 2-й части исследования была определена нейтрализующая способность антител в системе *in vitro*. Низкий титр АЛА, зафиксированный в ходе обеих частей исследования, не оказывал влияния на активность фактора свертывания крови VII и клиническую эффективность препарата Коагил-VII, что свидетельствовало о его низкой иммуногенности [27].

Таким образом, вклад компании АО «ГЕНЕРИУМ» в создание отечественных препаратов для лечения гемофилии, как мы видим, неоспорим. Тем не менее, помимо описанных препаратов для квалифицированной помощи детям с гемофилией используются и другие гемостатические препараты, в частности, эфмороктоког альфа. Эфмороктоког альфа – генно-инженерная молекула, состоящая из фактора VIII, связанного с Fc-доменом человеческого иммуноглобулина IgG1.

Введенный внутривенно, он связывается с эндогенным фактором Виллебранда и выступает в качестве кофактора, активирующего фактор свертывания IX. Этот процесс приводит к активации фактора X, превращению фибриногена в фибрин под действием тромбина и формированию кровяного сгустка. Благодаря связыванию иммуноглобулинового компонента эфмороктокога альфа с Fc-рецептором снижается скорость деградации фактора VIII, т.е. возрастает его  $T_{1/2}$ . Это позволяет корректировать тяжесть геморрагического синдрома, а также предупреждать или контролировать развитие кровотечений.

Комиссия Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов рекомендовала включить эфмороктоког альфа, использующийся для лечения гемофилии A, в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты» и федеральную программу «14 ВЗН» (льготное обеспечение в амбулаторных условиях пациентов, страдающих четырнадцатью редкими и высокочастотными нозологиями) на 2022 г. Планируется поэтапная локализация производства препарата эфмороктоког альфа на заводе российской компании в Рязанской области.

Эфмороктоког альфа позволяет избежать ряд трудностей, связанных с необходимостью частых внутривенных введений препарата для поддержания стабильной активности фактора VIII >1%. Использование рекомбинантного фактора VIII с пролонгированным  $T_{1/2}$  позволяет снизить частоту инфузий и значительно повысить остаточную активность дефицитного фактора. Клинические данные показывают эффективность и безопасность применения этого класса препаратов у детей [28].

Большое количество препаратов факторов VIII и IX имеют длительный  $T_{1/2}$  (16–20 ч и 100–120 ч соответственно). Для придания пролонгированных свойств антигемофильным средствам введены 2 основных метода:

- слияние фактора свертывания крови с белками, такими как Fc-часть IgG1 или альбумина;
- конъюгация с химическими веществами, такими как полиэтиленгликоль.

Механизм, посредством которого слияние альбумина и Fc продлевает период полужизни факторов свертывания в плазме, осуществляется через неонатальный Fc-рецептор (белок, расположенный на поверхности нескольких видов клеток иммунной системы – естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), который рециркулирует их в плазме и тем самым продлевает их эффективную циркуляцию [29].

Пролонгированные препараты факторов крови позволяют больным гемофилией A проводить профилактику концентратами 2 раза в неделю, а пациентам с гемофилией B – 1 раз в неделю или даже 1 раз в 2 нед, что улучшает приверженность терапии и сопровождается значительным сокращением частоты геморрагических осложнений [30].

## НЕФАКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Хотя «золотым стандартом» терапии гемофилии по-прежнему остается применение концентратов факторов свертывания, в последние годы отмечается бурное развитие новых типов лечения. Помимо того, что в клиническую практику внедрены концентраты с длительным  $T_{1/2}$ , применяется нефакторный вид терапии — биспецифическое антитело, имитирующее функцию активированного фактора VIII. В настоящее время проводятся клинические исследования по применению антител к ингибитору пути тканевого фактора, интерферирующего агента РНК и ингибирующего антитромбин, а также средств генной терапии. Преимуществами новых методов лечения является сокращение частоты внутривенных инъекций и улучшение приверженности терапии, особенно у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [31].

Использование эмицизумаба часто называют революцией XXI века в лечении гемофилии. Эмицизумаб является гуманизированным асимметричным биспецифическим рекомбинантным IgG4-моноклональным антителом, имитирующим функцию активированного FVIII при гемофилии А, соединяя активированные факторы IX и X и стимулируя FIXa-опосредованную активацию FX. Преимуществами эмицизумаба перед другими препаратами являются подкожный путь введения, а также способность осуществлять гемостатический эффект независимо от наличия ингибиторов к FVIII [32], что позволяет назначать препарат пациентам с ингибиторной и неингибиторной формами гемофилии А. Применение эмицизумаба в стандартной дозировке позволяет добиться концентрации препарата в плазме 36–61 мкг/мл, что соответствует ~14,6% активности фактора VIII. Подчеркнем, что несмотря на положительные результаты клинических исследований эффективности препарата, работа в данном направлении еще не завершена и требует дальнейших наблюдений.

Кроме того, на стадии клинических исследований эффективности находятся:

- концизумаб — высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора [33];
- фитузиран — интерферирующий агент РНК (ALN-B 3), который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез антитромбина приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом [34].

## ПРОФИЛАКТИКА КАК СТАНДАРТ ТЕРАПИИ

Учитывая высокую эффективность заместительной терапии для купирования кровотечений у больных гемофилией, с 1968 г. применяется принципиально новый подход — профилактика кровотечений.

Первичная профилактика подразумевает регулярное введение заместительных препаратов и начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, в возрасте до 3 лет и хотя бы до 2-го эпизода гемартроза. Вторичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при наличии  $\geq 2$  гемартрозов, но до появления признаков повреждения суставов. Третичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при подтверждении гемофилической артропатии может быть начата в любом возрасте [5].

Профилактика кровотечений у больного гемофилией подразумевает соблюдение «спокойного» образа жизни и определенных правил поведения:

- запрещены внутримышечные и подкожные инъекции (все препараты назначают перорально или внутривенно);
- боль любой локализации, а тем более кровотечение, служит показанием к немедленному введению антигемофильных препаратов;
- оперативные вмешательства, в том числе стоматологические, возможны только на фоне заместительной терапии;
- постоянный контроль гематолога;
- при простудных заболеваниях нельзя назначать ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты. При этом, допустим прием парацетамола или трамадола. Не применяют барбитураты, антагонисты витамина К.

Мать или родственников ребенка с гемофилией (в подростковом возрасте самого больного) обучают технике внутривенных инъекций и правилам профилактики травматизма. Кроме того, разработан метод *домашнего лечения* ингибиторной гемофилии, показавший высокую эффективность, — самостоятельное введение больным гемофилией препаратов эптакога альфа (активированного) и др.

*Проблема затрудненного венозного доступа.* Известные варианты сосудистого доступа (собственно инъекции в периферические вены, артериовенозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт система) имеют ряд ограничений и нередко приводят к серьезным осложнениям. Возможным решением проблемы затрудненного венозного доступа должно стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения [35].

Применение современных рекомбинантных факторов свертывания крови VIII и IX (Октофактор, Иннанофактор и др.) не только для экстренного, но и для профилактического лечения принципиально изменило прогноз для пациентов с гемофилией. Использование данных препаратов позволяет сохранить жизнь, предотвратить инвалидность, существенно повысить качество жизни [36].

## ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Генная терапия обеспечивает внедрение экзогенной ДНК в клетки человека для обеспечения продукции недостающего белка. Трудности доставки генетического материала в клетки- и ткани-мишени преодолеваются путем присоединения вирусных векторов, полученных из вирусов млекопитающих, которые содержат минимальные вирусные последовательности дикого типа, а их патогенные, репликативные и структурные вирусные гены заменены терапевтической генной кассетой. За прошедшие годы перенос генов печени *in vivo* с использованием аденоассоциированных вирусных векторов показал наибольшие успехи в доклинических и клинических исследованиях [37, 38].

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Детям с гемофилией при плановых оперативных вмешательствах (экстракция зубов и пр.) заместительную терапию проводят за 12 ч до операции и в течение 6 ч после нее. При этом требуется постоянный лабораторный контроль за эффективностью гемостаза. Повышенный риск развития ингибитора сохраняется до 10 нед после операции.

Местная терапия при кровотечениях включает наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином. При выраженном гемартрозе (увеличение окружности сустава на  $\geq 3$  см по сравнению с таковой неизмененного сустава, нервно-мышечные нарушения, болевой синдром  $>1$  сут) показана пункция с аспирацией содержимого и внутрисуставным введением триамцинолона или бетаметазона в дозе 10–20 мг. После пункции сустав иммобилизуют на 3–4 ч. При тяжелых формах гемофильной артропатии и утрате подвижности в суставе (анкилоз) показано оперативное лечение — синовэктомия, реддрессация сустава. С целью восстановления функции сустава и лечения хронического синовита показано применение лечебной физкультуры и физиотерапии [39].

Любое подозрение на черепно-мозговую травму требует исключения кровоизлияния в центральную нервную систему. Ребенка госпитализируют, проводят интенсивную заместительную терапию и срочную диагностику (КТ, МРТ).

Плановая хирургическая помощь больным гемофилией (все виды операций на суставах, эндопротезирование и др.) оказывается в федеральных центрах. Наличие эффективных и безопасных концентратов факторов свертывания крови и применение высоких медицинских технологий позволяют минимизировать риск гипокоагуляционных кровотечений при проведении оперативных вмешательств у пациентов с врожденными коагулопатиями. В настоящее время эндопротезирование крупных суставов стало рутинной операцией у пациентов, страдающих гемофилией и хронической гемофильической артропатией [40]. Так, В.Ю. Зоренко и соавт. выполнили 675 операций по эндопротезирова-

нию у пациентов с гемофилией А и В (старше 18 лет), в том числе эндопротезирование коленных суставов — 552, тазобедренных — 115, плечевых — 5, локтевых — 3. При этом у 18 пациентов течение гемофилии было осложнено наличием ингибитора, положительные антитела к вирусу гепатита С имели 90% больных, ВИЧ-инфицированными были 3 пациента [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические исследования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови (мороктокога альфа, нонакога альфа, эптакога альфа [активированного]) продемонстрировали эффективность и безопасность их применения, а российское производство позволяет обеспечить данными препаратами пациентов с гемофилией А и В, в том числе детей. Появление новых препаратов с принципиально новым механизмом действия и более удобным путем введения, а также развитие методов генной терапии позволяют надеяться на дальнейшее улучшение качества жизни пациентов с гемофилией.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 140 с.
2. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С. и др. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53
3. Mannucci P.M. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
4. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019; 17 (6): 344–51. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia>
5. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. М.: Национальное гематологическое общество, 2018; 34 с. URL: [https://npngo.ru/uploads/media\\_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf](https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf)
6. Feng D., Stafford K.A., Broze G.J. et al. Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (12): 2176–8. DOI: 10.1111/jth.12421
7. Berntorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012; 379 (9824): 1447–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2
8. Маркова И.В., Швецов А.Н., Быкова Т.А. и др. Применение систем постоянного венозного доступа у детей с гемофилией: опыт одного центра. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 41–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-41-46
9. Richards M., Williams M., Chalmers E. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010; 149: 498–507. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x
10. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия им Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 9–17. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
11. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с.
12. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (2): 30–7.
13. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (4): 31–7.

14. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5 (3): 60–73. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73
15. Вдовин В.В., Косинова М.В., Калинина Е.В. и др. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 159–69. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169
16. Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Гегель Ю.А. и др. Оценка геморрагического синдрома у больных гемофилией А на фоне профилактической терапии и терапии по требованию препаратом Октофактор. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 88–93. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-88-93
17. Зозуля Н.И., Яструбинская О.И., Беляева С.С. и др. Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 30–47. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-30-47
18. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (1): 61–70. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70
19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood*. 2015; 126 (23): 4703. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
20. Тимофеева М.А., Андреева Т.А., Вдовин В.В. и др. Результаты открытого многоцентрового проспективного клинического исследования эффективности, безопасности и фармакокинетики мороктокога альфа у детей в возрасте от 6 до 12 лет с гемофилией А. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 236–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-236-245
21. Тимофеева М.А., Лебедев В.В., Плаксина О.И. и др. Эффективность и безопасность мороктокога альфа в открытом многоцентровом проспективном клиническом исследовании у детей от 2 до 6 лет с тяжелой формой гемофилии А. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (6): 154–61. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
22. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13 (4): 39–49.
23. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14 (1): 65–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-65-75
24. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14 (2): 50–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-50-58
25. Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (4): 20–32. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32
26. Андреева Т.А., Лебедев В.В., Вдовин В.В. и др. Результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного исследования нонокга альфа у детей от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 193–201. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-193-201
27. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. и др. Исследование иммуногенности российского рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных гемофилией А, осложненной развитием ингибиторов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 206–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-206-215
28. Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 182–7. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
29. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 545–53. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
30. Wang C., Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): 414–9. DOI: 10.1111/hae.13432
31. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020; 19 (3): 131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138
32. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
33. Shapiro A.D., Anchaisuksiri P., Astermark J. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019; 134 (22): 1973–82. DOI: 10.1182/blood.2019001542
34. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
35. Петров В.Ю., Вдовин В.В., Свиринов П.В. и др. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (4): 105–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108
36. Делягин В.М. Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии. *Врач*. 2021; 32 (7): 11–6. DOI: 10.29296/25877305-2021-07-02
37. Batty P., Lillicrap D. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *Hemasphere*. 2021; 5 (3): e540. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000540
38. Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019; 133 (5): 407–14. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720
39. Григорьев К.И., Сосков Г.И., Григорьева А.А. и др. Гемофилия у детей: эффективность физиотерапевтических факторов в комплексном лечении. *Медицинская помощь*. 2008; 6: 34–8.
40. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиа-мед, 2006; 215 с.
41. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 (2): 70–4. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74

## References

1. Romyantsev A.G., Romyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. М.: GEOTAR-Media, 2012; 140 p. (in Russ.).
2. Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S. et al. Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019; 6 (2): 48–53 (in Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53
3. Mannucci P.M. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
4. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019; 17 (6): 344–51. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia>
5. Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. М.: National Hematological Society, 2018; 34 p. (in Russ.). URL: [https://npngo.ru/uploads/media\\_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf](https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf)
6. Feng D., Stafford K.A., Broze G.J. et al. Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (12): 2176–8. DOI: 10.1111/jth.12421
7. Bernthorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012; 379 (9824): 1447–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2
8. Markova I.V., Shvetsov A.N., Bykova T.A. et al. Implementation of permanent venous access systems in children with hemophilia: experience of one center. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (3): 41–6 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-41-46
9. Richards M., Williams M., Chalmers E. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010; 149: 498–507. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x
10. Kudlay D.A. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
11. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 p. (in Russ.).
12. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.).
13. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).
14. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5 (3): 60–73 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73
15. Vdovin V.V., Kosinova M.V., Kalinina E.V. et al. Specificity of the moroctocog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 159–69 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169
16. Davydkin I.L., Kurtov I.V., Gergel Yu.A. et al. Estimation of hemorrhagic syndrome in patients with hemophilia A during prophylactic and on demand treatment with Octofactor. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (4): 88–93 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-88-93
17. Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Belyaeva S.S., et al. The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019; 6 (2): 30–47 (in Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-30-47
18. Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L. et al. The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (1): 61–70 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70

19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood*. 2015; 126 (23): 4703. DOI:10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
20. Timofeeva M.A., Andreeva T.A., Vdovin V.V. et al. Results of the open multicenter prospective clinical study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of moroctocog alfa in 6 to 12 year old children with hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (2): 236–45 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-236-245
21. Timofeeva M.A., Lebedev V.V., Plaksina O.I. et al. Efficacy and safety of moroctocog alfa in an open, multicenter, prospective, clinical study in children 2 to 6 years of age with severe hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (6): 154–61 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
22. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2014; 13 (4): 39–49 (in Russ.).
23. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015; 14 (1): 65–75 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-65-75
24. Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficacy and safety of innonafactor in on-demand treatment of patients with severe and moderate hemophilia B: results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015; 14 (2): 50–8 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-50-58
25. Andreeva T.A., Davydkin I.L., Mamaev A.N. et al. Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (4): 20–32 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-20-32
26. Andreeva T.A., Lebedev V.V., Vdovin V.V. et al. Results of open, prospective, multicenter, noncomparative study of nonacog alpha pharmacokinetics, efficacy and safety in children aged 2–12 years with severe and moderate hemophilia B. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2022; 101 (1): 193-201 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-193-201
27. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A. et al. Immunogenicity study of the russian recombinant activated coagulation factor VIII in hemophilia A patients with inhibitors. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (2): 206–15 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-206-215
28. Zharkov P.A. Modern possibilities of substitution therapy and hemophilia A prevention in children. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (2): 182-7 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
29. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 545–53. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
30. Wang C., Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): 414–9. DOI: 10.1111/hae.13432
31. Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Modern approaches in hemophilia therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19 (3): 131–8 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138
32. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
33. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019; 134 (22): 1973–82. DOI: 10.1182/blood.2019001542
34. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi ( Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
35. Petrov V.Yu., Vdovin V.V., Svirin P.V. et al. The problem of obstructed venous access in children with hemophilia A and how to solve it. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2019; 98 (4): 105–8 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108
36. Delyagin V. Genetically determined deficiency of clotting factors and opportunities of modern substitutional therapy. *Vrach*. 2021; 32 (7): 11–6 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2021-07-02
37. Batty P., Lillicrap D. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *Hemasphere*. 2021; 5 (3): e540. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000540
38. Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019; 133 (5): 407–14. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720
39. Grigoriev K.I., Soskov G.I., Grigoryeva A.A. et al. Hemophilia in children: effectiveness of physiotherapeutic factors in complex treatment. *Meditsinskaya pomoshch*. 2008; 6: 34–8 (in Russ.).
40. Andreev Yu.N. Multiple hemophilia. M.: Newdia-med, 2006; 215 p. (in Russ.).
41. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., et al. Experience of joint replacement in the management of haemophilic arthropathy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2017; 62 (2): 70–4 (in Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74

## HEMOPHILIA: THE ROLE OF NATIONAL DRUGS FOR SUBSTITUTION THERAPY IN PEDIATRIC MEDICAL PRACTICE

Professor **K. Grigoryev**, MD; **T. Plahuta**, Candidate of Medical Sciences;  
**A. Solovieva**, Candidate of Medical Sciences; **E. Vartapetova**, Candidate  
of Medical Sciences;  
**N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow**

*Hemophilia is one of the most common genetically determined blood clotting disorders. The disease manifests itself in early childhood and clinically has two of the most common variants of the disease: hemophilia A – deficiency of factor (F) VIII, and hemophilia B – deficiency of FIX. Diagnostics requires obligatory laboratory confirmation of the genetic absence or decrease in the concentration of FVIII for hemophilia A and FIX for hemophilia B. Introduction in recent years into practice of domestic recombinant coagulation factors – moroctocog alfa (BDDrFVIII), nonacog alfa (rFIX) and eptacog alfa (activated) (rFVIIa) made it possible to significantly optimize substitution therapy in children with hemophilia, and in the face of growing Western sanctions, to provide Russian children with the necessary means of emergency care and prevention, which are not inferior to the best foreign analogues. Their high therapeutic efficacy and low immunogenicity have been proven. New therapeutic principles include non-factorial drugs and gene therapy options for both hemophilia A and hemophilia B.*

**Key words:** hemophilia, children, diagnostics, moroctocog alfa, nonacog alfa, eptacog alfa (activated).

**For citation:** Grigoryev K., Plakhuta T., Solovieva A. et al. Hemophilia: the role of national drugs for substitution therapy in pediatric medical practice. *Vrach*. 2022; 33 (4): 43–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

**Об авторax/About the authors:** Grigoryev K.I. ORCID: 0000-0002-1741-7246

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-07>

## Особенности проведения компьютерной томографии в диагностике COVID-19

**В.В. Рязанов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент,  
**В.П. Куценко**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
**С.К. Садыкова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**С.В. Меньшикова**<sup>1</sup>,

**П.В. Селиверстов**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, доцент  
<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
**E-mail:** val9126@mail.ru

*COVID-19 (CoronaVirus Disease-19) – это острое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые выявленный в Ухане (КНР) в декабре 2019 г., COVID-19 широко распространился за пределы Китая. Высокая контагиозность, тяжелое клиническое течение заболевания и высокий риск развития осложнений, часто приводящих к летальному исходу, – все это определяет COVID-19 как наиболее актуальную проблему мирового медицинского сообщества.*

*Отдельного внимания заслуживает сегодня не только клиническая, лабораторная, но и лучевая диагностика проявлений легочной патологии при COVID-19. Известно, что при компьютерной томографии (КТ) среди основных признаков вирусной пневмонии COVID-19 рассматривается наличие инфильтратов полигональной формы по типу «матового стекла».*

*В ходе нашего исследования выявлено, что одной из причин неправильной интерпретации ассоциированных поражений легких у пациентов с COVID-19 при КТ является несоблюдение методики проведения исследований.*

*Ложноположительные результаты при КТ наличия изменений в паренхиме легких по типу «матового стекла» могут быть связаны с невозможностью задержки дыхания во время исследования, вызванной тяжелым состоянием пациента, что нарушает методику проведения исследования.*

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, диагностика, компьютерная томография, COVID-19, матовое стекло.

**Для цитирования:** Рязанов В.В., Куценко В.П., Садыкова С.К., и др. Особенности проведения компьютерной томографии в диагностике COVID-19. Врач. 2022; 33 (4): 53–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-07>

*Медицина — утешительнейшая из наук.  
Определенное, надежное, ясное дело с видимым  
результатом и ни у кого не вызывающей сомнений  
пользой. Даже ошибки — и те благодетельны,  
потому что на них учишься...*

**Б. Акунин**

**Н**а сегодняшний день известно, что коронавирусные эпидемии распространены в больших масштабах, чем принято думать. Знание их подлинного масштаба зависит от эпидемической настороженности и массовости проводимых диагностических исследований. Так, Y. Zhu

и соавт. (2018) в период с ноября 2014 г. по ноябрь 2016 г. обследовали в 13 больницах КНР 2721 ребенка с признаками респираторной инфекции верхних дыхательных путей и пневмониями. У 42 (1,5%) из них из носоглоточной области они выделили новый рекомбинант известного с 1960-х гг. β-коронавируса HCoV-OC43. Такой результат демонстрирует цикличность коронавирусных эпидемий. Однако случаи обнаружения SARS среди людей не регистрировалось с 2004 г., а заболеваемость MERS неуклонно снижалась с 2016 г. по июль 2019 г. [4, 5].

COVID-19 (CoronaVirus Disease-19) — это острое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2). Впервые выявленный в Ухане (КНР) в декабре 2019 г., COVID-19 широко распространился за пределы страны. Высокая контагиозность заболевания, тяжелое клиническое течение и повышенный риск развития осложнений, приводящих к летальному исходу, — все это определяет COVID-19 как наиболее актуальную проблему мирового здравоохранения [1–8].

Отдельного внимания заслуживает сегодня не только клиническая, лабораторная, но и лучевая диагностика проявлений легочной патологии при COVID-19. Проведенный нами научный обзор направлен на освещение наиболее важных критериев компьютерной томографии (КТ) и рентгенологической диагностики патологических изменений легких у пациентов с COVID-19 по данным отечественных и зарубежных авторов. Среди основных КТ-признаков вирусной пневмонии COVID-19 отмечается наличие инфильтратов полигональной формы по типу «матового стекла». Как правило, инфильтраты располагаются в субплевральных отделах, вдоль бронхососудистых пучков. Также определяются участки консолидации и ретикулярные изменения в легочной ткани. Типичная COVID-19 пневмония имеет двусторонний характер с преимущественным поражением нижних долей легких [1–8].

К примеру, группой ученых Heshui Shi, Xiaoyu Nan, Nanchuan Jiang и соавт. (2020) на основании собственных наблюдений были выделены 4 группы пациентов в зависимости от временного интервала между появлением изменений на КТ:

- 1-я — субклинические случаи, при которых КТ выполнена до появления симптомов. Типичная картина демонстрировала односторонние мультифокальные участки по типу «матового стекла». Утолщения междольковых перегородок, прилегающей плевры, а также бронхоэктазы, плевральный выпот или лимфаденопатия в этой группе не наблюдались или встречались крайне редко;
- 2-я — КТ выполнена ≤1 нед после появления симптомов. Поражения легочной ткани на КТ быстро приобретали двустороннюю локализацию у большинства пациентов и диффузный характер участков «матового стекла». У 5% пациентов отмечался плевральный выпот, лимфаденопатия — у 14%;

- 3-я – КТ выполнена через >1–2 нед после появления симптомов. По мере прогрессирования заболевания изменения по типу «матового стекла» по-прежнему были преобладающим признаком пневмонии, однако на этом этапе у 30% пациентов отмечались появления паттернов консолидации;
- 4-я – КТ выполнена через >2–3 нед после появления симптомов. Также сохранялись изменения по типу «матового стекла», определялось утолщение прилегающей плевры, выпот, у 13% пациентов обнаружена лимфаденопатия [6].



КТ пациентки с положительным результатом теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции на COVID-19: а – сканирование без задержки вдоха (визуализируются участки по типу «матового стекла», имитирующие вирусное поражение легких). Заподозрить отсутствие задержки вдоха позволила конфигурация трахеи – полулунная за счет того, что мембранозная часть трахеи не расправлена и вдаётся в ее просвет; б – повторное сканирование после инструктажа пациентки (задержка дыхания на вдохе) – участки по типу «матового стекла» не определяются

Computed tomography of a female patient with a positive polymerase chain reaction test for COVID-19: а – scanning without inspiration breath hold – there are frosted glass type areas that imitate a viral lesion of the lung; the tracheal configuration – semilunar due to the fact that the membranous part of the trachea is not straightened and protrudes into its lumen allowed the absence of inhalation delay to be suspected; б – re-scanning after instructing the female patient (inspiration breath hold) – ground glass areas are not detected

КТ органов грудной клетки наиболее информативна при определении степени выраженности изменений в легочной ткани при COVID-19 [3, 8]. Среди основных симптомов, характерных для вирусной SARS-CoV-2-пневмонии, следует отметить мультифокальные очаги уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные в периферических отделах, преимущественно нижних долей легких, а также, при прогрессировании заболевания и появления следующих признаков:

- утолщение междольковых перегородок по типу «бульжной мостовой», и увеличение объема инфильтративного поражения легочной ткани вплоть до картины «белого легкого»;
- консолидации.

В ходе нашего исследования установлено, что одной из причин неправильной интерпретации ассоциированных поражений легких у пациентов с COVID-19 при КТ было несоблюдение методики проведения исследований. При сканировании грудной клетки некоторые пациенты без дыхательной недостаточности не задерживали дыхание на глубоком вдохе. В свою очередь, на КТ легких отмечались участки повышения плотности паренхимы по типу «матового стекла», которые можно было интерпретировать как вирусное поражение легочной паренхимы. Известно, что исследование легких при КТ проводится на глубоком вдохе при задержке дыхания. В случае отсутствия задержки дыхания на глубоком вдохе легочные альвеолы лишь частично заполнены воздухом, и поэтому суммарная плотность их повышена. На КТ эти участки выглядят более плотно по сравнению с другими. Подобные участки «матового стекла» могут быть и при ряде других патологических состояний, к примеру, при различных видах легочной гипертензии. Для того чтобы быстро и точно дифференцировать изменения в легочной паренхиме, обусловленные погрешностями проведения сканирования при КТ и истинно патологическими изменениями, помогает оценка трахеи и главных бронхов. Так, при задержке дыхания на глубоком вдохе столб воздуха давит на мембранозную часть трахеи и бронхов, благодаря чему они приобретают округлую форму на аксиальных срезах (см. рисунок, б). Такая картина обусловлена избыточным давлением столба воздуха на мембранозный отдел трахеи. В отсутствие задержки дыхания на аксиальных КТ поперечный срез трахеи приобретает полулунную форму за счет уменьшения давления столба воздуха (см. рисунок, а).

Ложноположительные результаты КТ о наличии изменений в паренхиме легких по типу «матового стекла» могут быть связаны с невозможностью задержки дыхания во время исследования в результате тяжелого состояния пациента, что приводит к нарушению методики выполнения исследования.

Для снижения риска совершения возможной ошибки мы предлагаем придерживаться следующего алгоритма действий при проведении КТ легких:

- перед началом исследования специалисты кабинета КТ должны оценить состояние пациента: наличие выраженной дыхательной недостаточности и кашля, физической возможности задержать дыхание на 10–30 с;
- перед началом исследования персонал кабинета КТ разъясняет пациенту важность выполнения команды «глубокий вдох и не дышать!»;
- до сканирования необходимо попросить пациента задержать дыхание на 10–30 с;
- рентгеновская КТ органов грудной клетки выполняется с задержкой дыхания на «вдохе» продолжительностью от 10 до 30 с;
- при невозможности пациентом задержать дыхание во время сканирования его просят дышать медленно и поверхностно;
- врачу-рентгенологу необходимо начинать анализ результатов КТ-исследования органов грудной клетки с оценки формы трахеи и главных бронхов на аксиальных срезах, которые при задержке дыхания на глубоком вдохе должны иметь округлую форму.

Таким образом, важно отметить, что для правильного проведения исследования и трактовки результатов необходимо:

- проводить оценку степени тяжести пациента до начала исследования;
- осуществлять выбор аппаратуры для проведения КТ, позволяющей снизить время экспозиции с 30 до 10 с;
- строгое выполнение последовательности проводимого исследования и оценки результата.

Подобные мероприятия, достаточно простые и выполнимые, будут способствовать снижению гипердиагностики COVID-19, получения ложных диагностических заключений, что позволит сократить количество неоправданных госпитализаций, снизить нагрузку на органы здравоохранения, освободить койки в стационарах, избавить от проведения неадекватной терапии и реабилитации, а также существенно сэкономить бюджет.

\* \* \*

**Источник финансирования.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## Литература

1. Гаврилов П.В., Лукина О.В., Смольникова В.А. и др. Рентгенологическая семиотика изменений в легких, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 11 (2): 29–36. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-29-36
2. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 561–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568
3. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 11 (1): 18–26. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25

4. Супотницкий М. В. COVID-19: трудный экзамен для человечества. 2-е изд. М.: Русская панорама; СПСЛ, 2022; 256 с.

5. Супотницкий М. В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии. *Вестник войск РХБЗ.* 2020; 4 (3): 338–73. DOI: 10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373

6. Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С. и др. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов. *REJR.* 2020; 10 (1): 8–15. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15

7. Ядренцева С.В., Нуднов Н.В., Гасымов Э.Г. и др. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021; 102 (3): 183–95. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-183-195

8. Coronavirus – What Radiologists Need to Know About the COVID-19 Pandemic! URL: <https://radiogyan.com/articles/coronavirus-radiology/#imaging-features-of-novel-coronavirus-covid-19-on-ct>

## References

1. Gavrilov P.V., Lukina O.V., Smolnikova U.A., et al. X-ray semiotics of changes in lungs associated with new coronavirus infection (COVID-19). *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2020; 11 (2): 29–36 (in Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-29-36

2. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Solodkiy V.A. et al. The multispiral computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Pulmonologiya.* 2020; 30 (5): 561–8 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568

3. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2020; 11 (1): 18–25 (in Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25

4. Supotnitsky M. V. COVID-19: a difficult exam for humanity. 2<sup>nd</sup> ed. M.: Russian panorama; SPSL, 2022; 256 p. (in Russ.).

5. Supotnitsky M. V. COVID-19 pandemic as an indicator of «blank spots» in epidemiology and infectious pathology. *Vestnik voisk RKhBZ.* 2020; 4 (3): 338–73 (in Russ.). DOI: 10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373

6. Ternovoy S.K., Serova N.S., Belyaev A.S. et al. COVID-19: first results of radiology in response to a new challenge. *REJR.* 2020; 10 (1): 8–15 (in Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15

7. Yadrentseva S.V., Nudnov N.V., Gasymov E.G. et al. CT Diagnosis of Complications Arising from the Natural History and Treatment of COVID-19. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2021; 102 (3): 183–95 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-183-195

8. Coronavirus – What Radiologists Need to Know About the COVID-19 Pandemic! URL: <https://radiogyan.com/articles/coronavirus-radiology/#imaging-features-of-novel-coronavirus-covid-19-on-ct>

## FEATURES OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS COVID-19

Associate Professor **V. Ryazanov**<sup>1</sup>, MD; Associate Professor **V. Kutsenko**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **S. Sadykova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **S. Menshikova**<sup>1</sup>; Associate Professor **P. Seliverstov**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Saint Petersburg Pediatric University Ministry of Health of the Russia

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg

COVID-19 (Coronavirus disease-19) is an acute infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. First identified in Wuhan (China) in December 2019, COVID-19 has spread widely outside of China. High contagiousness, severe clinical course of the disease and a high risk of developing complications leading to death – all this determines COVID-19 as the most pressing problem of the global medical community.

Today, not only clinical, laboratory, but also radiodiagnosis of manifestations of pulmonary pathology in COVID-19 deserves special attention.

Among the main CT signs of COVID-19 viral pneumonia, the presence of polygonal ground-glass infiltrates is noted.

In the course of our study, it was revealed that one of the reasons for the incorrect interpretation of computed tomography images of patients with COVID-19 associated lung lesions was the failure to comply with the research methodology. False-positive scan results based on the results of computed tomography on the presence of ground glass changes in the lung parenchyma may be associated with the impossibility of holding the breath during the study (the patient's serious condition and violation of the technique).

**Key words:** infectious diseases, diagnostics, computed tomography, COVID-19, difficulties.

**For citation:** Ryazanov V., Kutsenko V., Sadykova S. et al. Features of computed tomography in diagnostics COVID-19. *Vrach.* 2022; 33 (4): 53–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-07>

**Об авторах/About the authors:** Kutsenko V.P. ORCID: 0000-0001-9755-1906; Seliverstov P.V. ORCID: 0000-0001-5623-4226

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

## Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности

**В.Н. Ларина**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Д.Г. Карпенко**, кандидат медицинских наук  
Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, Москва  
**E-mail:** [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

*В статье обсуждаются вазо-, нейро- и кардиопротективные эффекты цитопротективного лекарственного препарата из класса парциальных ингибиторов  $\beta$ -окисления жирных кислот (мельдоний) и возможности его применения у мультиморбидных пациентов. В настоящее время мельдоний рекомендован к применению в составе комплексной терапии при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы в качестве цитопротектора, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии и улучшающего использование кислорода клетками, включая кардиомиоциты. Мельдоний обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, повышает толерантность к физической нагрузке, работоспособность у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, сердечной недостаточностью, улучшает качество жизни. Дополнительные иммуномодулирующие эффекты мельдония позволяют расширить применение данного препарата в клинической практике. Представлено собственное наблюдение пациентки среднего возраста с сочетанной патологией, получавшей мельдоний в составе комплексной патогенетической терапии. Обсуждаются возможности применения препарата мельдоний, влияющего на нейрометаболические процессы, с целью повышения эффективности терапии, уменьшения проявлений астенического синдрома и улучшения качества жизни.*

**Ключевые слова:** терапия, мультиморбидность, качество жизни, мельдоний, цитопротекция.

**Для цитирования:** Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности. Врач. 2022; 33 (4): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

Растущее бремя неинфекционных заболеваний в значительной мере обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, цереброваскулярная болезнь, артериальная гипертензия – АГ), вклад которых в общую структуру смертности достигает >50%, в связи с чем особую важность приобретают меры вторичной и третичной профилактики [1–4].

Ишемия миокарда и головного мозга является мультифакторным процессом, имеет структурный и функциональный характер, включающий в себя атеросклеротические процессы, микрососудистую и эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, воспаление, нарушение гемостаза и метаболизма [5–7].

Системность поражения при многих заболеваниях атеросклеротического генеза, хроническое неинфекционное и иммунное воспаление, последствия нездорового образа жизни и факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, демографическое старение населения приводят к увеличению количества пациентов с сочетанной патологией. Минимум 2 любых заболеваний имеется у 62% населения пожилого возраста и у 82% – в возрасте старше 85 лет [8–10]. Сердечно-сосудистая мультиморбидность в терапевтической практике является одним из важнейших факторов, ассоциированных с негативным влиянием на клиническое состояние и неблагоприятным исходом ведущего заболевания, что требует универсального комплексного подхода, поэтому особый интерес представляет выбор медикаментозной терапии у пациентов данной категории [11, 12].

Основной целью современных клинических руководств и рекомендаций является достижение целевых уровней жизнедеятельности организма (АД, липидов, глюкозы и др.), улучшение прогноза и повышение качества жизни пациента [13].

При ведении мультиморбидных пациентов большое значение отводится комплексному междисциплинарному подходу, поскольку он направлен на сохранение здоровья и основан на изменении образа жизни, немедикаментозной и медикаментозной терапии, которые позволяют благоприятно влиять на факторы сердечно-сосудистого риска, нормализовать АД, уменьшить потребность в дозе лекарственных препаратов и повысить их эффективность.

Большинство лекарственных препаратов, назначаемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, транзиторная ишемическая атака), снижая риск развития последних, оказывают позитивное влияние на клинические проявления заболевания, способствуют уменьшению выраженности болевого синдрома, нарушений ритма сердца, прогрессированию нарушений когнитивных функций, повышению толерантности к физической нагрузке и др. Особое место в лечении сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии занимает цитопротективная или метаболическая терапия как один из необходимых компонентов комплексного лечения пациентов.

Под цитопротекцией подразумевается любая стратегия терапии, направленная на защиту клетки от гибели в результате ишемии, – предотвращение или замедление повреждающих окислительных, биохимических и молекулярных процессов, возникающих при развитии необратимого ишемического повреждения [14, 15].

Идеальный лекарственный препарат с метаболической направленностью должен препятствовать накоплению в клетках организма недоокисленных жирных кислот и повреждению клеточных мембран, увеличивать поступление пирувата в клетки или его синтез из лактата за счет активации гликолиза, предотвращать

окислительный стресс, инактивируя активные формы кислорода. Представителем такого направления является препарат мельдоний из класса парциальных ингибиторов  $\beta$ -окисления жирных кислот.

Мельдоний (активная молекула препарата Милдронат® – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) синтезирован в середине 1970-х годов. Идея применения мельдония в клинической практике реализована после открытия его противоишемического и кардиопротективного свойств, активно используемых при лечении пациентов с ишемией головного мозга и миокарда. Данные качества препарата обусловили отнесение его к группе цитопротекторов, обеспечивающих энергоснабжение и протекцию клеток и тканей организма в условиях ишемии.

В результате подавления мельдонием активности переносчика органических катионов/карнитина типа 2 снижается концентрация L-карнитина, жизненно необходимого для катаболизма длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях. Уменьшение концентрации L-карнитина тормозит синтез ацилкарнитинов карнитинпальмитоилтрансферазой-1. Мельдоний также снижает выработку триметиламина из L-карнитина кишечной микробиотой и усиливает экскрецию триметиламин-N-оксида – метаболита триметиламина, синтезированного флавиносодержащими монооксигеназами. Поскольку L-карнитин участвует в метаболизме жирных кислот, снижение его уровня стимулирует метаболизм глюкозы и снижает концентрацию связанных с L-карнитином метаболитов, таких как длинноцепочечные ацилкарнитины и триметиламин-N-оксид, что в совокупности предопределяет вазо-, кардио- и нейропротективные, антиатеросклеротические и антигликемические свойства препарата [16, 17].

Функция мельдония направлена на подавление активности  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, фермента диологического синтеза карнитина, а также фермента карнитинпальмитоилтрансферазы I, катализирующего переход к карнитину от кофермента-A ацильной группы. В итоге действия данного процесса наблюдается торможение транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, который перенаправляется в пероксисомы. В пероксисомах осуществляется метаболизм жирных кислот в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для последующего окисления в митохондриях, что тормозит аккумуляцию токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов в митохондриях и уменьшает синтез митохондриальных активных форм кислорода, соотношение которых нарастает с увеличением протяженности цепи жирных кислот [16] (рис. 1).

Митохондрия является основным источником энергии клетки – >90% всей энергии (в форме аденозинтрифосфата – АТФ), вырабатываемой при расщеплении глюкозы, поступает в результате окислительных митохондриальных процессов, в которых поток электронов через комплексы дыхательной цепи связан с созданием протон-движущей силы, используемой для образования АТФ – окислительное фосфорилирование (система OXPHOS) [18, 19].

В экспериментальной работе С. Lindquist и соавт. изучали влияние эффектов мельдония на метаболизм липидов на фоне истощения запасов карнитина у самцов крыс Вистар. В группе приема мельдония нарушался биосинтез карнитина, однако уровни триацилглицерина (фермент липазы III класса) как в плазме, так и в печени были снижены. Это сопровождалось повышенной экспрессией генов белков, участвующих в митохондриальной активности и пролиферации, и снижением уровней микро-РНК в *Dgat2*, *ApoB* и *ApoCIII* в печени. На фоне лечения мельдонием увеличилось соотношение аденозинмонофосфат/АТФ, снизился энергетический заряд и индуцированная экспрессия генов, разобщающих белки 2 и 3 [20]. Авторы сделали вывод, что при приеме мельдония нарушался биосинтез карнитина, но уровни карнитина в плазме не снижались, что указывает на эффективное использование карнитина. Эффект снижения триацилглицерина был опосредован, в первую очередь, повышенным окислением жирных кислот в печени, связанным с митохондриальной активностью, но также, возможно, снижением биосинтеза триацилглицерина и синтеза липопроtei-

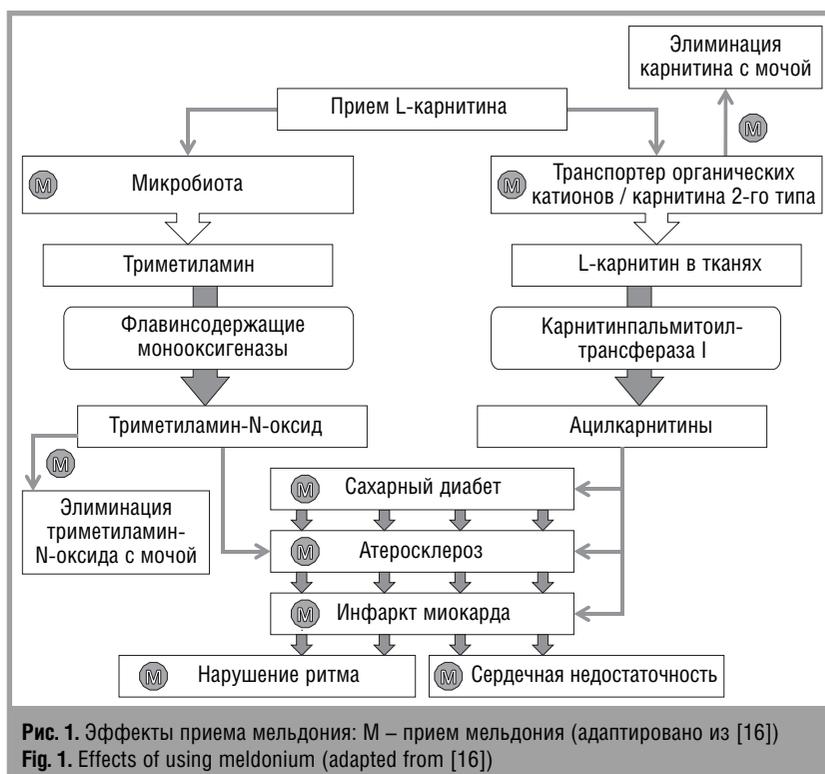


Рис. 1. Эффекты приема мельдония: М – прием мельдония (адаптировано из [16])  
Fig. 1. Effects of using meldonium (adapted from [16])

нов. Эти результаты показывают, что необходимо дальнейшее изучение метаболизма липидов и функции митохондрий для поиска возможных методов для лечения метаболических нарушений.

Таким образом, мельдоний уменьшает вероятность повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных жирных кислот, и переводит синтез энергии с окисления жирных кислот на гликолиз, который нуждается в меньшем количестве кислорода, что более эффективно именно в условиях ишемии. Мельдоний увеличивает транспорт  $O_2$  эритроцитами, снижая концентрацию метгемоглобина. Сходство мельдония и L-карнитина, вероятно, позволяет мельдонию связываться с эритроцитами [21].

Вазо-, нейро- и кардиопротективные эффекты мельдония в составе комплексной терапии изучены и доказаны при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы: ИБС, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия напряжения, ишемический инсульт. Мельдоний рассматривается в качестве цитопротектора, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, и улучшающего использование кислорода клетками, включая кардиомиоциты.

В международном проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы МИЛСС II (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) с участием 278 пациентов со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го функционального класса из 37 центров 4 стран было показано, что длительное применение милдроната 1000 мг в сутки (по 500 мг 2 раза в сутки) в составе базисной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами ангиотензиновых рецепторов способствовало увеличению выполнения физической нагрузки на 10% по сравнению с показателями на момент включения в исследование, и на 13% — по сравнению с группой контроля ( $p=0,009$ ) [22].

Мельдоний получил широкое применение и в неврологической практике в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта. При хронической цереброваскулярной болезни мельдоний улучшал нейродинамические, когнитивные и регуляторные функции мозга у пациентов старшего возраста с АГ, дисгормональной кардиомиопатией, умственном и физическом перенапряжении [23, 24].

Изменение структур головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях обусловлено комплексом патобиохимических расстройств в результате длительной гипоксемии и повышенного образования свободных радикалов, участвующих в развитии оксидативного стресса. Благодаря мельдонию, который обладает системным метаболическим и антиишемическим действием, улучшается кровоснабжение головного мозга за счет повы-

шения функциональной способности кардиомиоцитов, улучшения функции гладкомышечных клеток сосудов и реологических качеств крови, а также изменения биосинтеза оксида азота, регуляции обмена глюкозы, липидов и замедления атеросклеротического процесса.

Исследование с участием 65 иммобилизованных пациентов (возраст — 54–94 года) с цереброваскулярными заболеваниями >6 мес показало положительно влияние мельдония в составе комплексной терапии на протяжении 6 мес на уровень систолического АД (снижение на  $9,25 \pm 2,4\%$ ), диастолического АД (снижение на  $4,03 \pm 2,15\%$ ), показатели бытовой активности (улучшение индекса Бартела на  $95,24 \pm 38,09\%$ ). На фоне приема мельдония наблюдалось и улучшение когнитивных функций по шкале MMSE — в среднем сумма баллов возросла на  $36,43 \pm 10,34\%$ , в контрольной группе когнитивные функции ухудшились (в среднем сумма баллов снизилась на  $2,12 \pm 2,36\%$ ) [25]. Таким образом, применение мельдония у лиц с цереброваскулярными заболеваниями усиливает эффект антигипертензивной терапии, ускоряет достижение целевого уровня АД, не ухудшает функциональную мобильность и в составе комплексной терапии существенно улучшает когнитивные функции, что позволяет рекомендовать препарат для лечения хронической ишемии головного мозга и вторичной профилактики инсульта и гипертонической болезни.

Появляются данные о применении данного препарата в качестве модулятора метаболизма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что способствует улучшению их качества жизни и уменьшению проявлений постинфекционного астенического синдрома [26]; таким образом, в перспективе возможно появление еще одного показания для применения препарата — период реконвалесценции после COVID-19.

С.В. Недогода [27] предлагает рассматривать данный препарат как «наднозологический» за счет его универсальности действия при множественной хронической патологии. Следующие свойства препарата, а именно антиоксидантное, антигипоксантное и цитопротективное возможно считать как потенциалы для *hub*-терапии («узловая») или «наднозологической» фармакотерапии, действующей через разные механизмы влияния на патологические процессы, включая гуморальные, иммунные факторы, факторы воспаления и др.

Метаболические, гемодинамические и нейрорегуляторные эффекты позволяют рассматривать мельдоний в качестве препарата для лечения пациентов с мультиморбидностью и использовать его при широком спектре патологий, поскольку улучшается утилизация кислорода и повышается устойчивость к гипоксии клеток организма, уменьшается выраженность последствий оксидативного стресса [11, 12, 28].

Повседневная работа врача-терапевта или врача общей практики неразрывно связана с ведением и постоянным наблюдением пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического

генеза, с разным уровнем риска развития осложнений и степенью поражения коронарных артерий, с наличием ишемии миокарда или без таковой, требующих разных подходов к тактике ведения. При установлении высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска усилия врача направлены на обеспечение персонализированного подхода и разработку дополнительных мер по улучшению качества жизни пациента [5, 29]. В этой ситуации ориентиром является пошаговая стратегия лечения в зависимости от возраста пациента, клинических особенностей заболевания, сопутствующей патологии и факторов риска сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом.

Сказанное подтверждает необходимость и значимость дифференцированного выбора конкретного лекарственного препарата в качестве цитопротективного средства у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, когнитивными и метаболическими нарушениями.

Приводим клиническое наблюдение мультиморбидной пациентки, свидетельствующее о благоприятных метаболических эффектах мельдония в составе комплексной терапии.

**Пациентка З.,** 58 лет, наблюдается у врача-терапевта поликлиники с октября 2021 г. с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии; контролируемая АГ; дислипидемия 2А; риск 4 (очень высокий); целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст.; цереброваскулярная болезнь на фоне гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий.

На постоянной основе получает комплексную терапию (ИАПФ, тиазидный диуретик, статин). На фоне приема препаратов не отмечалось побочных эффектов, переносимость терапии хорошая. Врач-терапевт проводит регулярный контроль функции почек и печени, отклонений от нормы в результатах лабораторных исследований не наблюдается.

Настоящее обращение связано с появлением жалоб на диффузную головную боль, жжение в теменной области, неудовлетворенность сном, общую слабость, головокружение, утомляемость, снижение работоспособности. Самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) соответствует 70 баллам.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, удовлетворительного питания, масса тела — 54 кг, рост — 162 см, индекс массы тела (ИМТ) — 20,58 кг/м<sup>2</sup>. Аускультативно в легких — везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье. Отмечается акцент II тона над аортой, ритм правильный. АД — 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) PS=76 в ми-

нуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул ежедневный, оформленный. Отеков нет. По другим органам и системам патологии не выявлено.

Во время приема выполнена ЭКГ — ритм синусовый правильный 77 ударов в мин, электрическая ось сердца отклонена вправо (рис. 2).

Врач-терапевт рекомендовал инструментальное обследование в следующем объеме: эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА), УЗИ щитовидной железы.

На ЭхоКГ: левое предсердие — 2,8×4,4 см, правое предсердие — 2,6×4,2 см, толщина межжелудочковой перегородки — 0,8 см, задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) — 0,7 см, конечный диастолический объем ЛЖ — 72 мл, конечный систолический объем ЛЖ — 102 мл. Систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса — 85%), нарушений локальной сократимости не выявлено. Умеренная трикуспидальная и легочная регургитация. Нарушения диастолической функции ЛЖ не выявлено. Данных за легочную гипертензию нет (систолическое давление в легочной артерии — 26 мм рт. ст.).

По данным УЗДГ БЦА: справа в области бифуркации — гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз — 17%. Слева в области бифуркации — гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз — 25%. Извитости внутренних сонных и позвоночных артерий не выявлено, гемодинамически значимых локальных ускорений кровотока не выявлено. Кровоток в сонных и позвоночных артериях антеградный.

Лабораторное исследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, липидограмму (табл. 1–3), определение уровня гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе). Гормоны



**Рис. 2.** ЭКГ пациентки З.: ритм синусовый правильный 77 ударов в минуту; электрическая ось сердца отклонена вправо  
**Fig. 2.** ECG of Patient Z.: the sinus rhythm is normal; 77 beats per minute; electrical right axis deviation

щитовидной железы находились в пределах референсных значений.

Общий анализ мочи патологии не выявил.

Учитывая неспецифический характер жалоб, пациентке рекомендована консультация невролога.

По результатам консультации невролога установлен диагноз: цереброваскулярная болезнь на фоне гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий; астеновегетативный синдром. Рекомендованы немедикаментозные методы лечения – нормализация режима труда и отдыха, прогулки перед сном, лечебная физкультура и посещение плавательного бассейна.

С целью регуляции нейрометаболических процессов, уменьшения проявлений астенического синдрома и улучшения качества жизни в терапию пациентки добавлен препарат Милдронат® в дозе 500 мг 2 р в сутки на протяжении 1 мес.

При контрольном визите к врачу-терапевту пациентка отмечала значительное улучшение состояния, исчезновение жалоб на неудовлетворенность сном, общую слабость, головокружение, утомляемость, снижение работоспособности. На фоне приема мельдония пациентка не отмечала появление побочных эффектов, переносимость препарата была хорошей. Самочувствие по ВАШ соответствовало 90 баллам.

В апреле 2022 г. (через 5 мес) пациентка обратилась для динамического наблюдения с результатами лабораторных анализов, ЭКГ и ЭхоКГ. Самочувствие хорошее, сон достаточный, работоспособность не снижена.

Во время приема выполнена ЭКГ – без отрицательной динамики (рис. 3).

По результатам ЭхоКГ отмечается незначительная положительная динамика со стороны структурно-функциональных параметров сердца: левое предсердие – 2,7×4,3 см, правое предсердие – 2,5×4,0 см, толщина межжелудочко-

**Биохимический анализ крови пациентки**

Таблица 2

Table 2

**Biochemical analysis of the patient's blood**

Показатель	Значение		Референсные значения
	10.10.21	05.04.22	
АЛТ, Ед/л	20,99	19,80	0–33,0
АСТ, Ед/л	28,34	24,50	0–32,0
Альбумин, г/л	40,69	41,20	32,0–46,0
Билирубин общий, мкмоль/л	14,62	12,32	3,4–21,0
Креатинин, мкмоль/л	77,0	72,0	53,0–106,0
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	67,8	70,8	>60,0
Мочевина, ммоль/л	4,85	3,80	2,8–7,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	334,27	320,50	155,0–357,0
Общий белок, г/л	66,7	67,1	62,0–81,0
Холестерин общий, ммоль/л	5,49	5,21	4,43–7,85
ЛПНП, ммоль/л	2,6	2,20	2,38–5,72
Щелочная фосфатаза, Ед/л	45,91	40,80	30,0–120,0
Кальций, ммоль/л	2,47	2,45	2,20–2,55
Калий, ммоль/л	4,51	4,25	3,5–5,3
Натрий, ммоль/л	142,60	141,50	136,0–145,0
Хлор, ммоль/л	102,40	101,30	98,0–107,0
Железо, мкмоль/л	25,69	25,97	9,0–30,4
Гликированный гемоглобин, %	5,6	5,6	4,0–6,0

**Примечание.** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

**Клинический анализ крови пациентки**

Таблица 1

Table 1

**Clinical analysis of the patient's blood**

Показатель	Значение		Референсные значения
	10.10.21	05.04.22	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,2	4,6	3,96–10,53
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3	4,5	3,70–5,12
Гемоглобин, г/дл	13,7	14,2	11,7–15,7
Гематокрит, %	39,1	40,0	32,0–46,4
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	247	240	150–400
Нейтрофилы, %	71,5	71,1	42,5–73,1
Лимфоциты, %	23,3	23,9	18,2–47,4
Моноциты, %	5,6	5,4	4,3–11,0
Эозинофилы, %	0,8	0,9	0–5
Базофилы, %	0,4	0,3	0–2,4
СОЭ (метод Westergren), мм/ч	10	8	0–25

**Коагулограмма пациентки**

Таблица 3

Table 3

**The patient's coagulogram**

Показатель	Значение	Референсные значения
АЧТВ, с	26,0	24,0–37,5
Протромбиновое время, с	12,4	9,6–13,2
Протромбин (по Квику), %	95,2	70,0–130,0
МНО, Ед	1,07	0,85–1,21
Фибриноген, мг/дл	297,1	200,0–400,0
Тромбиновое время, с	19,3	14,0–21,0
Плазминоген, %	97,5	75,0–150,0

**Примечание.** АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

вой перегородки – 0,8 см, задняя стенка ЛЖ – 0,7 см, конечный диастолический объем ЛЖ – 70 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 100 мл. Систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса – 85%), нарушений локальной сократимости не выявлено. Умеренная трикуспидальная и легочная регургитация. Нарушений диастолической функции ЛЖ не выявлено. Данных за легочную гипертензию нет (систолическое давление в легочной артерии – 24 мм рт. ст.).

По данным УЗДГ БЦА изменений по сравнению с предыдущим исследованием не выявлено: справа в области бифуркации – гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз – 16%. Слева в области бифуркации гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз 25%. Извитости внутренних сонных и позвоночных артерий, гемодинамически значимых локальных ускорений кровотока не выявлено. Кровоток в сонных и позвоночных артериях антеградный.

Данные лабораторных тестов в динамике представлены в табл. 1 и 2. Самоочувствие по ВАШ соответствовало 96 баллам.

Таким образом, представленное наблюдение пациентки на протяжении 5 мес подтверждает эффективность и хорошую переносимость мельдония в составе комплексной терапии. Следует отметить, что препараты, применяемые пациенткой (ИАПФ, диуретик) снижают уровень АД, поэтому в данном случае незаменимой является цитопротективная терапия, улучшающая утилизацию кислорода, уменьшающая ишемию и не влияющая на сосудистый тонус и уровень АД. Значимым положительным эффектом мельдония является улучшение качества жизни на фоне уменьшения выраженности таких клинических симптомов, как головная боль, головокружение, раздражительность, неудовлетворенность сном, быстрая утомляемость что положительно сказалось на работоспособности пациентки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие данные по применению цитопротективного препарата Милдронат® в составе комплексной терапии в исследованиях и широкой клинической практике свидетельствуют о его достаточно высокой клинической эффективности и безопасности.

Мельдоний рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, уменьшающего поступление жирных кислот в цитозоль и митохондрии, замедляющего β-окисление, снижающего потребность клеток в кислороде, оптимизирующего транспорт АТФ от митохондрий к цитозолю. Наличие энергетического потенциала

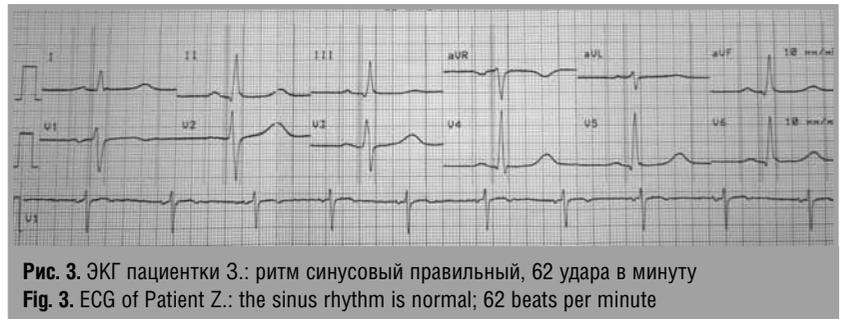


Рис. 3. ЭКГ пациентки З.: ритм синусовый правильный, 62 удара в минуту  
Fig. 3. ECG of Patient Z.: the sinus rhythm is normal; 62 beats per minute

позволяет клеткам поддерживать гомеостаз и структурную целостность.

Таким образом, мельдоний можно рассматривать как препарат с разноплановым действием и рядом преимуществ, кроме цитопротективного эффекта, что позволяет назначать его пациентам с комплексной сочетанной патологией для улучшения самочувствия, повышения работоспособности, качества жизни и приверженности лечению. Важно отметить удобство приема мельдония, которое заключается в наличии 2 лекарственных форм – капсулы и раствор для инъекций, что позволяет назначать препарат в амбулаторных и госпитальных условиях, обеспечивая преемственность двух этапов. Обычно препарат Милдронат® рекомендован к назначению по 5–10 мл раствора 1 раз в сутки в течение 10 сут с последующим переходом на пероральный прием по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес.

\* \* \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (4): 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваск тер и профилактик.* 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
6. Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2021; 26 (5): 4484. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484
7. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией. *Росс кардиол журн.* 2011; 16 (4): 13–8.
8. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009
9. Johnston M.C., Crilly M., Black C. et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019; 29 (1): 182–9. DOI: 10.1093/eurpub/cky098
10. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестн аритмол.* 2010; 59: 27–32.
11. Дедов Д. В., Эльгардт И. А., Рязанова С. В. и др. Качество жизни больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. *Профилактическая медицина.* 2014; 17 (2-2): 23.
12. Дедов Д., Мукайлов Н., Евтюхин И. Качество жизни и прогноз у больных АГ и ИБС с фибрилляцией предсердий. *Врач.* 2013; 7: 72–74.

13. Kernick D., Chew-Graham C.A., O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): 235–6. DOI: 10.3399/bjgp17X690857
14. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Возможности применения Милдроната® у коморбидных пациентов: фокус на кардионеврологию. *Терапия.* 2016; 5 (9): 14–22.
15. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 363–89. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007
16. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113: 771–80. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019
17. El-Hattab A.W., Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (3): 107–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004
18. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2014; 369 (1646): 20130446. DOI: 10.1098/rstb.2013.0446
19. Smeitink J., van den Heuvel L., DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 342–52. DOI: 10.1038/35072063
20. Lindquist C., Bjørndal B., Rossmann C.R. et al. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194978. DOI: 10.1371/journal.pone.0194978
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonium. *Медицинский совет.* 2021; 14: 110–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
22. Дзверев В., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): 138–9.
23. Фирсов А.А., Смирнов М.В. Эффективность цитопроTECTИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ. *Архив внутренней медицины.* 2011; 2: 39–43. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-39-43
24. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2011; 4: 91–5.
25. Шевцова В.А., Верткин А.Л. Опыт применения мeldonium у длительно иммобилизованных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Амбулаторный прием.* 2015; 1 (1): 23–6.
26. Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020; 7: 146–55. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155
27. Недогода С.В. Мeldonium как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (5): 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208
28. Дедов Д.В., Мазаяев В.П., Рязанова С.В. и др. Исследование качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных стабильной стенокардией на отдаленных сроках наблюдения. *Кардиоваск тер и профилактик.* 2014; 13 (5): 31–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35
29. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
12. Dedov D., Mukailov N., Yevtyukhin I. Medicines with potassium and magnesium in complex prevention of complications with patients with AH and IHD. *Vrach.* 2013; 8: 45–6 (in Russ.).
13. Kernick D., Chew-Graham C.A., O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): 235–6. DOI: 10.3399/bjgp17X690857
14. Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. Application of Mildronate® in patients with comorbidity: focus on cardioneurology. *Therapy.* 2016; 5 (9): 14–22 (in Russ.).
15. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 363–89. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007
16. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113: 771–80. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019
17. El-Hattab A.W., Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (3): 107–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004
18. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2014; 369 (1646): 20130446. DOI: 10.1098/rstb.2013.0446
19. Smeitink J., van den Heuvel L., DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 342–52. DOI: 10.1038/35072063
20. Lindquist C., Bjørndal B., Rossmann C.R. et al. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194978. DOI: 10.1371/journal.pone.0194978
21. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 14: 110–7 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
22. Vilnis D., Pozdnyakov Yu.M. Effectiveness of Mildronate®, combined with standard therapy, in the angina pectoris treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011; 10 (6): 138–9 (in Russ.).
23. Firsov A.A., Smirnov M.V. Effectiveness of cytoprotective therapy in stroke. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2011;(2):39–43 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-39-43
24. Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Mildronate potential for correcting cognitive dysfunction in elderly patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011; 4: 91–5 (in Russ.).
25. Shevtsova V.A., Vertkin A.L. Experience with the use of meldonium in long immobilized patients with cerebrovascular diseases. *Ambulatornyi priem.* 2015; 1 (1): 23–6 (in Russ.).
26. Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L. et al. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Terapiya = Therapy.* 2020; 7: 146–55 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155
27. Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum.* 2020 22 (5): 57–61 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208
28. Dedov D.V., Mazaev V.P., Ryazanova S.V. et al. Study of quality of life in interventional and conservative treatment of patients with stable angina pectoris at remote follow-up. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014; 13 (5): 31–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35
29. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

## References

1. Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 4076 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Kobalava J.D., Conradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (3): 3786 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 4083 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (4): 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
5. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
6. Bokeria A.L., Golukhova E.Z., Popov S.V. et al. Supraventricular tachycardias in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (5): 4484 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484
7. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Effect of electromechanical remodeling of the heart on the development of atrial fibrillation in patients with CHD and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011; 16(4): 13–8 (in Russ.).
8. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009
9. Johnston M.C., Crilly M., Black C. et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019; 29 (1): 182–9. DOI: 10.1093/eurpub/cky098
10. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Risk of relapse of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease and arterial hypertension according to the data of the ECG holter monitoring. *Journal of Arrhythmology.* 2010; 59 (59): 27–32 (in Russ.).
11. Dedov D.V., Elgardt I.A., Ryazanova S. V. et al. Quality of life of CHD patients after percutaneous coronary interventions. *Preventive Medicine.* 2014; 17 (2-2): 23 (in Russ.).

## THE METABOLIC AND CYTOPROTECTIVE ORIENTATION OF MELDONIUM IN MULTIMORBIDITY

Professor V. Larina, MD; D. Karpenko, Candidate of Medical Sciences  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health  
of Russia, Moscow

The paper discusses the vaso-, neuro- and cardioprotective effects of a cytoprotective drug from a class of partial inhibitors of fatty acid  $\beta$ -oxidation (meldonium) and the possibility of its use in patients with multimorbidity. Meldonium is currently recommended for use as part of combination therapy for a number of cardiovascular diseases as a cytoprotector that affects cellular energy metabolism during ischemia and improves the use of oxygen by cells, including cardiomyocytes. Meldonium has a good safety and tolerability profile, increases exercise tolerance, performance in patients with coronary heart disease, stable exertional angina, heart failure, and improves quality of life. The additional immunomodulatory effects of meldonium allow the use of this drug to be expanded in clinical practice. The authors present their own observation of a middle-aged female patient with concomitant diseases who has taken meldonium as part of combination pathogenetic therapy. The paper discusses the possibilities of using meldonium that affects the neurometabolic processes in order to enhance the efficiency of therapy, to reduce the manifestations of asthenic syndrome, and to improve quality of life in the patients.

**Key words:** therapy, multimorbidity, quality of life, meldonium, cytoprotection.

**For citation:** Larina V., Karpenko D. The metabolic and cytoprotective orientation of meldonium in multimorbidity. *Vrach.* 2022; 33 (4): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

**Об авторах/About the authors:** Larina V.N. ORCID: 0000-0001-7825-55-97; Karpenko D.G. ORCID: 0000-0002-1924-9514

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

## Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики<sup>1,2</sup>



Снижает частоту приступов стенокардии<sup>3</sup>



Повышает физическую и умственную работоспособность<sup>4</sup>



#### Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

**Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

**Литература:** 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

Реклама ©Grindex, 2022



Добро  
пожаловать на  
[mildronat.ru](http://mildronat.ru)

# Grindex

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-09>

## Влияние препарата Фемо-Клим на психовегетативный статус, кардиалгию у женщин с метаболически здоровым ожирением и эстрогенодефицитом в перименопаузе

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

*Приводятся результаты исследования о влиянии натурального негормонального препарата Фемо-Клим на состояние психовегетативного, гормонально-метаболического статуса и эпизоды кардиалгии у женщин с метаболически здоровым ожирением (МЗО) в периоде менопаузального перехода (ПМП).*

*В исследовании приняли участие 94 пациентки с МЗО в ПМП. Выявлена связь эстрогенодефицита с психовегетативными нарушениями, гиперсимпатикотонией, кардиалгией. Установлено, что натуральный негормональный препарат Фемо-Клим эффективно влияет на психовегетативный статус, эпизоды кардиалгии у женщин с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП. Препарат Фемо-Клим оказывает комплексное разностороннее воздействие на организм, позволяет безопасно нормализовать уровень эстрогенов, снижает массу тела, нивелирует клинические проявления перименопаузы. Все компоненты препарата физиологически близки организму человека и не нарушают протекающих в нем естественных процессов. Препарат Фемо-Клим обладает высокой эффективностью при низкой токсичности, имеет широкий спектр действия, оказывает комплексное гармонизирующее влияние на организм.*

**Ключевые слова:** терапия, метаболически здоровое ожирение, психовегетативный статус, гиперсимпатикотония, кардиалгия, эстрогенодефицит, период перименопаузального перехода.

**Для цитирования:** Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние препарата Фемо-Клим на психовегетативный статус, кардиалгию у женщин с метаболически здоровым ожирением и эстрогенодефицитом в перименопаузе. Врч. 2022; 33 (4): 64–68. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-09>

По данным ВОЗ (2019), 2,1 млрд населения планеты имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ – 24,9–26,9 кг/м<sup>2</sup>), в том числе 671 млн – ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>). За последние 3 десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире возросла на 27,5% у взрослых и на 47,1% – у детей. В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет

59,2%, а ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [1–3]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что ожирению не всегда сопутствуют кардиометаболические расстройства, в связи с чем в 1982 г. E. Sims [4] было введено понятие «метаболически здоровое» ожирение (МЗО). Термин «метаболически здоровое ожирение» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска [5–7]. Вместе с тем обращает внимание отсутствие единого стандарта определения МЗО [4] и использование в настоящее время около 30 различных его дефиниций [8]. Это может быть связано как с полигенностью наследования, так и с вариабельностью фенотипа МЗО – от 7% – в Финляндии до 69% – в России [9].

Согласно программе BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union, 2013), к «метаболически здоровым» отнесены пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>), не имеющие ни одного проявления метаболического синдрома по критериям III Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEPATRII), или с наличием у них ≤ 1 из 6 факторов кардиометаболического риска (повышение уровня АД, триглицеридов [ТГ], гликемии натощак, С-реактивного белка, снижения липопротеинов высокой плотности [ЛПВП] и чувствительности рецепторов к инсулину) [10].

Мнение о том, что МЗО имеет благоприятный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф, стало причиной многочисленных дискуссий. Поводом к ним явились работы, свидетельствующие о том, что МЗО является изменчивым состоянием и постепенно риски возникновения сахарного диабета типа 2 и (или) сердечно-сосудистой патологии и (или) перехода в категорию осложненного ожирения возрастают почти у 50% лиц, отнесенных к группе МЗО со значением ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>. К МЗО отнесены женщины в периоде менопаузального перехода (ПМП) с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> [8, 9].

Установлено, что факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений являются отягощенный наследственный анамнез, курение, низкая физическая активность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и ожирение, а у женщин – еще и дефицит эстрогенов, существенно увеличивающий риск преждевременной смерти [10–18].

Увеличению перечисленных рисков у женщин с МЗО в периоде менопаузального перехода могут способствовать свойственные ему психовегетативные [19–22] и гормонально-метаболические расстройства: при снижении уровня эстрогенов их защитные свойства также уменьшаются и резко повышается вероятность развития сердечно-сосудистой патологии и различных осложнений, нередко носящих фатальный характер [6, 12, 23].

Изложенное определяет необходимость дальнейших исследований, уточняющих сущность МЗО, роль психовегетативных и гормонально-метаболических нарушений у женщин в ПМП.

Несмотря на достаточно большое число исследований по влиянию заместительной терапии на сохранение здоровья женщин зрелого возраста [24–26], работ [27, 28], посвященных изучению эффективности заместительной терапии у женщин в пременопаузальном переходе, недостаточно.

Задачами исследования явились характеристика состояния психовегетативного, гормонально-метаболического (эстрогенного) статуса и кардиалгии у женщин с МЗО в периоде «менопаузального перехода» (ПМП), а также оценка эффективности применения препарата Фемо-Клим на состояние психовегетативного, гормонально-метаболического статуса у женщин с МЗО в ПМП.

Цель исследования – установить эффективность применения натурального негормонального средства Фемо-Клим и его влияние на состояние психовегетативного, гормонально-метаболического статуса и кардиалгий у женщин с МЗО в ПМП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 94 женщины (средний возраст –  $43,8 \pm 4,5$  года) с МЗО в ПМП (ИМТ –  $34 \pm 2,82$  кг/м<sup>2</sup>), которые составили основную группу. Контрольную группу оставили 88 женщин (средний возраст –  $42,0 \pm 5,38$  года) с нормальным уровнем эстрадиола.

Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические и лабораторные параметры обследованных женщин обеих групп представлены в табл. 1.

В исследовании применялись следующие методы:

- общеклинические – сбор жалоб и анамнеза, использование опросников «Питание», «Физическая активность», «Холестерин» и «Гипертония» (РАНО, 2002), а также критериев диагностики пременопаузального возраста [10];
- лабораторные – общий и биохимический анализ крови: определение уровня глюкозы, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе CobasMira фирмы Hoffman-LaRoche (Швейцария) с помощью наборов фирмы Human (Германия); для подтверждения абсолютного дефицита эстрадиола в фолликулиновую фазу менструального цикла проведено трехкратное определение уровня эстрадиола и ФСГ иммунохемилюминесцентным методом на аппарате IMMULITE 2000 ANALYZER фирмы Siemens (США);
- инструментальные – холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Кардиотехника 4000», ИНКАРТ,

Санкт-Петербург) [29], кардиоритмография (аппаратно-программный комплекс «Валента», НПП «НЕО», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ MatLab, Statistica 6.0.

Опрос и осмотр проводились у всех пациенток до начала исследования и через 2 мес после лечения. У всех женщин собирался полный анамнез, проводилось обязательное лабораторное и инструментальное обследование, включающее маммографию, УЗИ органов малого таза, взятие мазков, в том числе и на онкоцитологию. Фемо-Клим назначался врачом-гинекологом при наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний. Пациентки принимали препарат Фемо-Клим (натуральное негормональное средство) по 2 таблетки 2 раза в сутки во время еды в течение 2 мес. В состав препарата Фемо-Клим входят: β-аланин – 170 мг; глицин – 90 мг; гомогенат трутневый – 100 мг; клевер красный – 25 мг; корень солодки – 25 мг; листья шалфея – 25 мг; пиридоксина гидрохлорид – 0,2 мг. Порошки из цельных растений-лидеров по содержанию фитоэстрогенов, входящие в состав препарат, схожи по структуре с 17-β-эстрадиолом – основным женским половым гормоном. Все компоненты препарата физиологически близки организму человека и не нарушают протекающих в нем естественных процессов [30–35]. Препарат Фемо-Клим обладает высокой эффективностью, имеет широкий спектр действия, оказывает комплексное гармонизирующее влияние на организм. Положительно влияет на состояние сосудистой стенки артерий, способствует снижению повышенной утомляемости у женщин, стабилизирует психоэмоциональное состояние, облегчает клинические проявления пременопаузы.

Клинико-лабораторная характеристика пациенток	Контрольная группа (n=88)	Основная группа (n=94)	P <sub>1-2</sub>
Возраст, годы	42,00±5,38	43,8±4,5	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,8±1,9	34,50±2,52	>0,05
Эстрадиол, пкг/мл	0,58±0,07	0,26±0,08	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	7,10±1,64	17,37±1,93	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,19±0,50	1,31±0,30	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,10±0,21	5,20±0,15	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,5	3,1±0,3	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,56±0,40	1,51±0,40	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,3	4,8±0,2	>0,05

**Примечание.** ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТГ – триглицериды; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженные клинические проявления пременопаузы, такие как гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита, у всех пациенток основной группы снижались к 4–6-му дню лечения препаратом Фемо-Клим и купировались в течение 10–14 дней. ИМТ у пациенток основной группы также снижался и к концу лечения составил в среднем  $32,6 \pm 1,74$  кг/м<sup>2</sup>. Побочных эффектов при приеме препарата не отмечалось. Частота кардиалгий в основной группе снизилась с  $37,0 \pm 1,62$  до  $21,0 \pm 1,98$  эпизодов. В контрольной группе эпизодов кардиалгий не зарегистрировано.

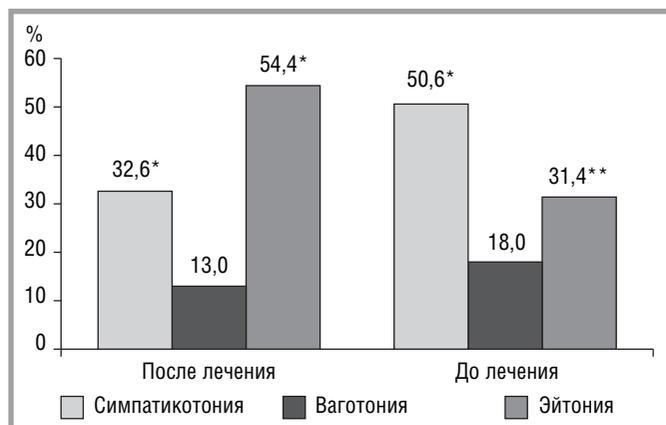
У пациенток основной группы в психоэмоциональном состоянии согласно опроснику HADS преобладала тревожность, после 2 мес терапии препаратом Фемо-Клим психоэмоциональное состояние пациенток достоверно улучшилось (табл. 2).

Связь между уровнем эстрадиола и тревожностью характеризовалась обратной зависимостью и отчетливой тенденцией к росту коэффициента корреляции ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Таблица 2  
Показатели психологического статуса пациенток основной группы до и после лечения препаратом Фемо-Клим

Table 2  
Indicators of the psychological status of patients in the study group before and after treatment with Femo-Klim

Период	Опросник HADS (баллы)		p
	тревожность	депрессия	
До лечения (n=94)	$9,52 \pm 0,21$	$7,20 \pm 1,02$	<0,01
После лечения (n=94)	$8,31 \pm 0,20$	$6,54 \pm 1,43$	<0,05



Состояние тонуса вегетативной нервной системы у пациенток с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП до и после лечения препаратом Фемо-Клим

Примечание. \*, \*\* – различия достоверны ( $p < 0,01$ ).

The tone of the autonomic nervous system in patients with MHO and estrogen deficiency in MTP before and after treatment with Femo-Klim

Note. \*, \*\* the differences are significant ( $p < 0,01$ )

Состояние вегетативного гомеостаза у пациенток с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП до и после лечения препаратом Фемо-Клим представлено на рисунке.

Полученные результаты показывают, что прием препарата Фемо-Клим пациентками с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП способствует достижению состояния *вегетативной эйтонии* у (31,4 и 54,4% пациенток до и после лечения соответственно;  $p < 0,001$ ), снижению *повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы* (у 50,6 и 32,6% пациенток до и после лечения соответственно;  $p < 0,01$ ), однако *ваготония* диагностировалась практически с равной частотой до и после лечения (18 и 13% соответственно). Обращает внимание, что выраженность гиперсимпатикотонии у обследованных находилась в обратной зависимости от уровня эстрадиола ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

Установленная при этом отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и кардиалгией указывает на эндотелий- и кардиопротективный эффект эстрадиола [6, 12, 15, 16], негативность влияния его дефицита на психовегетативный статус обследованных и возможность соматизации тревожности и гиперсимпатикотонии посредством автономной нервной системы [21, 22].

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- психовегетативный статус большинства женщин с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП характеризуется признаками повышенной тревожности, депрессии и гиперсимпатикотонии;
- повышение тревожности и гиперсимпатикотонии у женщин с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП ассоциируются с появлением эпизодов кардиалгий;
- препарат Фемо-Клим эффективно влияет на психовегетативный статус, уменьшает эпизоды кардиалгий у женщин с МЗО и эстрогенодефицитом в ПМП;
- препарат Фемо-Клим оказывает комплексное разностороннее воздействие на женский организм, позволяет безопасно нормализовать уровень эстрогенов, нивелирует клинические проявления, снижает массу тела. Все компоненты препарата физиологически близки организму человека и не нарушают протекающих в нем естественных процессов. Препарат Фемо-Клим обладает высокой эффективностью при низкой токсичности, имеет широкий спектр действия, оказывает комплексное гармонизирующее влияние на организм.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (9): 714–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
- Schoenaker D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014; 43: 1542–62. DOI: 10.1093/ije/dyu094
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11 (1): 5–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10
- Sims E.A.H. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. *Diabetes Mellitus and Obesity.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1982; pp. 219–26.
- Rey-Lopez J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M. et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014; 15 (10): 781–90. DOI: 10.1111/obr.12198
- Хабидулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах. Екатеринбург, 2014.
- Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Ягочкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский мед вестн.* 2017; 1 (53): 7–15.
- Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины.* 2015; 1 (1): 75–86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
- Robertson L.L., Aneni E.C., Maziak W., et al. Metabolically healthy obese phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health.* 2014; 14: 14. DOI: 10.1186/1471-2458-14-14
- Biobank Standardisation and Harmonisation for Research Excellence in the European Union From 2010-12-01 to 2015-11-30, project 261433.
- Muñoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Tinahones F.J. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients.* 2016; 8 (6): pii: E320. DOI: 10.3390/nu8060320
- Сметник В.П. Руководство по климаксу. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; 685 с.
- Сметник В.П. Лечение климактерических расстройств. *Медицинский совет.* 2007; 4: 38–43.
- Хабидулина М.М. Гемодинамические показатели у женщин с гипозестрогемией при метаболически здоровом ожирении. *Врач.* 2018; 29 (1): 34–7. DOI: 10.29296/25877305-2018-01-09
- Хабидулина М.М. Сосудистое русло при эстрогенодефиците у молодых женщин с АГ и ожирением. *Врач.* 2018; 29 (2): 65–8. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-16
- Хабидулина М.М. Изменение состояния сосудистого русла у молодых женщин с эстрогенодефицитом, дислипидемией и артериальной гипертензией под влиянием мертенила. *Фарматека.* 2014; 6: 12–8.
- Хабидулина М.М. Влияние мертенила на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией и дислипидемией при гипозестрогемии в перименопаузе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013; 6 (6): 43–7.
- Хабидулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией с гипозестрогемией с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением. *Евразийский Союз Ученых.* 2017; 1 (34): 25–9.
- Хабидулина М.М. Дизритмии при гипозестрогемии с «метаболически здоровым» ожирением. *Врач.* 2017; 9: 55–8.
- Хабидулина М.М. Нарушения ритма и проводимости у женщин с гипертонической болезнью в период менопаузы в зависимости от функции эндотелия периферических артерий. *Уральский медицинский журнал.* 2008; 2 (42): 28–31.
- Хабидулина М.М., Смоленцева А.А. Терапия тревожных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы на амбулаторном этапе. В сб.: *V съезд кардиологов Уральского федерального округа. Мат-лы съезда.* 2011; с. 282–4.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманов О.А. и др. Патфизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология.* 2010; 12 (2): 29–36.
- Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012; 3: 92–7.
- Иловайская И.А., Войташевский К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 5 (28): 80–6.
- Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: ФГБУ НЦГАиП, 2015.
- Sturdee D.W., Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health Group. *Climacteric.* 2011; 14: 302–20. DOI: 10.3109/13697137.2011.570590
- Хабидулина М.М., Дмитриев А.Н. Способ оптимизации лечения женщин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при эстрогенодефиците с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде. Патент на изобретение RU 2648470 С2, 26.03.2018 Заявка №2016107890 от 03.03.2016.
- Хабидулина М.М. Терапия у женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде. *Врач.* 2016; 4: 45–9.
- Сычев О.С. Амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ. *Укр кардіол журн.* 2005; 5: 11–36.

- Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013; 7 (3): 26–9.
- Петрова Е., Калистратов В., Полуобяринов П. и др. Применяемый при климаксе препарат Фемо-Клим – лучшее негормональное решение гормональных проблем. *Врач.* 2019; 30 (1): 46–9. DOI: 10.29296/25877305-2019-01-08
- Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 2 (25): 51–8.
- Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015; 4 (27): 77–82.
- Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В. и др. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.* 2009; 17: 12–5.
- Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2014; 1 (18): 75–81.

## References

- Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (9): 714–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
- Schoenaker D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014; 43: 1542–62. DOI: 10.1093/ije/dyu094
- Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (1): 5–10 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10
- Sims E.A.H. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. *Diabetes Mellitus and Obesity.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1982; pp. 219–26.
- Rey-Lopez J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M. et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014; 15 (10): 781–90. DOI: 10.1111/obr.12198
- Khabibulina M.M. Kardiovaskulyarniy risk pri estrogenodefitsite v doklimaktericheskikh periodakh. Yekaterinburg, 2014 (in Russ.).
- Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (literature review). *Vyatskii med vestr.* 2017; 1 (53): 7–15 (in Russ.).
- Romantsova T., Ostrovskaya E. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of clinical medicine.* 2015; 1 (1): 75–86 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
- Robertson L.L., Aneni E.C., Maziak W., et al. Metabolically healthy obese phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health.* 2014; 14: 14. DOI: 10.1186/1471-2458-14-14
- Biobank Standardisation and Harmonisation for Research Excellence in the European Union From 2010-12-01 to 2015-11-30, project 261433.
- Muñoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Tinahones F.J. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients.* 2016; 8 (6): pii: E320. DOI: 10.3390/nu8060320
- Smetnik V.P. Rukovodstvo po klimaku. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. V.I. Kulakova, V.P. Smetnik. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentsvo, 2001; 685 s. (in Russ.).
- Smetnik V.P. Lechenie klimaktericheskikh rasstroistv. *Meditsinskii sovet.* 2007; 4: 38–43 (in Russ.).
- Khabibulina M. Hemodynamic parameters in women with hypoestrogenemia with metabolically healthy obesity. *Vrach.* 2018; 29 (1): 34–7 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-01-09
- Khabibulina M. The vascular bed in estrogen deficiency with hypertension and obesity. *Vrach.* 2018; 29 (2): 65–8 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-02-16
- Khabibulina M.M. Izmenenie sostoyaniya sosudistogo rusla u molodykh zhenshchin s estrogenodefitsitom, dislipidemiyei i arterial'noi gipertenziey pod vliyaniem mertenila. *Farmateka.* 2014; 6: 12–8 (in Russ.).
- Khabibulina M.M. Mertenil's influence on the state of the vascular bed in women with arterial hypertension and dyslipidemia in case of hypoestrogenemia at premenopausal period. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2013; 6 (6): 43–7 (in Russ.).
- Khabibulina M.M., Dmitriev A.N., Fedorova N.N. Kachestvo zhizni molodykh zhenshchin s arterial'noi gipertenziey s gipoestrogenemiy s «metabolicheski zdorovym» vistseral'nym ozhireniem. *Evraskii Soyuz Uchenykh.* 2017; 1 (34): 25–9 (in Russ.).
- Khabibulina M. Dysrhythmias in hypoestrogenemia with metabolically healthy obesity. *Vrach.* 2017; 9: 55–8 (in Russ.).
- Khabibulina M.M. Narusheniya ritma i provodimosti u zhenshchin s gipertonicheskoi bolezn'yu v period premenopauzy v zavisimosti ot funktsii endoteliya perifericheskikh arterii. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2008; 2 (42): 28–31 (in Russ.).
- Khabibulina M.M., Smolentseva A.A. Terapiya trevoznykh rasstroistv u zhenshchin s arterial'noi gipertenziey v period premenopauzy na ambulatornom etape. V sb.: *V s'ezd kardiologov Ural'skogo federal'nogo okruga. Mat-ly s'ezda.* 2011; s. 282–4 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanov O.A. et al. Patofiziologiya vegetativno-sosudistyykh paroksizmov (prilivy) v period menopauzy u zhenshchin i mekhanizmy vozdeistviya beta-alanina. *Novaya kliniko-farmakologicheskaya kontseptsiya. Ginekologiya.* 2010; 12 (2): 29–36 (in Russ.).

23. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhia L.K. Possibilities of using klimalanin in menopausal women with vasomotor paroxysms. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (3): 92–7 (in Russ.).

24. Ilovaikaya I.A., Voitashvskii K.V. Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya: vozmozhnosti i riski. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2015; 5 (28): 80–6 (in Russ.).

25. Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.: FGBU NTsGAIp, 2015 (in Russ.).

26. Sturdee D.W., Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health Group. *Climacteric*. 2011; 14: 302–20. DOI: 10.3109/13697137.2011.570590

27. Khabibulina M.M., Dmitriev A.N. Sposob optimizatsii lecheniya zhenshchin kardiotropnoi terapii i zamestitel'noi gormonal'noi terapii pri estrogenodefitsite s arterial'noi gipertenziyey v pozdnem reproduktivnom periode. Patent na izobretenie RU 2648470 C2, 26.03.2018 Zayavka №2016107890 ot 03.03.2016 (in Russ.).

28. Khabibulina M. Therapy in women with hypertension and estrogen deficiency in the late fertile period. *Vrach*. 2016; 4: 45–9 (in Russ.).

29. Sychev O.S. Ambulatornoye kholterovskoye monitorirovaniye EKG. *Ukr kardiolog zhurn*. 2005; 5: 11–36 (in Russ.).

30. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013; 7 (3): 26–9 (in Russ.).

31. Petrova E., Kalistratov V., Polyboyarinov P. et al. The menopause drug Femo-Klim is the best nonhormonal solution of hormonal problems. *Vrach*. 2019; 30 (1): 46–9 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2019-01-08

32. Radzinskii V.E., Dobretsova T.A. Menopauza kak mekhanizm zhenskogo stareniya. Fitoestrogeny – razvedka boem. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2015; 2 (25): 51–8 (in Russ.).

33. Radzinskii V.E., Dobretsova T.A., Ryzhova T.E. Biologicheskaya rol' menopauzal'nogo perekhoda i terapevticheskie vozmozhnosti fitoestrogenov. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2015; 4 (27): 77–82 (in Russ.).

34. Tatarova N.A., Linde V.A., Zhidkova E.V. et al. Negormonal'naya korrektsiya klimaktericheskikh rasstroystv v peri- i postmenopauze. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2009; 17: 12–5 (in Russ.).

35. Khamoshina M.B., Rogovskaya S.L., Naumchik G.A. Aktual'nye vozmozhnosti farmakologii v profilaktike vozrastnykh narushenii. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2014; 1 (18): 75–81 (in Russ.).

## EFFECT OF FEMO-KLIM ON PSYCHO-AUTONOMIC STATUS, EPISODES OF CARDIALGIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLICALLY HEALTHY OBESITY AND ESTROGEN DEFICIENCY

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

The paper gives the results of studying the effect of the natural non-hormonal remedy Femo-Klim on the psycho-autonomic and hormonal-metabolic statuses and episodes of cardialgia in women with metabolically healthy obesity (MHO) in the menopausal transition period (MTP).

The investigation enrolled 94 patients with MHO in MTP. It revealed the association of estrogen deficiency with psycho-autonomic disorders, hypersympathicotonia, and cardialgia. The natural non-hormonal remedy Femo-Klim was found to effectively affect the psycho-autonomic status, episodes of cardialgia in women with MHO and estrogen deficiency in MTP.

Femo-Klim has a complex versatile effect on the body, makes it possible to safely normalize the level of estrogen, reduces weight, and levels off the clinical manifestations of premenopause. All components of the drug are physiologically close to those of the human body and do not disturb the natural processes in it. Femo-Klim is highly effective with low toxicity, broad-spectrum activity and a complex harmonizing effect on the body.

**Key words:** therapy, metabolically healthy obesity, psycho-autonomic status, hypersympathicotonia, cardialgia, estrogen deficiency, premenopausal transition period

**For citation:** Khabibulina M., Shamilo M. Effect of Femo-Klim on psycho-autonomic status, episodes of cardialgia in premenopausal women with metabolically healthy obesity and estrogen deficiency *Vrach*. 2022; 33 (4): 64–68. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-09>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-10>

## Влияние магнитотерапии на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациентов пожилого и старческого возраста

И.Б. Зуева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент,  
Д.С. Медведев<sup>2,3</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
С.Б. Мальцев<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
С.В. Макаренко<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
И.Д. Юшкова<sup>1</sup>, кандидат биологических наук,  
Д.В. Троцюк<sup>1,4</sup>, Ю.В. Ким<sup>5</sup>,

Н.С. Линькова<sup>4</sup>, доктор биологических наук, доцент

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский медико-социальный институт

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии

и экологии человека Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет

<sup>5</sup>Первый Санкт-Петербургский университет им. И.П. Павлова

E-mail: miayu@yandex.ru

В связи с высокой распространенностью деменции у лиц старших возрастных групп проводится поиск эффективных и безопасных методов лечения когнитивных нарушений (КН).

**Цель исследования.** Изучить влияние магнитотерапии на когнитивные функции (КФ), сон и тревожность у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 60 пациентов пожилого и старческого возраста (мужчин – 27, женщин – 33; средний возраст – 76,2±9,4 года). По результатам предварительного нейропсихологического тестирования пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – легкие КН; 2-я – умеренные КН; 3-я – легкая степень деменции. Пациенты в каждой группе также были рандомизированы на 2 подгруппы по 10 человек: контрольную (без магнитотерапии) и основную (проводилась магнитотерапия). Магнитотерапию выполняли на аппарате Алмаг-03. Курс терапии включал 14 процедур продолжительностью 15–20 мин в течение 14 дней. Через 14 дней в контрольной и основной подгруппах проводили нейропсихологическое тестирование.

**Результаты.** По данным тестов «рисование часов» и «запоминание 10 слов» (А.Р. Лурия) у пациентов в 1-й группе после курса магнитотерапии количество баллов увеличилось соответственно на 15 и 24% по сравнению с этими показателями в контрольной подгруппе. Во 2-й группе по данным тестов «рисование часов» и «запоминание 10 слов» магнитотерапия способствовала увеличению количества баллов соответственно на 45 и 28% по сравнению с контрольной подгруппой. У пациентов 3-й группы магнитотерапия не влияла на КФ. Достоверное улучшение сна после магнитотерапии наблюдалось у пациентов всех основных групп соответственно на 9; 7 и 8% по сравнению с контролем. После магнитотерапии у пациентов 3-й группы по данным гериатрической шкалы депрессии количество баллов снизилось на 19% по сравнению с данным показателем в контроле. После курса магнитотерапии у пациентов 2-й и 3-й групп тревожность снизилась на 32 и 21% соответственно по сравнению с контролем.

**Заключение.** У пациентов старше 65 лет с легкими и умеренными КН после магнитотерапии показано улучшение КФ, качества сна и снижение тревожности. Применение магнитотерапии является перспективным методом терапии пациентов пожилого и старческого возраста с когнитивными и эмоциональными нарушениями.

**Ключевые слова:** гериатрия, терапия, магнитотерапия, когнитивные нарушения, тревога, сон, пожилой и старческий возраст.

**Для цитирования:** Зуева И.Б., Медведев Д.С., Мальцев С.Б. и др. Влияние магнитотерапии на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациентов пожилого и старческого возраста. *Врач*. 2022; 33 (4): 68–72. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-10>

В настоящее время в мире деменция диагностирована примерно у 50 млн человек, по прогнозам к 2050 г. число таких пациентов увеличится до 152 млн человек, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживают около  $\frac{2}{3}$  таких пациентов [1]. По оценкам экспертов, в мире к 2050 г. население старше 60 лет составит 2 млрд человек. Отрицательным эффектом старения населения является увеличение числа людей с деменцией [2].

Несмотря на то, что деменция поражает главным образом пожилых людей, она не является нормальным компонентом старения. В связи с чем проводится активный поиск различных методов лечения, которые позволят снизить выраженность когнитивных (КН) и эмоциональных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. Учитывая распространенность у пациентов пожилого и старческого возраста коморбидных патологий, требующих медикаментозной терапии, особое внимание уделяется простым и эффективным методикам, не имеющим выраженных побочных эффектов. В последние годы проводится значительное число исследований, изучающих влияние различных физиотерапевтических методов на улучшение когнитивных функций (КФ) [3–9]. В исследовании I.G. Igiatre и M.S. George подчеркивается актуальность применения магнитотерапии у пациентов пожилого возраста с КН [7]. L. Dai и соавт. в исследовании с участием лиц пожилого возраста (n=103) установили, что применение магнитотерапии способствовало снижению выраженности депрессии у пациентов [8].

В основе магнитотерапии лежит воздействие на ткани постоянного или переменного низкочастотного магнитного поля. Магнитотерапия обладает седативным, противовоспалительным и болеутоляющим действием. В ряде исследований продемонстрировано, что на фоне проведения магнитотерапии могут улучшаться эмоциональный фон и КФ [3–13].

Цель нашего исследования – оценить влияние магнитотерапии на КФ, сон и тревожность у пациентов пожилого и старческого возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование участвовали 60 пациентов пожилого и старческого возраста (мужчин – 27, женщин – 33; средний возраст –  $76,2 \pm 9,4$  года). Все пациенты или их родственники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости, клапанная патология сердца; инфаркт миокарда; сердечная и дыхательная недостаточность; употребление психоактивных веществ, антидепрессантов; выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства.

Всем пациентам проводили клиническое обследование с определением антропометрических показателей. По результатам предварительного нейропсихоло-

гического тестирования пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n=20) – легкие КН; 2-я (n=20) – умеренные КН; 3-я (n=20) – легкая степень деменции. Пациенты в каждой из групп были рандомизированы на 2 подгруппы по 10 человек: контрольную (без магнитотерапии) и основную (проводилась магнитотерапия). Магнитотерапию выполняли на аппарате Алмаг-03, который предназначен для физиотерапии заболеваний головного мозга с помощью низкочастотного низкоинтенсивного импульсного магнитного поля. При магнитотерапии излучатель аппарата размещался следующим образом: кабели ввода располагались по центру затылочной области головы пациента, крайние индукторы – на лобной части. Курс терапии включал 14 процедур продолжительностью по 15–20 мин. Длительность лечения составила 14 дней. Исходно и после проведения магнитотерапии в основных и контрольных подгруппах оценивали КФ с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), тестов «рисование часов» и «запоминание 10 слов» (А.Р. Лурия). Уровень тревожности и депрессии определяли с помощью Гериатрической шкалы депрессии и Опросника тревоги в гериатрии. Субъективные характеристики сна оценивали с помощью опросника А.М. Вейна [14].

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica 6.0. В процессе обработки данных для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ (ANOVA). Параметры представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты всех групп достоверно не различались по полу, возрасту, длительности течения артериальной гипертензии (АГ), уровню АД, индексу массы тела (ИМТ), наличию вредных привычек, уровню образования (табл. 1). Все участники исследования получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, мочегонными препаратами и антагонистами кальция с достижением целевых уровней АД до включения в исследование.

КН и эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 2. По данным шкалы MMSE, тестов «рисование часов» и «запоминание 10 слов» в 1-й группе выявлены легкие КН, во 2-й – умеренные КН, в 3-й – легкая степень деменции. По данным шкалы MMSE, во 2-й и 3-й группах сумма баллов была меньше на 4 и 31% соответственно по сравнению с 1-й группой. При этом в 3-й группе сумма баллов по шкале MMSE была меньше на 20% по сравнению с таковой во 2-й группе.

Результаты теста «рисование часов» во 2-й и 3-й группах были ниже на 36 и 78% соответственно по

сравнению с таковым в 1-й группе. Во 2-й группе результаты теста «запоминание 10 слов» были ниже на 43% в сравнении с 1-й группой. В 3-й группе результаты теста «запоминание 10 слов» были ниже в 2,1 раза в сравнении с 1-й группой. При этом в 3-й группе результаты теста «запоминание 10 слов» были ниже на 67% по сравнению с данным показателем во 2-й группе.

При оценке сна статистически значимых различий между группами не выявлено. Согласно Гериатрической шкале депрессии, во 2-й и 3-й группах выявлены более высокие показатели депрессии (на 39 и 43% соответственно) в сравнении с 1-й группой. Сходная картина наблюдалась при заполнении Опросника тревоги в гериатрии: во 2-й и 3-й группах сумма баллов была выше на 47% по сравнению с 1-й группой.

После курса магнитотерапии в 1-й и 2-й группах улучшились результаты тестов «рисование часов» (на 15 и 45% соответственно по сравнению с контрольными подгруппами) и «запоминание 10 слов» (на 24 и 28% соответственно по сравнению с контрольными подгруппами), а также наблюдалась тенденция к увеличению суммы баллов по шкале MMSE, однако в данном случае различия не были статистически значимыми. В 3-й группе магнитотерапия не оказала статистически значимого влияния на КФ (табл. 3).

Во всех основных подгруппах после курса магнитотерапии наблюдалось снижение выраженности эмоционально-поведенческих нарушений (табл. 4). В 1-й, 2-й и 3-й группах после курса магнитотерапии наблюдалось улучшение сна на 9; 7 и 8% соответственно по сравнению с контрольными подгруппами. В 3-й группе после курса магнитотерапии сумма баллов по Гериатрической шкале депрессии снизилась на 19% по сравнению с таковой в контрольной подгруппе. Во 2-й и 3-й группах после курса магнитотерапии уровень тревожности уменьшился на 32 и 21% соответственно по сравнению с контрольными подгруппами.

В большинстве случаев у пациентов пожилого и старческого возраста деменция развивается под действием нескольких факторов риска (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипертония, дислипидемия), которые вызывают значимую сосудистую патологию [15–17].

Нарушение регуляции мозгового кровотока является предиктором поражения белого вещества головного мозга и оказывает влияние на КФ у лиц старших возрастных групп [15–17]. Артериальная жесткость является основной особенностью старения сосудов. Жесткость крупных магистральных артерий увеличивает как скорость распространения пульсовой волны, так и пульсовое давление, что приводит к повышению САД и снижению ДАД и, как следствие, снижению мозгового кровотока и гипоксии головного мозга.

В нашем исследовании у всех пациентов диагностирована АГ и с помощью антигипертензивной терапии достигнуты целевые уровни АД. У пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение КФ различной степени выраженности. После курса магнитотерапии

Характеристика пациентов

Таблица 1

Table 1

Patient characteristics

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, лет	76,8±9,5	77,1±9,5	76,9±9,5
Мужчины/женщины, n (%)	10 (50) / 10 (50)	9 (45) / 11(55)	8 (40) / 12 (60)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4±3,1	30,8±3,6	30,6±3,5
САД, мм рт. ст.	131,5±10,7	133,6±10,9	132,6±10,8
ДАД, мм рт. ст.	80,4±7,7	81,6±7,8	81,3±7,8
Высшее образование, n (%)	14 (70)	13 (65)	13 (65)
Курение, n (%)	5 (25)	6 (30)	4 (20)
АГ	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Длительность АГ, лет	10,1±3,6	11,2±3,8	10,4±3,7

*Примечание.* САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Выраженность КН и эмоционально-поведенческих нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста, включенных в исследование

Таблица 2

Table 2

The severity of cognitive impairment and emotional and behavioral disorders in elderly and senile patients enrolled in the study

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Шкала MMSE, баллы	28,0±1,0	25,7±0,9*	21,4±1,3*,**
Тест «рисование часов», баллы	8,7±0,6	6,4±0,5*	4,9±0,6*
Тест «запоминание 10 слов», баллы	6,6±1,0	4,6±0,7*	3,1±0,6*,**
Оценка сна, баллы	19,2±0,4	19,3±0,5	19,3±0,4
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	4,1±0,2	5,7±0,4*	5,9±0,4*
Опросник тревоги в гериатрии, баллы	3,0±0,2	4,4±0,4*	4,4±0,4*

*Примечание.* \* – p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе; \*\* – p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем во 2-й группе.

*Note.* \* p<0.05, compared to the corresponding indicator in Group 1; \*\* p<0.05, compared to the corresponding indicator in Group 2.

Выраженность КН у пациентов после магнитотерапии и в контрольных подгруппах

Таблица 3

Table 3

The severity of CI in patients after magnetic therapy and in the control groups

Показатель	Период	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Шкала MMSE, баллы	Исходно	28,4±2,7	27,6±2,6	25,4±2,5	26,0±2,4	22,5±2,3	21,3±2,3
	Через 2 нед	27,9±2,7	29,8±2,1	25,8±2,5	28,5±2,2	22,7±2,4	22,8±2,4
Тест «рисование часов», баллы	Исходно	8,8±0,8	8,6±0,6	6,4±0,7	6,4±0,8	4,8±0,6	5,0±0,6
	Через 2 нед	8,6±0,9	9,9±0,5*	6,3±0,8	9,3±0,8*	5,0±0,6	5,0±0,6
Тест «запоминание 10 слов», баллы	Исходно	6,5±0,9	6,7±0,7	4,7±0,5	4,5±0,6	3,2±0,5	3,0±0,4
	Через 2 нед	6,8±1,2	8,4±0,8*	4,6±0,6	5,9±0,5*	3,3±0,4	3,3±0,6

**Примечание.** \* – p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в контрольной подгруппе.

**Note.** \* p<0.05, compared to the corresponding indicator in the control group.

Выраженность эмоционально-поведенческих нарушений у пациентов после проведения магнитотерапии и в контрольных подгруппах

Таблица 4

Table 4

The severity of emotional and behavioral disorders in patients after magnetic therapy and in the control groups

Показатель	Период	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Оценка сна, баллы	Исходно	19,4±0,3	19,0±0,4	19,3±0,5	19,3±0,4	19,4±0,5	19,2±0,6
	Через 2 нед	19,5±0,4	21,2±0,3*	19,9±0,4	21,3±0,5*	19,4±0,6	20,9±0,4*
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	Исходно	4,1±0,2	4,1±0,2	5,7±0,4	5,7±0,3	5,8±0,4	6,0±0,4
	Через 2 нед	4,2±0,2	4,0±0,2	5,5±0,3	5,3±0,3	5,7±0,4	4,8±0,3*
Опросник тревоги в гериатрии, баллы	Исходно	2,8±0,2	3,2±0,2	4,2±0,4	4,6±0,3	4,4±0,4	4,4±0,4
	Через 2 нед	2,9±0,2	2,8±0,2	4,1±0,3	3,1±0,3*	4,0±0,3	3,3±0,3*

**Примечание.** \* – p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в контрольной подгруппе.

**Note.** \* p<0.05, compared to the corresponding indicator in the control group.

отмечалось улучшение КФ, снижение тревожности и улучшение качества сна, что согласуется с данными литературы [3–5, 7–13, 18, 19]. В работах других авторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и легкими КН также отмечалось улучшение КФ на фоне магнитотерапии. В нашем исследовании улучшение КФ отмечалось не только у пациентов с легкими, но и с умеренными КН. Однако в группе пациентов с легкой деменцией такой эффект не наблюдался. Возможно, в группе пациентов с более тяжелыми КН для получения значимого эффекта целесообразно проведение более длительного курса магнитотерапии. В то же время в проведенном нами исследовании у пациентов с легкой деменцией, также как и в группе с умеренными КН, отмечено улучшение сна и снижение уровня тревожности, что свидетельствует об эффективности магнитотерапии и в этой группе пациентов.

Нейропротективный эффект магнитотерапии (улучшение КФ, психоэмоционального состояния, нормализация сна) может быть связан с улучшени-

ем мозгового кровотока и уменьшением гипоксии. Применение магнитотерапии является перспективным патогенетически обоснованным методом в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с КН и эмоциональными нарушениями.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

**Литература**

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (9): 767–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
2. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020; 88 (1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807
3. Begemann M.J., Brand B.A., Ćurčić-Blake B. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (15): 2465–86. DOI: 10.1017/S0033291720003670
4. Mimura Y., Nishida H., Nakajima S. et al. Neurophysiological biomarkers using transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 121: 47–59. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.003

5. Rajji T.K. Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (4): 776–80. DOI: 10.1002/cpt.1574
6. Zhu X.C., Yu Y., Wang H.F. et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44 (1): 163–74. DOI: 10.3233/JAD-141377
7. Iriarte I.G., George M.S. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Elderly. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20 (1): 6. DOI: 10.1007/s11920-018-0866-2
8. Dai L., Wang P., Zhang P. et al. The therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly depression patients. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (32): e21493. DOI: 10.1097/MD.00000000000021493
9. Гумарова Л.Ш., Бодрова Р.А., Хасанова Д.Р. и др. Клиническая эффективность «беспороговой» низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с ишемическим инсультом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020; 97 (5): 39–44. DOI: 10.17116/kurort20209705139
10. Максимов А.В., Кирьянова В.В., Максимова М.А. Лечебное применение магнитных полей. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2013; 3: 34–9.
11. Белопасова А.В., Кадыхов А.С., Червяков А.В. и др. Диагностический и лечебный потенциал транскраниальной магнитной стимуляции при афазии. *Неврологический журнал.* 2015; 4: 23–8.
12. Stilling J.M., Monchi O., Amoozegar F. et al. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache.* 2019; 59 (3): 339–57. DOI: 10.1111/head.13479
13. Kayser S., Bewernick B.H., Wagner S. et al. Effects of magnetic seizure therapy on anterograde and retrograde amnesia in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2020; 37 (2): 125–33. DOI: 10.1002/da.22958
14. Медицина сна. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева М.: Эйдос Медиа, 2006; 624 с.
15. Cooper L.L., Woodard T., Sigurdsson S., et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension.* 2016; 67 (1): 176–82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398
16. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2017; 95 (4): 943–72. DOI: 10.1002/jnr.23777
17. Fulop G.A., Tarantini S., Yabluchanskiy A. et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316 (5): H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
18. Гильмутдинова Л.Т., Исеева Д.Р., Ямилова Г.Т. и др. Применение общей магнито-терапии в восстановительном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Фундаментальные исследования.* 2012; 7–1: 71–5.
19. Рахманова А.А., Скороходов А.П., Куташов В.А. Оценка эффективности метода лечения когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт в позднем восстановительном периоде с комплексным применением транскраниальной магнитной стимуляции. *Фарматека.* 2020; 27 (13): 108–13. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.108-113

## References

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (9): 767–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
2. Korolnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020; 88 (1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807
3. Begemann M.J., Brand B.A., Čurčić-Blake B. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (15): 2465–86. DOI: 10.1017/S0033291720003670
4. Mimura Y., Nishida H., Nakajima S. et al. Neurophysiological biomarkers using transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 121: 47–59. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.003
5. Rajji T.K. Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (4): 776–80. DOI: 10.1002/cpt.1574
6. Zhu X.C., Yu Y., Wang H.F. et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44 (1): 163–74. DOI: 10.3233/JAD-141377
7. Iriarte I.G., George M.S. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Elderly. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20 (1): 6. DOI: 10.1007/s11920-018-0866-2
8. Dai L., Wang P., Zhang P. et al. The therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly depression patients. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (32): e21493. DOI: 10.1097/MD.00000000000021493
9. Gumarova L.Sh., Bodrova R.A., Khasanova D.R. et al. Clinical effectiveness of «thresholdless» low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with ischemic stroke. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoi kultury.* 2020; 97 (5): 39–44 (in Russ.). DOI: 10.17116/kurort20209705139
10. Maksimov A.V., Kiryanova V.V., Maksimova M.A. The therapeutic application of magnetic fields. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2013; 3: 34–9 (in Russ.).
11. Belopasova A.V., Kadykov A.S., Chervyakov A.V. et al. Diagnostic and therapeutic potential of transcranial magnetic stimulation in aphasic patients. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2015; 4: 23–8 (in Russ.).

12. Stilling J.M., Monchi O., Amoozegar F. et al. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache.* 2019; 59 (3): 339–57. DOI: 10.1111/head.13479
13. Kayser S., Bewernick B.H., Wagner S. et al. Effects of magnetic seizure therapy on anterograde and retrograde amnesia in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2020; 37 (2): 125–33. DOI: 10.1002/da.22958
14. Медицина сна. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева М.: Эйдос Медиа, 2006; 624 п. (in Russ.).
15. Cooper L.L., Woodard T., Sigurdsson S., et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension.* 2016; 67 (1): 176–82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398
16. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2017; 95 (4): 943–72. DOI: 10.1002/jnr.23777
17. Fulop G.A., Tarantini S., Yabluchanskiy A. et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316 (5): H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
18. Gilmudtinova L.T., Iseeva D.R., Yamilova G.T. et al. Application of the general magnetotherapy in regenerative treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 7–1: 71–5 (in Russ.).
19. Rakhmanova A.A., Skorokhodov A.P., Kutashov V.A. Evaluation of the effectiveness of the method of treatment of cognitive disorders with the integrated use of transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients in the late recovery period. *Farmateka.* 2020; 27 (13): 108–13 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.108-113

## IMPACT OF MAGNETIC THERAPY ON COGNITIVE FUNCTIONS AND EMOTIONAL BACKGROUND IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Associate Professor **I. Zueva**<sup>1</sup>, MD; Professor **D. Medvedev**<sup>2,3</sup>, MD; Associate Professor **S. Maltsev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor **S. Makarenko**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **I. Yushkova**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences; **D. Trotsyuk**<sup>1,4</sup>; **Yu. Kim**<sup>5</sup>; Associate Professor **N. Linkova**<sup>4</sup>, Biol.D  
<sup>1</sup>Saint Petersburg Medical and Social Institute  
<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg  
<sup>3</sup>Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology, and Human Ecology, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg  
<sup>4</sup>Belgorod State National Research University,  
<sup>5</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg University

Due to the high prevalence of dementia in older age groups, a search is underway for effective and safe treatments for cognitive impairment (CI).

**Objective:** to study the impact of magnetic therapy on cognitive functions (CF), sleep, and anxiety in elderly and senile patients.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 60 elderly and senile patients (27 males; 33 females; mean age, 76.2±9.4 years). According to preliminary neuropsychological tests, the patients were divided into 3 groups: 1) mild CI; 2) moderate CI; and 3) mild dementia. The patients in each group were also randomized to 2 subgroups of 10 people: a no-treatment control group and a magnetic therapy study group. Magnetic therapy was performed using the Almag-03. The therapy cycle involved fourteen 15–20-minute sessions for 14 days. After 14 days, neuropsychological tests were carried out in the control and study groups.

**Results.** After a magnetic therapy cycle, the clock drawing test and the Luria "10 words" test showed that their scores in Group 1 patients increased by 15 and 24%, respectively, as compared to those in the control subgroup. These tests in Group 2 indicated that magnetic therapy caused a rise in the number of scores by 45 and 28%, respectively, compared to those in the control subgroup. Magnetic therapy had no impact on CF in Group 3 patients. After magnetic therapy, the patients of all the study groups showed a significant sleep improvement by 9, 7 and 8%, respectively, compared to the control subgroup. In Group 3 patients, magnetic therapy decreased the number of geriatric depression scale scores by 19% compared to that in the control subgroup. After a magnetic therapy cycle, in Groups 2 and 3 patients anxiety decreased by 32 and 21%, respectively, compared to the control subgroup.

**Conclusion.** Patients over 65 years of age who had mild to moderate CI were found to have better CF and sleep quality and decreased anxiety after magnetic therapy. The latter is a promising treatment option for elderly and senile patients with cognitive impairment and emotional disorders.

**Key words:** geriatrics, therapy, magnetic therapy, cognitive impairment, anxiety, sleep, elderly and senile age.

**For citation:** Zueva I., Medvedev D., Maltsev S. et al. Impact of magnetic therapy on cognitive functions and emotional background in elderly and senile patients. *Vrach.* 2022; 33 (4): 68–72. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-10>

# Я живу!



## ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба<sup>1-3</sup>
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента<sup>1,2</sup>
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией<sup>1,2</sup>
- Улучшает качество жизни пациентов<sup>1</sup>



**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер:** ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим введением 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.<sup>3</sup>

1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77–84. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, [http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs\\_View\\_v2.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-11>

## Диагностика когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом типа 2

**М.Н. Белокопытова,**

**И.Н. Долгова,** доктор медицинских наук, доцент,

**В.А. Батулин,** доктор медицинских наук, профессор,

**С.В. Ермаков**

Ставропольский государственный медицинский университет

**E-mail:** masha.ru.26@mail.ru

**Цель.** Оценить эффективность алгоритма комплексного обследования, определить важные диагностические признаки, прогнозирующие развитие когнитивных нарушений (КН) различной степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ( $n=81$ ) с хронической цереброваскулярной патологией и СД. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (основная;  $n=34$ ) – лица с легкими КН и диабетической энцефалопатией (ДЭ) I стадии; 2-я (основная;  $n=23$ ) – пациенты с умеренными КН и ДЭ II стадии; 3-я (контрольная;  $n=24$ ) – пациенты без КН. Изучены клинико-anamnestические, нейровизуальные, нейрофизиологические данные в основных группах с ДЭ I и II стадии. Оценка тяжести КН определяли по данным нейропсихологического тестирования.

**Результаты.** Суммарная нагруженность диагностическими признаками, характерными для ДЭ, повышалась в группе пациентов с ДЭ II стадии с умеренными КН, что подтверждается статистическими данными. Степень тяжести КН у пациентов с СД2 усиливалась при сочетании длительности заболевания СД2, возраста пациента, а также атрофических признаков вещества головного мозга и наличия постишемических кист и стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий.

**Ключевые слова:** эндокринология, неврология, сахарный диабет типа 2, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, диагностика.

**Для цитирования:** Белокопытова М.Н., Долгова И.Н., Батулин В.А. и др. Диагностика когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом типа 2. *Врач.* 2022; 33 (4): 74–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-11>

Сахарный диабет (СД) является одним из распространенных заболеваний в современном мире и сопровождается различными неврологическими осложнениями, в связи с чем изучение данной проблемы сохраняет свою актуальность в настоящее время [1, 2]. Одним из важных проявлений хронических цереброваскулярных нарушений у больных СД типа 2 (СД2) являются когнитивные нарушения (КН), определяющие течение и исход заболевания. Явления гипергликемии, инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфунк-

ции лежат в основе развития СД2, а также рассматриваются как важные факторы риска, способствующие развитию цереброваскулярных расстройств, КН.

Механизмы, лежащие в основе церебральных осложнений у больных СД2, многообразны. К наиболее значимым из них относят нарушение нейрогенеза, целостности гематоэнцефалического барьера, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемию, инсулинорезистентность, дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов [3]. СД2 является системным заболеванием, поэтому у данных пациентов подход к диагностике КН должен быть комплексным [4]. Прогностические данные о продолжении роста заболеваемости СД2 в последующие десятилетия, дальнейшее развитие неврологических осложнений указывает на своевременность и важность поиска диагностических методов с целью ранней профилактики данной патологии [5, 6].

Цель исследования – оценить эффективность алгоритма комплексного обследования, определить важные диагностические признаки, прогнозирующие развитие КН различной степени тяжести у пациентов с СД2.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» (Ставрополь) обследованы пациенты ( $n=81$ ) с СД2; средний возраст –  $59,80 \pm 1,29$  года; мужчин – 33 (40,7%), женщин – 48 (59,3%). Длительность заболевания СД2 в среднем составила  $6,80 \pm 0,92$  года. В исследование включены пациенты с СД2 без эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, черепно-мозговых травм в анамнезе, хронических дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, хронических заболеваний сердца, нарушений ритма.

Пациенты были распределены в 3 группы:

- 1-я (основная;  $n=34$ ) – пациенты с легкими КН и диагностированной диабетической энцефалопатией (ДЭ) I степени;
- 2-я (основная;  $n=23$ ) – пациенты с умеренными КН и ДЭ II степени;
- 3-я (контрольная;  $n=24$ ) – пациенты без КН.

У всех пациентов проводилось стандартное обследование – физикальный осмотр с оценкой неврологического статуса, клинико-биохимическое, электрокардиографическое, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) для исключения очагового поражения ГМ, выявления признаков хронических цереброваскулярных нарушений, дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) для изучения степени стенозов сосудов БЦА. При оценке степени выраженности цереброваскулярных нарушений учитывали возраст пациентов и длительность заболевания СД2. Степень тяжести КН оценивали с помощью нейропсихологического тестирования при использовании

Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa). Лица, набравшие  $\geq 26$  баллов (КН отсутствуют) по шкале MoCa, включены в контрольную группу, от 22 до 25 баллов (соответствует легким КН) – в 1-ю основную группу,  $\leq 21$  балла (соответствует умеренным КН) – во 2-ю основную группу.

Анализ диагностических признаков КН выполнен с учетом оценки средней величины полученных данных при использовании комплекса проведенного обследования (Excel statistica): результатов тестирования по шкале MoCa, атрофии коры ГМ, лейкоареоза белого вещества ГМ, наличия постинфарктных кист, степени стеноза внутренних сонных артерий и позвоночных артерий, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), возраста пациентов, длительности заболевания СД2.

Проведена статистическая обработка результатов исследования с использованием системы Excel statistica (США). Сравнение  $\geq 3$  групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования отмечены характерные субъективные симптомы, в 1-й основной группе пациенты отмечали периодически возникающую головную боль различной локализации и интенсивности, снижение памяти на текущие события, головокружение при смене положения тела в пространстве. В этой группе выявлены стенозы в системе внутренних сонных артерий (ВСА) и позвоночных артерий (ПА) в диапазоне 40–55%. При анализе описания МРТ ГМ выявляли незначительную выраженность атрофии коры ГМ, снижение плотности подкорковых структур легкой степени выраженности – лейкоареоз белого вещества ГМ, постинфарктные кисты до 3 мм в диаметре.

Пациенты 2-й основной группы значительно чаще жаловались на снижение памяти, сложности при переключении внимания, усвоение нового материала, способности планировать и контролировать свои действия, нарушения ходьбы, апатию, снижение работоспособности, умеренные головные боли, головокружения с периодической шаткостью при ходьбе. Часть пациентов этой группы жаловались на снижение слуха, зрения, нарушение сна, психоэмоциональную неустойчивость. У пациентов 2-й основной группы выявлены стенозы ВСА и ПА в диапазоне 55–65%. При анализе МРТ отмечена умеренная степень

выраженности атрофии коры ГМ, лейкоареоз белого вещества ГМ умеренной степени выраженности, лакунарные постинфарктные кисты диаметром 3–5 мм.

Для количественной оценки признаков ДЭ в основных и контрольной группах учитывались атрофия коры ГМ, лейкоареоз белого вещества ГМ, наличие и размеры постинфарктных кист, стенозы ВСА, стенозы ПА, уровень HbA1c на момент исследования, возраст пациента, длительность заболевания СД2. Изучаемые признаки были преобразованы в условные цифровые величины: атрофия коры ГМ, лейкоареоз белого вещества ГМ у пациентов 1-й основной группы приняты за 1 балл, во 2-й основной группе перечисленные признаки приняты за 2 балла. В контрольной группе атрофия коры ГМ и лейкоареоз отсутствовали – 0 баллов. Отсутствие постинфарктных кист ГМ обозначены 0 баллов, кисты до 3 мм в диаметре – 1 балл, от 3 до 5 мм в диаметре – 2 балла. Результаты ДС БЦА, возраст пациентов и длительность заболевания СД2 оценены в баллах. Анализ степени тяжести КН осуществлен по количественным данным изученных признаков.

Диагностические признаки ДЭ, выявленные у пациентов с ДЭ I и II стадии и в контрольной группе, представлены в табл. 1.

Анализ изученных признаков ДЭ в основных и контрольной группах показал, что у пациентов 2-й основной группы КН встречались чаще, чем в 1-й основной и контрольной группах.

Анализ статистических данных выявил существенные различия показателей «Возраст» ( $p=0,005$ ), «УЗИ-оценка степени стенозов ВСА» ( $p=0,016$ ), «УЗИ-оценка степени стенозов ПА» ( $p=0,024$ ), «МРТ-признаки степени атрофии коры ГМ» ( $p=0,034$ ).

Анализ показателя «Возраст» в основных и контрольных группах (табл. 2, рис. 1) показал статистически значимые существенные различия ( $p=0,005$ ; используемый метод – критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 1  
Диагностические признаки ДЭ у пациентов исследуемых групп

Table 1  
Diagnostic signs of DE in patients of the examined groups

Диагностические признаки	1-я основная группа (n=34)	2-я основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=24)
МРТ-признаки:			
атрофия коры ГМ	0,5	0,7	0,08
лейкоареоз белого вещества ГМ	0,5	0,7	0,3
наличие постинфарктных кист	0,5	0,8	0,2
Оценка степени стенозов при УЗИ			
ВСА	1,3	1,4	0,6
ПА	1,2	1,5	0,8
Уровень HbA1c на момент исследования	1,4	1,5	1,3
Возраст пациентов	60,9	63,1	53,4
Длительность заболевания СД2	10,3	7,8	5,9
Итого	76,6	77,5	62,58

При анализе показателя «Стеноз ВСА» в зависимости от показателя «Группа» (табл. 3, рис. 2) также установлены статистически значимые существенные различия ( $p=0,016$ ; используемый метод – критерий Краскела–Уоллиса).

При анализе показателя «Стеноз ПА» в зависимости от показателя «Группа» (табл. 4, рис. 3) установлены статистически значимые различия ( $p=0,024$ ; используемый метод – Критерий Краскела–Уоллиса) между группами.

Таблица 2  
Анализ показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Группа»

Table 2  
Analysis of the indicator «Age» depending on that «Group»

Показатель	Категория	Возраст, годы			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Группа	1-я	60	57–66	34	0,005* $p_{3-2}=0,004$
	2-я	65	60–69	23	
	3-я	56	50–61	24	

Примечание. Здесь и в табл. 3–8: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Note. Here and in Tables 3–8: \* the differences in the indicators are statistically significant ( $p<0.05$ ).

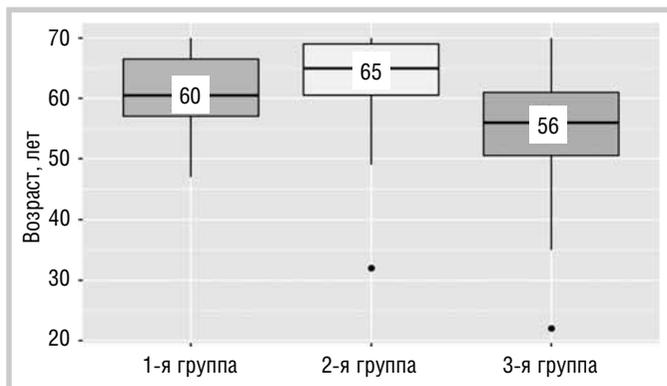


Рис. 1. Анализ показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Группа»

Fig. 1. Analysis of the indicator «Age» depending on that «Group»

Таблица 3  
Анализ показателя «Стеноз ВСА» в зависимости от показателя «Группа»

Table 3  
Analysis of the indicator «Internal carotid artery stenosis» depending on that «Group»

Показатель	Категория	Стеноз ВСА			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Группа	1-я	2	1–2	34	0,016* $p_{3-1}=0,017$
	2-я	1	1–2	23	
	3-я	1	0–1	24	

Нами выполнен анализ показателя «Степень атрофии коры ГМ» в зависимости от показателя «Группа» (табл. 5, рис. 4), который также показал статически значимые различия ( $p=0,034$ ; используемый метод –  $\chi^2$  Пирсона) между группами.

При сопоставлении показателей «МРТ-признаки постишемических кист» (табл. 6, рис. 5), «Длительность

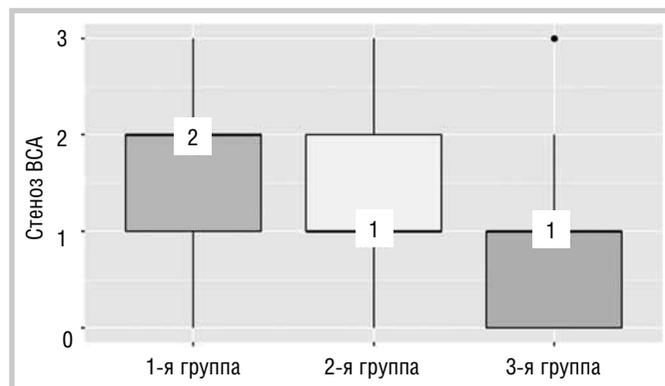


Рис. 2. Анализ показателя «Стеноз ВСА» в зависимости от показателя «Группа»

Fig. 2. Analysis of the indicator «Internal carotid artery stenosis» depending on that «Group»

Таблица 4  
Анализ показателя «Стеноз ПА» в зависимости от показателя «Группа»

Table 4  
Analysis of the indicator «Vertebral artery stenosis» depending on that «Group»

Показатель	Категория	Стеноз ПА			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Группа	1-я	1	1–2	34	0,024* $p_{3-2}=0,021$
	2-я	2	1–2	23	
	3-я	1	0–1	24	

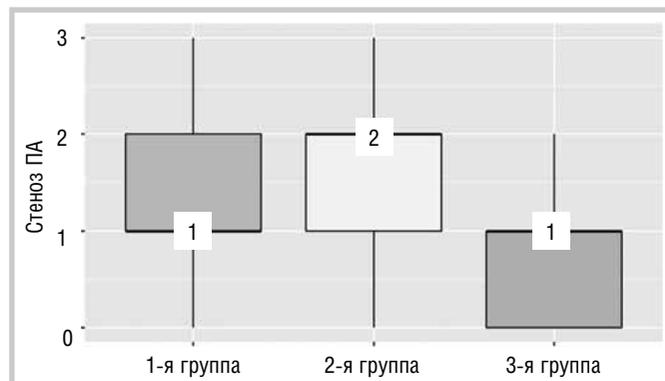


Рис. 3. Анализ показателя «Стеноз ПА» в зависимости от показателя «Группа»

Fig. 3. Analysis of the indicator «Vertebral artery stenosis» depending on that «Group»

СД» (табл. 7, рис. 6) и «Когнитивный дефицит» (табл. 8, рис. 7) в зависимости от показателя «Группа» нами выявлены статистически значимые различия:

- $p=0,014$  (используемый метод –  $\chi^2$  Пирсона);
- $p=0,036$  (используемый метод – критерий Кра-скела–Уоллиса);
- $p=0,001$  (используемый метод – критерий Кра-скела–Уоллиса) соответственно.

Нам не удалось выявить значимых различий при оценке показателей «HbA1c» ( $p=0,478$ ) и «Лейкоареоз» ( $p=0,107$ ) в зависимости от показателя «Группа».

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у пациентов с СД2 отмечается высокая вероятность возникновения КН. Используемые современные методы для выявления хронических цереброваскулярных нарушений, такие как МРТ ГМ, ДС БЦА, нейропсихологическое тестирование, очаговые симптомы при исследовании неврологического статуса, а также длительность заболевания СД2, показали высокую диагностическую цен-

ность в определении степени тяжести КН у пациентов с ДЭ.

Наиболее надежным объективным методом является МРТ, который отражает макроструктурные изменения ГМ и, соответственно, косвенно указывает на вероятный дальнейший прогноз заболевания. Существенные статистически значимые различия отмечались при сравнении групп по критериям «МРТ-признаки степени атрофии коры ГМ», «УЗИ-оценка степени стенозов ВСА», «УЗИ-оценка степени стенозов ПА» и «Возраст». Статистически значимые различия в группах также отмечались по критериям «Когнитивный дефицит», «МРТ-признаки постишемических кист» и «Длительность заболевания СД2». Выявлено, что наибольшая нагруженность диагностическими признаками цереброваскулярных нарушений создает более высокую вероятность развития КН в более тяжелой степени. В настоящее время сохраняется необходимость разработки диагностических критериев, используемых при проведении объективных методов исследования оценки когнитивных функций.

Таблица 5

**Анализ показателя «Степень атрофии коры ГМ» в зависимости от показателя «Группа»**

Table 5

**Analysis of the indicator «Degree of cerebral cortical atrophy» depending on that «Group»**

Показатель	Категория	Группа, n (%)			p
		1-я	2-я	3-я	
Степень атрофии коры ГМ	Показатель 1	19 (55,9)	13 (56,5)	22 (91,7)	0,034*
	Показатель 2	14 (41,2)	7 (30,4)	2 (8,3)	
	Показатель 3	1 (2,9)	2 (8,7)	0 (0,0)	
	Показатель 4	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	

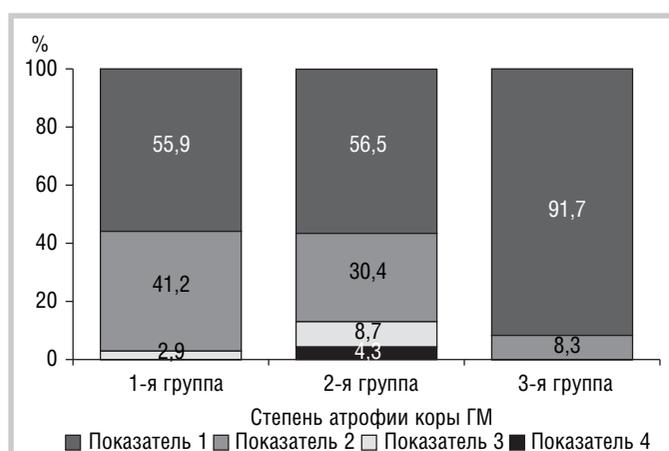
Таблица 6

**Анализ показателя «МРТ-признаки постишемических кист» в зависимости от показателя «Группа»**

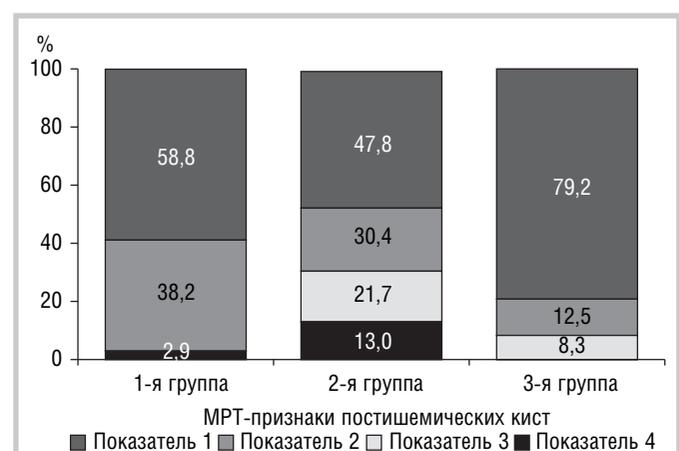
Table 6

**Analysis of the indicator «MRI signs of postischemic cysts» depending on that «Group»**

Показатель	Категория	Группа, n (%)			p
		1-я	2-я	3-я	
МРТ-признаки постишемических кист	Показатель 1	20 (58,8)	11 (47,8)	19 (79,2)	0,014*
	Показатель 2	13 (38,2)	5 (21,7)	3 (12,5)	
	Показатель 3	0 (0,0)	4 (17,4)	2 (8,3)	
	Показатель 4	1 (2,9)	3 (13,0)	0 (0,0)	



**Рис. 4.** Анализ показателя «Степень атрофия коры ГМ» в зависимости от показателя «Группа»  
**Fig. 4.** Analysis of the indicator «Degree of cerebral cortical atrophy» depending on that «Group»



**Рис. 5.** Анализ показателя «МРТ-признаки постишемических кист» в зависимости от показателя «Группа»  
**Fig. 5.** Analysis of the indicator «MRI signs of postischemic cysts» depending on that «Group»

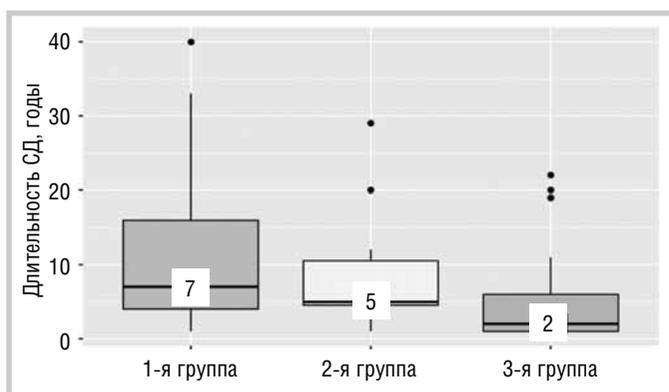
Таблица 7

**Анализ показателя «Длительность СД» в зависимости от показателя «Группа»**

Table 7

**Analysis of the indicator «Duration of DM» depending on that «Group»**

Показатель	Категория	Длительность СД, годы			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Группа	1-я	7,00	4,00–16,00	32	0,036* p <sub>3-1</sub> =0,034
	2-я	5,00	4,50–10,50	23	
	3-я	2,00	1,00–6,00	24	



**Рис. 6.** Анализ показателя «Длительность СД» в зависимости от показателя «Группа»

**Fig. 6.** Analysis of the indicator «Duration of DM» depending on that «Group»

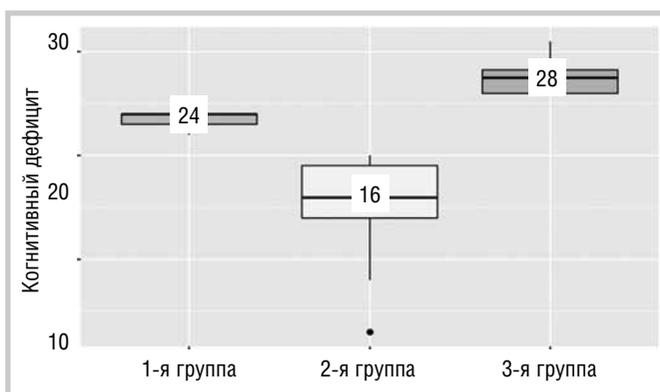
Таблица 8

**Анализ показателя «Когнитивный дефицит» в зависимости от показателя «Группа»**

Table 8

**Analysis of the indicator «Cognitive deficit» depending on that «Group»**

Показатель	Категория	Когнитивный дефицит			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Группа	1-я	24	23–24	34	<0,001* p <sub>2-1</sub> <0,001 p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> <0,001
	2-я	16	14–19	23	
	3-я	28	26–28	24	



**Рис. 7.** Анализ показателя «Когнитивный дефицит» в зависимости от показателя «Группа»

**Fig. 7.** Analysis of the indicator «Cognitive deficit» depending on that «Group»

Пациентам с СД2 ввиду риска развития у них КН рекомендуется систематическое наблюдение, своевременное обследование. Данная патология носит необратимый характер и своевременное выявление неврологических осложнений необходимо для ранней профилактики, предотвращения прогрессирования и сохранения трудовой активности. Наиболее перспективным направлением является выявление КН на ранних стадиях, что повышает эффективность терапии, приводит к замедлению темпов прогрессирования заболевания, сохранению социальной, бытовой и профессиональной адаптации.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

**Литература**

1. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В. и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (4): 307–18. DOI: 10.14341/DM9660
2. Самойлова Ю.Г., Ротканд М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариативность 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. DOI: 10.14341/probl9589

3. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. *Тер арх*. 2015; 87 (1): 109–14. DOI: 10.17116/terarkh2015871109-114
4. Elham Saedi, Mohammad Reza Gheini, Firoozeh Faiz et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes*. 2016; 7 (17): 412–22. DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.412
5. Chang Li, Jingna Zhang, Mingo Qiu et al. Changes in the structural network connectivity of the brain in patients with type 2 diabetes mellitus with moderate cognitive impairment Anterior aging neuroses. 2020 Changes in structural network connectivity in the brain in patients with type 2 diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2021; 12: 615048. DOI: 10.3389/fnagi.2020.615048
6. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 102–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-10

**References**

1. Ostroumova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V. et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus*. 2018; 21 (4): 307–18 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM9660
2. Samoilova I.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
3. Shishkova V.N. Specific features of neurological complications developing in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Possibility for correction and prevention. *Ter Arkh*. 2015; 87 (1): 109–14 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2015871109-114
4. Elham Saedi, Mohammad Reza Gheini, Firoozeh Faiz et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes*. 2016; 7 (17): 412–22. DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.412
5. Chang Li, Jingna Zhang, Mingo Qiu et al. Changes in the structural network connectivity of the brain in patients with type 2 diabetes mellitus with moderate cognitive impairment Anterior aging neuroses. 2020 Changes in structural network connectivity in the brain in patients with type 2 diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2021; 12: 615048. DOI: 10.3389/fnagi.2020.615048

6. Chukanova E.I., Chukanova A.S. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (2): 102–7 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107

## DIAGNOSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*M. Belokopytova*; Associate Professor *I. Dolgova, MD*; Professor *V. Baturin, MD*; *S. Ermakov*

Stavropol State Medical University

**Objective.** To evaluate the effectiveness of a comprehensive examination algorithm, to determine important diagnostic features that predict the development of different severity of cognitive impairment (CI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 81 patients with chronic cerebrovascular disease and DM2. They were divided into 3 groups: 1) 34 patients with mild CI and Stage I diabetic encephalopathy (DE) (a study group); 2) 23 patients with moderate CI and Stage II DE (a study group); 3) 24 patients without CI (a control group). Clinical, anamnestic, neuroimaging, and neurophysiological data were investigated in the study groups of patients with Stages I and II DE. The severity of CI was defined according to the neuropsychological testing data.

**Results.** The total load with the diagnostic signs characteristic of DE increased in the group of Stage II DE patients with moderate CI, which is confirmed by statistical data. The severity of CI in patients with DM2 increased with the concurrence of the duration of DM2, a patient's age, and the atrophic signs of brain substance, the presence of postischemic cysts, and stenotic lesions of the brachiocephalic arteries.

**Key words:** endocrinology, neurology, type 2 diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, diagnosis.

**For citation:** Belokopytova M., Dolgova I., Baturin V. et al. Diagnosis of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2022; 33 (4): 74–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-11>

из практики

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

## Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прекоцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена *ABCB1*

Т.В. Пикуза<sup>1</sup>,  
Р.А. Чилова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Е.А. Сокова<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
Э.В. Жукова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Н.С. Трифонова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е.В. Ших<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
С.И. Мазур<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России

<sup>3</sup>ООО «Фертимед», Москва

E-mail: [rtchilova@gmail.com](mailto:rtchilova@gmail.com)

Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин врожденных пороков развития (ВПР) (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается неизвестной и является мультифакторной. Известно, что  $\geq 2$ –3% всех ВПР связано с приемом лекарственных препаратов (ЛП).

Приводятся результаты собственного исследования по оценке влияния полиморфизма гена *ABCB1* на риск возникновения ВПР в российской популяции беременных.

**Ключевые слова:** внутриутробные пороки развития, полиморфизм гена *ABCB1*, фолат-зависимые пороки развития, фолат-независимые пороки развития.

**Для цитирования:** Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прекоцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена *ABCB1*. *Врач*. 2022; 33 (4): 79–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

ГЛАВНЫЕ СОБЫТИЯ ГОДА ДЛЯ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВСЕХ УРОВНЕЙ 19-20 мая 2022 г.

Юбилейный международный конгресс

ОргЗдрав 2022

Эффективное управление в здравоохранении

Главные темы

- Деятельность системы здравоохранения в новой реальности
- Цифровая трансформация здравоохранения: преодоление вызовов и перспективы

Более 100 российских и зарубежных экспертов

Гибридный формат. Возможность речевого участия

Бесплатная трансляция 10 тысяч участников онлайн

Регистрация на сайте [www.orgzdrav2022.yufo.ru](http://www.orgzdrav2022.yufo.ru)

ОргЗдрав Лидеры отрасли

Номинации премии

- Эффективная реализация медицинских инноваций
- Лучший цифровой и цифровой трансформации медицинских служб
- Выдающиеся стандарты качества и безопасности медицинских услуг
- Лучшая организация РФ по здравоохранению

Подана заявка на сайте [www.leaders.orgzdrav.com](http://www.leaders.orgzdrav.com)

Согласно данным Европейской сети надзора за врожденными пороками развития (EUROCAT), ежегодно в мире рождаются 1,7 млн детей с различными аномалиями развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире 303 тыс. новорожденных ежегодно умирают в течение 4 нед после рождения из-за ВПР. В Российской Федерации удельная частота ВПР в структуре младенческой смерт-

ности достигает 35–40%, а частота рождения детей с ВПР – 4–6%.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин ВПР (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается неизвестной и является мультифакторной.

Известно, что  $\geq 2$ –3% всех ВПР связано с приемом лекарственных препаратов (ЛП).

Исследования в области фармакогенетики приобретают большое значение в изучении факторов риска нежелательных реакций. На сегодняшний день клинических исследований взаимосвязи полиморфизма гена гликопротеина Р с риском возникновения ВПР, индуцированных ЛП, недостаточно. Установлено, что

у матерей европейского происхождения из Германии, которые применяли ЛП в прекоцепционном периоде и имели генотип *3435TT* полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1*, возрастал риск рождения детей с расщелиной губы / нёба или без таковых в 6,2 раза, причем этот риск увеличивался в 19,2 раза у матерей, которым не проводилась прегравидарная профилактика фолиевой кислотой (ФК) [1–3].

В исследовании С. Wang и соавт. получены результаты противоположного характера, которые выявили достоверное увеличение в 3,5 раза риска рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей с генотипом *3435CC/CT*, матери которых подверглись периконцепционному воздействию фталатов и алкилфенолов, по сравнению с детьми с генотипом *3435TT*. При этом авторы подчеркивают наличие снижения экспрессии *ABCB1* у детей – носителей генотипов *3435CC/CT* по сравнению с генотипом *3435TT* [4].

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма гена *ABCB1* на риск возникновения ВПР в российской популяции беременных.

Работа проводилась на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского Университета (Москва).

В проспективное исследование вошли 170 пар «мать – новорожденный». В основную группу включены 87 пар, в которых у детей наблюдались ВПР. В контрольную группу вошли 83 пары без ВПР у детей. Женщины проходили медицинское обследование в течение беременности.

До начала исследования протокол исследования, форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом (№20/20 от 15.07.2020).

Средний возраст пациенток основной группы составил 29 (22–40) лет, контрольной группы – 27 (19–37) лет. Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании устного опроса. В процессе амбулаторного наблюдения и при поступлении в стационар беременным выполнялось клинико-лабораторное обследование (в соответствии с приказом Минздрава России №572н) (табл. 1).

При необходимости и по показаниям назначали дополнительные диагностические и инструментально-лабораторные исследования.

Комплексное обследование беременных основной группы проводили по специально разработанной индивидуальной регистра-

Таблица 1

## График посещения пациенток и мероприятия, проводимые на визитах

Table 1

## The schedule of female patient visits and measures implemented during the latter

Мероприятия, проводимые на визитах	Визит 1 (18–21 нед гестации)	Визит 2 (30–34 нед гестации)
Сбор исходной информации: демографические данные, гинекологический, акушерский анамнез и др.	+	–
Получение письменного информированного согласия	+	–
Регистрация ФТ (4 нед до наступления беременности + 8 нед беременности)	+	+
Оценка показателей жизненно важных функций: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД	+	+
Физикальное обследование*	+	+
ЭКГ*	+	–
<i>Status genitalis</i>	+	+
Акушерский осмотр	+	+
История родов (или прерывание беременности по медицинским показаниям)	+	+
Клинический анализ крови	+	+
Биохимический анализ крови	+	+
Общий анализ мочи	+	+
<i>Генетическое тестирование*</i>		
Мать	+	–
Плод/новорожденный	–	+
Биохимический скрининг (РАРР-А, $\alpha$ -фетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол)*	+	–
УЗИ плода, доплерография сосудов плаценты и плода, скрининг*	+	+
<i>Консультация генетика*</i>		
Соответствие пациентки критериям включения/невключения	+	+
Кардиотокография*	–	+

**Примечание.** \* – объем процедур определяется врачом-исследователем; ФТ – фармакотерапия; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.

**Note.** \* the volume of procedures is determined by an investigating physician.

ционной карте, в которую вносили данные анамнеза, аллергоанамнез, наследственность, перенесенные заболевания, вредные привычки, факторы риска возникновения ВПР (демографические, материнские, плодоматеринские и др.).

У всех пациенток оценивали акушерский анамнез, включающий предыдущие беременности, особенности их течения, осложнения, способы родоразрешения (табл. 2).

Выявлено, что в основной группе беременных значимо чаще наблюдались гестоз, неразвивающаяся беременность и преждевременные роды.

В настоящую беременность в основной и контрольной группах проводилось изучение течения и исходов беременности, оценены течение родов, способы родоразрешения, а также перинатальные исходы с клинической характеристикой новорожденных (масса тела, рост, срок гестации, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах).

В основной группе пациенток оценивались сроки пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии для новорожденных.

Клинический анализ регистрируемых случаев ВПР проводился на основании описания фенотипа больного ребенка и описательной характеристики порока развития. Для диагностики ВПР по описанию, содержащемуся в извещении о ВПР, в том числе использовались унифицированные стандарты клинических описаний, представленные в «Инструкциях по описанию фенотипических проявлений при врожденных пороках развития», подготовленных отделом наследственных и врожденных болезней Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии и кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Живорожденные дети из основной группы с диагнозом ВПР до перевода на II этап выхаживания наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Им проводились диагностические и реанимационные мероприятия в соответствии с приказом Минздрава России №921н. Оценивали клинический анализ крови, кислотно-щелочное состояние, исследовалась спинномозговая жидкость; проводились нейросонография, обзорная рентгенография, эхография, электроэнцефалография, оценка состояния органов зрения, консультации нейрохирурга, невропатолога, офтальмолога, кардиохирурга, педиатра, детского хирурга и др.

На каждый случай регистрируемого рождения ребенка с ВПР заполнялось извещение (стандартная форма извещения о ВПР №025-11/у-98, рекомендуемая Приказом Минздрава России №268 от 10.09.1998 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»).

В ходе работы были использованы общеклинические, лабораторно-инструментальные, специальные

методы исследования (УЗИ, доплерометрия, компьютерная томография, молекулярно-генетические методы).

Кроме того, был тщательно собран фармакологический анамнез, регистрировалась ФТ (4 нед до наступления настоящей беременности + 8 нед гестации). Особое внимание уделялось приему ФК, беременные считались «респондентами» ЛП и ФК при приеме любых лекарств или любых таблеток, содержащих 0,4–0,5 мг ФК в виде монотерапии или поливитаминов ежедневно в периконцепционном периоде.

УЗИ выполнялось для выявления ВПР у плода в рамках алгоритма двухуровневого пренатального скрининга беременных на ВПР плода в сроках беременности 10–14, 20–24 и 32–34 нед. Все случаи выявления эхо-маркеров патологии у плода в территориальных женских консультациях (1-й уровень обследования) уточнялись в целях подтверждения диагноза ВПР в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (2-й уровень обследования). Результаты УЗИ фиксировались в виде стандартного протокола, отражающего патологические находки.

Проанализированы виды и структура пороков развития у новорожденных. Преобладали фолат-зависимые пороки: у 17 (19,5%) – мочевой системы, у 16 (18,4%) – сердечно-сосудистой системы, у 9 (10,3%) – центральной нервной системы (ЦНС), у 18 (20,7%) – врожденные пороки лица и шеи (табл. 3).

Таблица 2 Акушерский анамнез обследованных беременных; n (%)		
Table 2 The obstetric history of the examined pregnant women; n (%)		
Показатель	Основная группа (n=87)	Группа контроля (n=83)
<i>Число предыдущих беременностей</i>		
Первобеременные	27 (31,0)	32 (38,6)
Повторнобеременные	50 (57,4)	51 (61,4)
Искусственные аборты	45 (51,7)	47 (53)
<i>Патология предыдущих беременностей</i>		
Гестоз	32 (36,8)	0
Самопроизвольные аборты	3 (3,4)	2 (2)
Неразвивающаяся беременность	11 (12,6)	0
Эктопическая беременность	0	4 (5)
<i>Течение предыдущих родов</i>		
Преждевременные	14 (16)	2 (2)
Срочные	73 (84)	81 (98)
<i>Способы родоразрешения предыдущих беременностей</i>		
Кесарево сечение	25 (28,7)	9 (10)
Акушерские щипцы	0	2 (2)
Через естественные родовые пути	62 (71,3)	79 (88)

Генетический анализ осуществлялся отделом Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Для генетического тестирования у беременных, включенных в проспективное клиническое исследование, проводился отбор образца крови из вены в количестве 2 мл, который помещался в пробирку с консервантом  $K_3$ -ЭДТА. Взятие биологических образцов (буккального эпителия) у новорожденных осуществлялся с внутренней стороны щеки с использованием стерильных ватных палочек. Выделение геномной ДНК осуществлялось при помощи комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «Ампли-Прайм ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов производства ООО «НПФ Синтол», Россия (кат. №NP-447-100) на амплификаторе CFX-96.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что встречаемость аллеля  $3435T$  различается в зависимости от расовой принадлежности: у африканцев его частота, согласно результатам, полученным в ходе реализации Проекта «1000 геномов» ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)), составляет 15%, у народов Восточной Азии – 40%, в Южной Азии – 57%, у европейцев – 52%. В табл. 4 приведены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма  $rs1045642$  гена  $ABCB1$  в основной (у женщин, родивших детей с ВПР, и у самих детей) и контрольной (у женщин, родивших детей без ВПР) группах. Частота встречаемости «минорного» аллеля  $3435T$  у женщин, родивших детей с ВПР, составила 48%, у женщин контрольной группы – 57% (рис. 1).

Данные различия не являются достоверными ( $p=0,152$ ). Частота аллеля  $3435T$  у детей с ВПР составила 50%. Поскольку генотипирование проводилось в паре «мать–ребенок», группы матерей, у которых родились дети с ВПР, и группы детей с патологиями связаны кровным родством. Однако эти выборки могут иметь различия, возникающие как вследствие существенного отцовского вклада в генетику (лишь половина аллелей у детей имеет материнское происхождение), так и из-за селективного дизайна самого исследования (если определенный генотип матери, ребенка или пары «мать–ребенок» ассоциирован с возникновением ВПР, мы ожидаем «обогащение» наших выборок именно этим «патологичным» генотипом).

Мы сопоставили частоты генотипов полиморфизма  $rs1045642$  гена  $ABCB1$  и проверили соответствие наблюдающихся частот закону Харди–Вайнберга (табл. 4).

Мы установили, что во всех 3 группах не наблюдаются достоверных различий реальных и ожидаемых частот генотипов и наблюдается соответствие распределения частот закону Харди–Вайнберга. У детей с ВПР наблюдаемые частоты генотипов абсолютно совпадают с рассчитанными на основании уравнения Харди–Вайнберга ( $p=1$ ), тогда как у матерей, родивших детей с ВПР, и матерей контрольной группы наблюдается тенденция к встречаемости большей доли гетерозигот и меньшей доли обоих гомозиготных вариантов ( $p=0,658$  и  $p=0,738$  соответственно).

Как бы то ни было, данные различия не являются достоверными, при сопоставлении выборок методом  $\chi^2$  были получены следующие значения  $p$ :

- матери детей с патологиями развития против их собственных детей –  $p=0,748$ ;

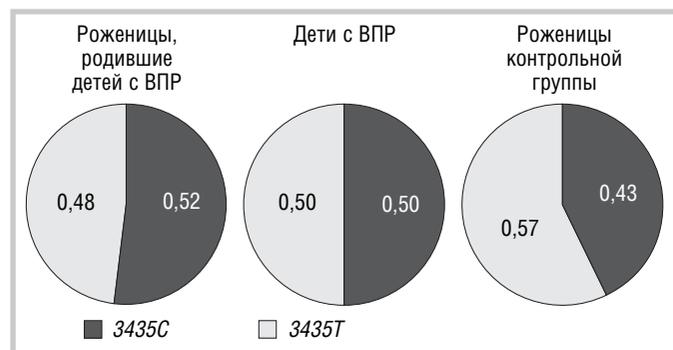
Таблица 3

**Структура и частота видов ВПР у новорожденных; n (%)**

Table 3

**The structure and frequency of types of CMs in newborn infants**

Вид ВПР	Основная группа (n=87)	
	фолат-зависимые	фолат-независимые
ЦНС и органов чувств	9 (10,3)	–
Врожденные пороки лица и шеи	18 (20,7)	–
Сердечно-сосудистой системы	16 (18,4)	–
Дыхательной системы	–	12 (13,8)
Органов пищеварения	–	8 (9,2)
Костно-мышечной системы	–	7 (8,04)
Мочевой системы	17 (19,5)	–



**Рис. 1.** Сопоставление частот аллелей полиморфизма  $C3435T$  гена  $ABCB1$  в исследуемых группах  
**Fig. 1.** Comparing the allele frequencies of  $C3435T$  polymorphism of the  $ABCB1$  gene in the examined groups

- дети с патологиями развития против контрольной группы –  $p=0,221$ ;
- матери детей с патологиями развития против беременных контрольной группы –  $p=0,123$ .

Таким образом, у матерей и детей основной группы наблюдается тенденция к меньшей встречаемости аллеля *3435T* (большей встречаемости аллеля *3435C*), а также у самих детей, родившихся с ВПР.

На рис. 2 представлены результаты распределения генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* в исследуемых выборках. Распределение генотипов у матерей, родивших детей с ВПР, достоверно не различается от частот в выборке их собственных детей ( $p=0,532$ ). Также нет достоверных различий частот генотипов при сравнении матерей детей с ВПР и без ВПР ( $p=0,252$ ) и у детей, родившихся с ВПР, по сравнению с матерями контрольной группы ( $p=0,300$ ).

Однако при сопоставлении групп матерей можно отметить тенденцию к меньшей частоте встречаемости генотипа *3435TT* (20% против 29%) и большей частоте генотипа *3435CC* (23% против 16%) у женщин, родивших детей с ВПР ( $p=0,153$  для генотипа *3435TT*;  $p=0,227$  для генотипа *3435CC*).

Мы разделили ВПР на фолат-зависимые и фолат-независимые (см. табл. 3), и проверили, насколько ВПР данных типов соотносятся с генотипом полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1*.

Оказалось, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма *rs1045642* ( $p=0,036$ ) (табл. 5).

Однако у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частот генотипов достоверно не различались ( $p=0,745$ ) (табл. 6).

Различия заключались в большей частоте гетерозигот *3435CT* и в меньшей частоте гомозигот *3435CC* и *3435TT* у матерей, родивших детей с фолат-независимыми ВПР.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы не обнаружили явной ассоциации ВПР с полиморфизмом *rs1045642* гена *ABCB1*. У женщин, родивших детей с ВПР, наблюдалась тенденция к меньшей встречаемости аллеля *3435T* и генотипа *3435TT*, а также к большей встречаемости генотипа *3435CC*. Эти данные не подтверждают роли аллеля *3435T* в раз-

Таблица 4 Проверка соответствия частот генотипов полиморфизма <i>rs1045642</i> гена <i>ABCB1</i> закону Харди-Вайнберга			
Table 4 Checking the genotype frequencies of the <i>rs1045642</i> polymorphism of the <i>ABCB1</i> gene according to the Hardy-Weinberg law			
Аллель/генотип	Частота встречаемости аллелей / число носителей генотипов	Число генотипов рассчитанное	$\chi^2$
Женщины, родившие детей с ВПР (n=87)			
<i>3435C</i>	0,52		p=0,658
<i>3435T</i>	0,48		
<i>3435CC</i>	20	23,5	
<i>3435CT</i>	50	43,5	
<i>3435TT</i>	17	20,0	
Дети с ВПР (n=87)			
<i>3435C</i>	0,50		p=1
<i>3435T</i>	0,50		
<i>3435CC</i>	22	21,8	
<i>3435CT</i>	43	43,4	
<i>3435TT</i>	22	21,8	
Женщины контрольной группы (n=83)			
<i>3435C</i>	0,43		p=0,738
<i>3435T</i>	0,57		
<i>3435CC</i>	13	15,3	
<i>3435CT</i>	46	40,7	
<i>3435TT</i>	24	27,0	

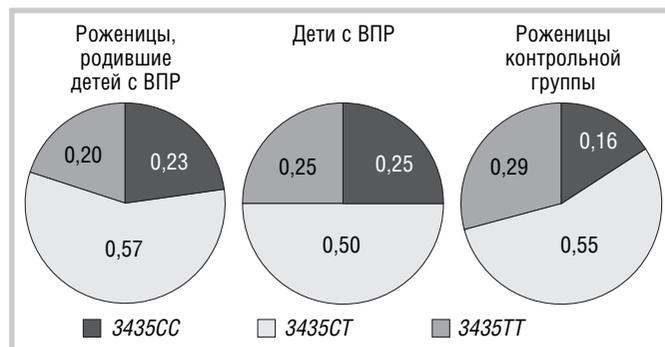


Рис. 2. Сопоставление частот генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* в исследуемых группах  
Fig. 2. Comparing of the genotype frequencies the *C3435T* polymorphism of the *ABCB1* gene in the examined groups

Таблица 5 Сравнение частот генотипов полиморфизма <i>rs1045642</i> гена <i>ABCB1</i> у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными аномалиями; n (%)			
Table 5 Comparison of the genotype frequencies of <i>ABCB1 rs1045642</i> polymorphism in women who have given birth babies with folate-dependent and folate-independent congenital abnormalities; n (%)			
Генотип	Женщины, родившие детей с фолат-зависимыми ВПР (n=60)	Женщины, родившие детей с фолат-независимыми ВПР (n=27)	p ( $\chi^2$ )
<i>3435CC</i>	17 (28)	3 (11)	p=0,036
<i>3435CT</i>	29 (49)	21 (78)	
<i>3435TT</i>	14 (23)	3 (11)	

Таблица 6

**Сравнение частот генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* у детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР; n (%)**

Table 6

**Comparison of the genotype frequencies of *ABCB1 rs1045642* polymorphism in babies with folate-dependent and folate-independent congenital abnormalities; n (%)**

Генотип	Дети с фолат-зависимыми ВПР (n=60)	Дети с фолат-независимыми ВПР (n=27)	p ( $\chi^2$ )
3435CC	16 (27)	6 (22)	p=0,745
3435CT	28 (46)	15 (56)	
3435TT	16 (27)	6 (22)	

витии патологии, предложенной некоторыми исследователями [5, 6], и могут в некоторой степени свидетельствовать о важности аллеля *3435C*, предложенной С. Wang и соавт. [4].

Мы также установили, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдаются достоверные различия частот генотипов полиморфизма *rs1045642* ( $p=0,036$ ), что обусловлено большей частотой гетерозигот *3435CT* у матерей детей с фолат-независимыми ВПР. Данное открытие нуждается в подтверждении дальнейшими исследованиями.

\* \* \*

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

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

## Литература

1. Демикова Н.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. и др. Эпидемиология омфалоцеле: анализ данных региональных регистров врожденных пороков развития в РФ. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20 (4): 78–83. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-78-83
2. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В. и др. Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (6): 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
3. Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю. и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19 (1): 103–113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
4. Wang C., Li H., Luo C. et al. The effect of maternal obesity on the expression and functionality of placental P-glycoprotein: Implications in the individualized transplacental digoxin treatment for fetal heart failure. *Placenta*. 2015; 36 (10): 1138–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.007

5. Toufaily M.H., Westgate M.N., Lin A.E. et al. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018; 110 (2): 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105

6. Frigerio B., Bizzone C., Jansen G. et al. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 125. DOI: 10.1186/s13046-019-1123-1

## Reference

1. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. et al. Epidemiology of omphalocele: data analysis of regional congenital malformation registers in the Russian Federation. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20 (4): 78–83 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-78-83
2. Zuzikova Z.S., Volevodz N.N., Shestakova M.V. et al. Analysis of the structure and prevalence of congenital anomalies in children born following assisted reproductive technologies. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(6): 85–91 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
3. Gromova O.A., Andreeva E.N., Torshin I.Yu. et al. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19 (1): 103–113 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
4. Wang C., Li H., Luo C. et al. The effect of maternal obesity on the expression and functionality of placental P-glycoprotein: Implications in the individualized transplacental digoxin treatment for fetal heart failure. *Placenta*. 2015; 36 (10): 1138–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.007
5. Toufaily M.H., Westgate M.N., Lin A.E. et al. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018; 110 (2): 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105
6. Frigerio B., Bizzone C., Jansen G. et al. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 125. DOI: 10.1186/s13046-019-1123-1

## RISK FOR FOLATE-DEPENDENT CONGENITAL MALFORMATIONS UPON PRECONCEPTION EXPOSURE TO MEDICINES: THE IMPACT OF ABCB1 GENE POLYMORPHISM

**T. Pikuza<sup>1</sup>**; Professor **R. Chilova<sup>1</sup>**, MD; Associate Professor **E. Sokova<sup>1,2</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **R. Kazakov<sup>2</sup>**, Candidate of Biological Sciences; **E. Zhukova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **N. Trifonova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Shikh<sup>1</sup>**, MD; **S. Mazur<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup>ООО "Fertimed". Moscow

*The results of numerous studies demonstrate the heterogeneity of the causes of congenital malformations (CMs) (genetic, chromosomal, teratogenic, etc.), although the nature of CMs remains unknown and is multifactorial in a significant proportion (65–70%) of cases. At least 2–3% of all CMs are known to be associated with the use of drugs.*

*The paper gives the results of the authors' own study evaluating the impact of ABCB1 gene polymorphism on the risk of CMs in the Russian population of pregnant women.*

**Key words:** *intrauterine malformations, ABCB1 gene polymorphism, folate-dependent abnormalities, folate-independent abnormalities.*

**For citation:** Pikuza T., Chilova R., Sokova E. et al. Risk for folate-dependent congenital malformations upon preconception exposure to medicines: the impact of ABCB1 gene polymorphism. *Vrach*. 2022; 33 (4): 79–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

**Об авторах/About the authors:** Pikuza T.V. ORCID: 0000-0002-839-1627; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Kazakov R.E. ORCID: 0000-0003-0802-4229; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Trifonova N.S. ORCID: 0000-0002-2891-3421; Shikh E.V. ORCID: 0000-0001-6589-7654

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-13>

## Новая коронавирусная инфекция: селен, селеносодержащие препараты, профилактика осложнений

**Д.В. Дедов**, доктор медицинских наук, профессор  
Тверской государственной медицинской университет  
Тверской областной клинической кардиологической диспансер  
**E-mail:** dedov\_d@inbox.ru

*В статье представлен обзор российских и зарубежных исследований, посвященных изучению значения селена и селеносодержащих препаратов в профилактике осложнений новой коронавирусной инфекции.*

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, профилактика, осложнение, селен, селеноцистин, SELENBIO for women, селеноцистеин, астрагал шерстистоцветковый.

**Для цитирования:** Дедов Д.В. Новая коронавирусная инфекция: селен, селеносодержащие препараты, профилактика осложнений. *Врач.* 2022; 33 (4): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-13>

В 2016 г. острые респираторные заболевания (ОРЗ) стали причиной примерно 2,38 млн смертей во всем мире [1]. Заболевание COVID-19 связано с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью больных, особенно пожилого возраста [2]. Возрастание у них риска осложнений можно связать в том числе с ослаблением иммунитета и нехваткой в пище различных микроэлементов [3–5]. Однако в работе из Великобритании и Австралии отражена иная точка зрения. Можно полагать, что вопрос профилактики осложнений и нарушений иммунной системы при COVID-19 до конца не изучен [6–8]. В публикации из Ирана представлен обзор литературы за последние 30 лет. В нем отражены данные о нарушении питания и иммунной системы у пациентов с ОРЗ, в том числе при заражении COVID-19. Приведен анализ влияния витаминов А, В, С, D, Е, препаратов железа (Fe), цинка (Zn), селена (Se) на профилактику осложнений COVID-19.

Соблюдение сбалансированной диеты с приемом этих микроэлементов ассоциировались с лучшими результатами лечения COVID-19 [9]. Ученые из Южной Кореи отметили дефицит витамина D и Se при заболевании COVID-19 [10]. Можно полагать, что вопрос назначения витаминов, минеральных веществ, Se, селеносодержащих лекарственных препаратов в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19, по-видимому, нуждается в более детальном обсуждении.

Цель исследования — изучить данные российских и зарубежных исследований о применении Se, селеносодержащих лекарственных препаратов в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19.

державших лекарственных препаратов в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено обзорно-аналитическое исследование российских и иностранных статей, опубликованных в 2011–2021 гг.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В статье испанских авторов отражены показатели исследования, выполненного в 10 европейских странах. Представлены данные Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов. Сделан анализ влияния на организм 6 витаминов и 4 минеральных веществ (А, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, D, фолиевой кислоты и Fe, Zn, Se, меди соответственно). В результате было определено, что достаточное поступление в организм указанных микроэлементов необходимо для нормального функционирования иммунной системы. Кроме того, выявлена связь между статусом питания населения и тяжестью течения COVID-19, а снижение содержания Fe, витаминов В<sub>12</sub>, С, D в пище сопровождалось ростом заболеваемости и смертности больных от новой коронавирусной инфекции. Сделано заключение, что прием этих препаратов мог быть эффективным в профилактике и лечении пациентов с COVID-19 [11].

Вместе с тем учеными из Объединенных Арабских Эмиратов и Австралии показано иммуномодулирующее действие Zn, Se, витаминов С, D, Е [12]. Приведены данные, согласно которым, добавление указанных микроэлементов к комплексной терапии помогало снизить смертность от COVID-19 [12, 13]. Ученые из Норвегии, России, Швеции, в свою очередь, отметили, что дефицит витамина D, Zn и Se мог стать универсальным фактором прогрессирования COVID-19. Они подтвердили ассоциацию между содержанием в организме витамина D, Zn, Se и тяжестью течения COVID-19 [14, 15]. Однако учеными из Ирана приведены иные данные. Они не нашли корреляции между концентрацией, в частности, Se и смертностью от COVID-19. Хотя, концентрация Se в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 была все-таки на 15,2% ниже, чем у здоровых людей [16, 17]. Вместе с тем в статье авторов из Германии показано, что более высокое содержание Se в организме связано с лучшей выживаемостью пациентов с COVID-19 [18], а в публикации из Ирана выявлена достоверная обратная связь между уровнем Se и тяжестью течения COVID-19 ( $\beta = -0,26$ ;  $p = 0,002$ ) [19].

В ряде работ установлено, что Se — это микроэлемент, необходимый для нормальной функции иммунной системы и профилактики инфекционных заболеваний [16, 20, 21]. Отмечены его антиоксидантные, противовоспалительные, противовирусные свойства, в том числе при COVID-19 [6, 22, 23]. Действие Se в существенной степени зависит от его химической формы и концентрации [24]. Физиологические функции Se

осуществляются селенопротеинами. Se включен в них в виде аминокислоты селеноцистеина. Здоровье зависит от исходного уровня этого элемента.

Установлена также токсичность избытка Se [25], однако его недостаточное поступление в организм встречается чаще [20]. Se существует в земной коре в различных формах [25, 26]. В статье авторов из Италии показано, что неорганический Se встречается в природе в 4 степенях окисления: селенат, селенит, элементарный Se и селенид по мере убывания окислительно-восстановительного статуса. Эти формы преобразуются биологическими системами в более биодоступные органические формы. В основном они представлены двумя селеноаминокислотами – селеноцистеином и селенометионином. Люди, растения и микроорганизмы способны фиксировать две аминокислоты в белках, образующих селеносодержащие белки путем замены метионина селенометионином. Отмечено, что селеноцистеин обычно присутствует в активном центре ферментов и необходим для каталитической активности [27]. В работе ученых из Индии, Чехии и Словакии отмечено, что органические формы Se имеют важное значение для нормального функционирования иммунной, репродуктивной, эндокринной, нервной систем. Люди получают Se через растительную и животную пищу, обогащенную этим микроэлементом. Однако содержание Se в пищевых продуктах в существенной степени зависит от наличия доступных форм Se в почве, его поглощения и накопления растениями и растительноядными животными [28]. Концентрация Se сильно варьирует в зависимости от расположения того или иного региона [15, 22, 29].

Кроме этого, содержание Se различается и в продуктах питания, поэтому более целесообразно добавлять Se в пищу в виде лекарственного препарата. В работе приведена одна из таких форм – селенит натрия. Показано, что он препятствует проникновению вируса SARS-CoV-2 в здоровую клетку и может быть применен у больных COVID-19 [22, 24, 25, 30–35]. Однако для неорганических форм Se характерны высокая токсичность, конкуренция с другими микроэлементами в желудочно-кишечном тракте, слабое удержание тканями, низкая способность поддерживать резервы Se в организме [30]. Вместе с тем органическая форма Se – селеноцистин – отличается более высокой биологической доступностью. Это производное Se представляет собой индивидуальную аминокислоту, которая быстро поступает в организм человека с аминокислотной транспортной системой и включается в метаболизм. Обнаружено, что селеноцистин в свободном виде или в составе соответствующих белков является неотъемлемым компонентом органов и тканей человека, кодируется генетически. Приведены данные, согласно которым, наиболее полезным природным соединением Se является 21-я протеиногенная аминокислота – L-селеноцистеин (окисленная форма – L-селеноцистин). Отмечено ее перспективное значение при коррекции дефицита Se

в питании человека. Признается, что источником этого производного Se служит надземная часть Астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* Pall.). Она накапливает органический Se из почвы, причем в 5000 раз большем количестве, чем другие растения. В траве астрагала содержится почти весь спектр необходимых человеку минеральных веществ и антиоксидантов (витамины А, Е, С, аминокислоты, биофлавоноиды, полисахариды, терпены и т.д.). Она используется для производства, в частности, витаминно-минерального комплекса SELENBIO for women. Наряду с Se он также содержит витамины С, Е, цинк. Специалисты кафедры «Физика и химия» Пензенского государственного университета архитектуры и строительства совместно с ООО «Парафарм» разработали и внедрили метод биофортификации (биообогащение в процессе возделывания) Астрагала шерстистоцветкового L-селеноцистином. Это позволило добиться повышения содержания Se в растении – до 70 мкг на 100 мг сухой массы растительного сырья вместо 0,1 мкг – у дикорастущего астрагала [26, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при назначении больным COVID-19 витаминов, минеральных веществ, в том числе Se и селеносодержащих лекарственных препаратов, несомненно, требуются индивидуальный подход, оценка исходного содержания микроэлемента в организме, анализ клинических симптомов и тяжести течения новой коронавирусной инфекции с учетом уже имеющихся у пациента коморбидных заболеваний.

\* \* \*

Конфликт интересов не заявлен.

## Литература

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Минздрав России, 2021; 260 с.
2. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F. et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1181. DOI: 10.3390/nu12041181
3. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1320–42. DOI: 10.1002/jmv.26610
4. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al. Endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020; 39 (6): 1631–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
5. Berger M.M., Herter-Aeberli I., Zimmermann M.B. et al. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 43: 39–48. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.012
6. Fakhrolmobarashi M., Mazaheri-Tehrani S., Kieliszek M. et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res*. 2021; 1–12. DOI: 10.1007/s12011-021-02997-4
7. James P.T., Ali Z., Armitage A.E. et al. The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. *J Nutr*. 2021; 151 (7): 1854–78. DOI: 10.1093/jn/nxab059
8. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R. et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14 (7): 1337–83. DOI: 10.1089/ars.2010.3275
9. Prabhu K.S., Lei X.G. Selenium. *Adv Nutr*. 2016; 7 (2): 415–7. DOI: 10.3945/an.115.010785
10. Bourbour F., Mirzaei Dahka S., Gholamalizadeh M. et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections: special focus on Coronavirus. *Arch Physiol Biochem*. 2020; 9: 1–10. DOI: 10.1080/13813455.2020.1791188
11. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
12. Galmés S., Serra F., Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
13. Loffredo F., Giampieri E., Corazza I. et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y

# САМЫЙ НЕТОКСИЧНЫЙ\* ИСТОЧНИК ОРГАНИЧЕСКОГО СЕЛЕНА

Биокомплекс антиоксидантного действия

  
ПАРАФАРМ  
г. Пенза

СРР № RU.77.99.88.003.R.003360.09.21 от 03.09.2021 г.



АНТИОКСИДАНТЫ  
ТОЧНО В ЦЕЛЬ!

## ЗАКАЖИ БЕСПЛАТНО

пробник «SELENBIO for women»  
по Viber, WhatsApp +7 (902) 355 41 37  
или по эл. почте pos@osteomed.su

- Замедление процессов старения на клеточном уровне.
- Укрепление сердечно-сосудистой системы, улучшение кровообращения.
- Нормализация гормонального баланса и функции яичников.
- Поддержание здоровья щитовидной железы.
- Стабилизация работы нервной системы, антидепрессивное действие.
- Стимуляция выработки коллагена, входящего в состав костной и хрящевой ткани.
- Улучшение выведения лишней жидкости из организма.
- Общеукрепляющее, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие.

### Состав:

- трава астрагала шерстистоцветкового – 170 мг;
- витамин С – 56 мг;
- цитрат цинка – 35,3 мг;
- витамин Е – 9,8 мг.

### Преимущества SELENBIO for women

- Препарат содержит селен в наиболее биодоступной, низкотоксичной и полностью физиологически совместимой с организмом человека форме аминокислоты L-селеноцистеина.
- Метод биофортификации астрагала L-селеноцистином позволяет добиться повышенного содержания селена – до 70 мкг на 100 мг сухой массы растения вместо 0,1 мкг у дикорастущего астрагала.
- 1 таблетка препарата содержит **29 мкг органического селена**, или 41 % от рекомендуемого уровня суточного потребления селена.
- Полезные свойства селена усилены другими биологически активными веществами астрагала, а также цитратом цинка и витаминами-синергистами С и Е.

\* Дедов Д. В. Селен и селенсодержащие препараты: значение для организма и профилактики различных заболеваний // Фармация. 2021. Т. 70. №8. С. 54-57.

Телефон горячей линии 8-800-200-58-98

[www.secret-dolgolet.ru](http://www.secret-dolgolet.ru)

[feedback@secret-dolgolet.xyz](mailto:feedback@secret-dolgolet.xyz)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

14. Alexander J., Tinkov A., Strand T.A. et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
15. Liu Q., Zhao X., Ma J. et al. Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: Implications for COVID-19. *Environ Res*. 2021; 196: 110984. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110984
16. Majeed M., Nagabhushanam K., Gowda S. et al. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*. 2021; 82: 111053. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111053
17. Younesian O., Khodabakhshi B., Abdolahi N. et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res*. 2021: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
18. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q. et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
19. Razeghi Jahromi S., Moradi Tabriz H., Togha M. et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 899. DOI: 10.1186/s12879-021-06617-3
20. Gorini F., Sabatino L., Pingitore A. et al. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules*. 2021; 26 (23): 7084. DOI: 10.3390/molecules26237084
21. Zhang J., Saad R., Taylor E.W. et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol*. 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
22. Kieliszek M., Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
23. Khatiwada S., Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep*. 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
24. Manzanares W., Moreira E., Hardy G. Pharmacotherapy revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition*. 2021; 81: 110989. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110989
25. Wrobel J.K., Power R., Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*. 2016; 68 (2): 97–105. DOI: 10.1002/iub.1466
26. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. *Тонкие химические технологии*. 2019; 14 (1): 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
27. Mangiapane E., Pessione A., Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci*. 2014; 15 (6): 598–607. DOI: 10.2174/1389203715666140608151134
28. Hossain A., Skalicky M., Brestic M. et al. Selenium Biofortification: Roles, Mechanisms, Responses and Prospects. *Molecules*. 2021; 26 (4): 881. DOI: 10.3390/molecules26040881
29. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K. et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111 (6): 1297–9. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095
30. Hargreaves I.R., Mantle D. COVID-19, Coenzyme Q10 and Selenium. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1327: 161–8. DOI: 10.1007/978-3-030-71697-4\_13
31. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri A.S. et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
32. Zhang H.Y., Zhang A.R., Lu Q.B. et al. Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 452. DOI: 10.1186/s12879-021-06167-8
33. Bermano G., Méplan C., Mercer D.K. et al. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
34. Palakshappa J.A., Krall J.T.W., Belfield L.T. et al. Long-Term Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Patient Evaluation. *Crit Care Clin*. 2021; 37 (4): 895–911. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.05.010
35. Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H. et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551: 1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2020.08.011
36. Елистратов Д.Г. Остео-Вит D3 и СЕЛЕНБИО фо вумен в профилактике COVID-19 и постковидных осложнений. *Медицинская сестра*. 2022; 24 (2): 42–8. DOI: 10.29296/25879979-2022-02-10
11. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
12. Galmés S., Serra F., Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrient Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
13. Loffredo F., Giampieri E., Corazza I. et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
14. Alexander J., Tinkov A., Strand T.A. et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
15. Liu Q., Zhao X., Ma J. et al. Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: Implications for COVID-19. *Environ Res*. 2021; 196: 110984. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110984
16. Majeed M., Nagabhushanam K., Gowda S. et al. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*. 2021; 82: 111053. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111053
17. Younesian O., Khodabakhshi B., Abdolahi N. et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res*. 2021: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
18. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q. et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
19. Razeghi Jahromi S., Moradi Tabriz H., Togha M. et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 899. DOI: 10.1186/s12879-021-06617-3
20. Gorini F., Sabatino L., Pingitore A. et al. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules*. 2021; 26 (23): 7084. DOI: 10.3390/molecules26237084
21. Zhang J., Saad R., Taylor E.W. et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol*. 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
22. Kieliszek M., Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
23. Khatiwada S., Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep*. 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
24. Manzanares W., Moreira E., Hardy G. Pharmacotherapy revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition*. 2021; 81: 110989. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110989
25. Wrobel J.K., Power R., Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*. 2016; 68 (2): 97–105. DOI: 10.1002/iub.1466
26. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. *Тонкие химические технологии*. 2019; 14 (1): 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
27. Mangiapane E., Pessione A., Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci*. 2014; 15 (6): 598–607. DOI: 10.2174/1389203715666140608151134
28. Hossain A., Skalicky M., Brestic M. et al. Selenium Biofortification: Roles, Mechanisms, Responses and Prospects. *Molecules*. 2021; 26 (4): 881. DOI: 10.3390/molecules26040881
29. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K. et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111 (6): 1297–9. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095
30. Hargreaves I.R., Mantle D. COVID-19, Coenzyme Q10 and Selenium. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1327: 161–8. DOI: 10.1007/978-3-030-71697-4\_13
31. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri A.S. et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
32. Zhang H.Y., Zhang A.R., Lu Q.B. et al. Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 452. DOI: 10.1186/s12879-021-06167-8
33. Bermano G., Méplan C., Mercer D.K. et al. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
34. Palakshappa J.A., Krall J.T.W., Belfield L.T. et al. Long-Term Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Patient Evaluation. *Crit Care Clin*. 2021; 37 (4): 895–911. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.05.010
35. Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H. et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551: 1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2020.08.011
36. Елистратов Д.Г. Остео-Вит D3 и СЕЛЕНБИО фо вумен в профилактике COVID-19 и постковидных осложнений. *Медицинская сестра*. 2022; 24 (2): 42–8. DOI: 10.29296/25879979-2022-02-10

## References

1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeeva E.I. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Provisional guidelines. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021; 260 p. (in Russ.)
2. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F. et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1181. DOI: 10.3390/nu12041181
3. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1320–42. DOI: 10.1002/jmv.26610
4. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al. Endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020; 39 (6): 1631–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
5. Berger M.M., Herter-Aeberli I., Zimmermann M.B. et al. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 43: 39–48. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.012
6. Fakhrolmabasheri M., Mazaheri-Tehrani S., Kieliszek M. et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res*. 2021: 1–12. DOI: 10.1007/s12011-021-02997-4
7. James P.T., Ali Z., Armitage A.E. et al. The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. *J Nutr*. 2021; 151 (7): 1854–78. DOI: 10.1093/jn/nxab059
8. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R. et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14 (7): 1337–83. DOI: 10.1089/ars.2010.3275
9. Prabhu K.S., Lei X.G. Selenium. *Adv Nutr*. 2016; 7 (2): 415–7. DOI: 10.3945/an.115.010785
10. BourBour F., Mirzaei Dahka S., Gholamalazadeh M. et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Arch Physiol Biochem*. 2020; 9: 1–10. DOI: 10.1080/13813455.2020.1791188

## NOVEL CORONAVIRUS INFECTION: SELENIUM, SELENIUM-CONTAINING DRUGS, PREVENTION OF COMPLICATIONS

Professor D. Dedov, MD

Tver State Medical University

Tver Regional Clinical Cardiology Dispensary

The article presents the literature data on the results of Russian and foreign investigations into the significance of selenium and selenium-containing preparations in the prevention of complications of novel coronavirus infection

**Key words:** novel coronavirus infection, prevention, complication, selenium, selenocystin, SELENBIO for women, selenocysteine, woolly-flowered astragalus.

**For citation:** Dedov D. Novel coronavirus infection: selenium, selenium-containing drugs, prevention of complications. *Vrach*. 2022; 33 (4): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-13>

**Об авторах/About the authors:** Dedov D.V. ORCID: 0000-0002-3922-3207

## Издательский дом «Русский врач» предлагает подписку на журналы

### Врач ([www.vrachjournal.ru](http://www.vrachjournal.ru))



История журнала началась более 100 лет назад. Тогда издание имело подзаголовок: «Еженедельная газета, посвященная всем отраслям медицинской науки, общественной и частной гигиене и вопросам врачебного быта». В 1988 г. по инициативе академика Е.И. Чазова на I Всесоюзном съезде врачей было принято решение о возобновлении издания. В 1990 г. вышел первый номер возрожденного журнала. Подписной индекс по каталогу агентства «Пресса России» – полугодовой индекс — 44461, по каталогу «Подписные издания» – П3011.  
ISSN 0236-3054 eISSN 2587-7305 <https://doi.org/10.29296/25877305>



### Фармация ([www.pharmaciyajournal.ru](http://www.pharmaciyajournal.ru))



Научно-практический журнал для провизоров и фармацевтов издается с 1952 г. Издание освещает результаты научных исследований по всем направлениям современной фармации. На страницах журнала подробно рассматриваются новые технологии, направленные на получение оригинальных препаратов, в том числе с использованием нанотехнологий, вопросы перевода экстенпоральной рецептуры в промышленное производство, результаты фармакоэкономических и фармакологических исследований. Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» — П6658  
ISSN 0367-3014 eISSN 2541-9218 <https://doi.org/10.29296/25419218>



### Молекулярная медицина ([www.molmedjournal.ru](http://www.molmedjournal.ru))



Журнал освещает результаты научных исследований в таких областях, как исследование молекулярных и генетических основ этиологии и патогенеза социально значимых заболеваний с целью разработки новых методов диагностики и способов эффективной терапии заболеваний человека, в том числе на основе технологий ядерной медицины. Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» — П7982  
ISSN 1728-2918 eISSN 2499-9490 <https://doi.org/10.29296/24999490>



### Медицинская сестра ([www.medsestrajournal.ru](http://www.medsestrajournal.ru))



Первый в России журнал для медсестер начал выходить в свет в 1942 г. Журнал предоставляет уникальную информацию об отечественном и зарубежном опыте сестринского дела, знакомит с современными технологиями сестринской практики, информирует о новых направлениях в сестринской науке, образовании, международном сестринском движении. Подписка по каталогу агентства по каталогу агентства «Пресса России» полугодовой индекс — 44463, по каталогу «Подписные издания» – П3281  
ISSN 0025-8342 eISSN 2587-9979 <https://doi.org/10.29296/25879979>



### Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии ([www.bmpcjournal.ru](http://www.bmpcjournal.ru))



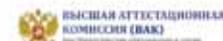
Журнал освещает новое в науках о жизни, включая метаболимику, протеомику, разработки нанобиомедтехнологий живых систем; уделяет внимание разработкам современных биотест-систем, знакомит с достижениями по совершенствованию биообъектов, используемых в качестве средств производства для создания перспективных лекарственных технологий. Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» — П7985  
ISSN 1560-9596 eISSN 2587-7313 <https://doi.org/10.29296/25879979>



### Лабораторные животные для научных исследований ([www.labanimalsjournal.ru](http://www.labanimalsjournal.ru))



Целью журнала является повышение качества экспериментальных исследований путем распространения передовых знаний о лабораторных животных и их использовании в научных целях. Журнал содержит публикации, включающие информацию о лабораторных животных, их благополучии, поведении, анатомии, физиологии и биохимии в норме, при патологии и в эксперименте. Открытый доступ на сайте!  
ISSN 1560-9596 eISSN 2587-7313 <https://doi.org/10.29296/25879979>



# ОСТЕО-ВИТ D<sub>3</sub>

Витамины нового поколения  
для укрепления костной ткани  
с фортификатором витамина D<sub>3</sub>



Безопасная форма  
витамина D<sub>3</sub>,  
снижающая риск  
кальцификации  
сосудов  
и мягких тканей

Патент на изобретение РФ № 2564111,  
СРП № RU.77.99.11.003.R.002811.08.21 от 03.08.2021 г.



Закажи **БЕСПЛАТНО** пробник Остео-Вита D<sub>3</sub>  
по Viber, WhatsApp +7 (902) 354 41 37  
или по эл. почте [pos@osteomed.su](mailto:pos@osteomed.su)



#### Состав:

- ▶ **HDVA органик комплекс (100 мг)** – трутневый гомогенат, адсорбированный по особой технологии, фортификатор витамина D<sub>3</sub>. Способствует нормализации гормонального баланса и обновлению костной ткани, обеспечивая усвоение кальция в костях, а не мягких тканях. Адаптоген и иммуномодулятор.
- ▶ **Витамин D<sub>3</sub> (300 МЕ)** необходим для усвоения кальция и фосфора, отвечающих за прочность и плотность костной ткани. Повышает иммунитет, выработку кателицидинов и дефензинов, подавляющих воспаление.
- ▶ **Витамин B<sub>6</sub> (0,8 мг)** способствует усвоению кальция из пищи, а также принимает участие в обменных процессах. Является регулятором клеточного и гуморального иммунитета.



**ПАРАФАРМ**  
г. Пенза

Телефон горячей линии 8-800-200-58-98

[www.secret-dolgolet.ru](http://www.secret-dolgolet.ru)

[feedback@secret-dolgolet.xyz](mailto:feedback@secret-dolgolet.xyz)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ