

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2021



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа
- Алкоголь и сахарный диабет • Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть • Диабетическая периферическая полинейропатия
- О использовании антиоксидантов в терапии острого сальпингооофорита
- Маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии

### Страничка педиатра

- Специализированные продукты лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями)

### Актуальная тема

- Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у молодых
- Анемия хронических заболеваний • Особенности течения гриппа у неврологических больных • Оперативный анализ эпидемиологической ситуации по дирофиляриозу

### Событие

- Пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19»

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)



### Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

# Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>

## ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия  
Уронефрология

02 Кардиология  
Ангиология  
Гастроэнтерология  
Гепатология

03 Эндокринология  
Гинекология

04 Аллергология  
Ревматология

05 Психоневрология  
Дерматовенерология

06 Педиатрия  
Нутрициология

07 Кардиология  
Ангиология  
Ревматология

08 Гастроэнтерология  
Гепатология

09 Уронефрология  
Педиатрия  
Неонатология

10 Бронхопульмонология  
ЛОР-заболевания  
Психоневрология

11 Дерматовенерология  
Инфекции  
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология  
Эндокринология



## Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: [xpress@osp.ru](mailto:xpress@osp.ru)

# Лечащий Врач

№ 3 март 2021

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Анатолий Анатольевич Стремоухов, д.м.н., профессор

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Елена Ольгертовна Гируцкая, [Lvrach@osp.ru](mailto:Lvrach@osp.ru)

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**  
Марина Чиркова

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ирина Ковалева

**КОРРЕКТОР**  
Наталья Данилова

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА**  
Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: [pract@osp.ru](mailto:pract@osp.ru)<http://www.lvrach.ru>

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ**  
Галина Блохина

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА**  
Денис Самсонов

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**  
ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:  
127254, город Москва,  
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13  
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82  
© 2021 Издательство «Открытые Системы»  
Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии – 1560 5175

ISSN элронной версии – 2687 1181

Дата выхода в свет – 22.03.2021 г.

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:  
Каталог «Подписные издания»,  
официальный каталог Почты России – П1642

## РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), [iana@osp.ru](mailto:iana@osp.ru)Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, [patronova@osp.ru](mailto:patronova@osp.ru)

## МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, [marketing@osp.ru](mailto:marketing@osp.ru)

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная ул, дом № 7а, оф.3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

**Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов  
от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было  
способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только  
с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».



**ОТКРЫТЫЕ  
СИСТЕМЫ**  
Open Systems Publications

Иллюстрации — Adobe Stock.

## ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

## ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

## КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

В этом номере одними из главных тем стали различные аспекты диагностики и лечения сахарного диабета. По статистике, в России этим заболеванием страдает почти 5 миллионов человек. Цифра сама по себе огромная, но в условиях пандемии просто угрожающая, ведь доказано, что коронавирусная инфекция протекает у таких пациентов особенно тяжело. Также не оставили без внимания и новые данные о COVID-19 — в номере полезная информация о клинко-лабораторных показателях и лечебном питании.

С уважением,  
главный редактор  
Елена Ольгертовна Гируцкая



# Лечащий Врач

Март 2021, № 3

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

## Новости

## News

## Эндокринология

## Endocrinology



Достижения, события, факты ..... 5

Achievements, developments, facts ..... 5

Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа:  
за и против/ С. В. Яргин ..... 6

Early start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: pros and cons/  
S. V. Yargin ..... 6

Алкоголь и сахарный диабет: палка о двух концах/ Л. Ю. Моргунов .. 10

Alcohol and diabetes: a double-edged stick/ L. Yu. Morgunov ..... 10

«С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным  
диабетом 1 типа во взрослую сеть/ В. В. Платонов, Ю. Л. Скородок,  
Е. В. Плотникова, Е. М. Патракеева, Т. А. Дубинина. .... 16

«Out of sight, out of mind?», or Transferring adolescents with type 1  
diabetes to an adult network/ V. V. Platonov, Yu. L. Skorodok, E. V. Plotnikova,  
E. M. Patrakeeva, T. A. Dubinina ..... 16

Диабетическая периферическая полинейропатия в практике врача  
первичного звена/ Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов ..... 20

Diabetic peripheral polyneuropathy in the practice of a primary care  
physician/ E. Yu. Komelyagina, M. B. Antsiferov ..... 20

О целесообразности использования антиоксидантов в комплексной  
терапии острого сальпингооофорита/ Т. А. Марзиева, И. Е. Рогожина,  
Т. Н. Глухова. .... 26

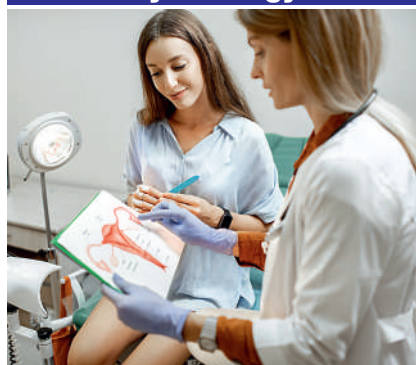
On the advisability of using antioxidants in the treatment of acute  
salpingooophoritis/ T. A. Marziyeva, I. E. Rogozhina, T. N. Glukhova ..... 26

Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне  
менопаузальной гормональной терапии/ А. З. Хашукоева,  
М. В. Бурденко, А. В. Оверко, Т. Е. Рыжова, М. С. Сафоница ..... 29

Management of patients with uterine bleeding during menopausal hormone  
therapy/ A. Z. Khashukoeva, M. V. Burdenko, A. V. Overko, T. E. Ryzhova,  
M. S. Safonina. .... 29

## Гинекология

## Gynecology



**Страничка педиатра**  
**Pediatrician's page**

<b>Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями)/ Н. А. Семенова, Е. А. Шестопалова, Л. В. Лязина, С. И. Куцев . . . . .</b>	<b>35</b>
--	-----------

<b>The use of specialized products of children's dietary medical nutrition for children with organic aciduria (acidemia)/ N. A. Semenova, E. A. Shestopalova, L. V. Lyazina, S. I. Kutsev . . . . .</b>	<b>35</b>
---	-----------

**Актуальная тема**  
**Topical theme**

<b>Ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по диروفилариозу человека в Астраханской области/ Р. С. Аракельян, В. А. Ирдеева, Е. И. Окунская, Х. М. Галимзянов, Т. М. Деева . . . . .</b>	<b>41</b>
---	-----------

<b>Retrospective and operational analysis of the epidemiological situation of human dirofilariasis in the Astrakhan region/ R. S. Arakelyan, V. A. Irdeeva, E. I. Okunskaya, Kh. M. Galimzyanov, T. M. Deeva . . . . .</b>	<b>41</b>
--	-----------

<b>Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста/ А. Х. Нурпейсова, Л. К. Алимова, Ж. Б. Понежева, И. В. Маннанова, К. Н. Попова, А. И. Бикмухаметова, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, А. М. Домкина . . . . .</b>	<b>45</b>
---	-----------

<b>Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people/ A. Kh. Nurpeisova, L. K. Alimova, Zh. B. Ponezheva, I. V. Mannanova, K. N. Popova, A. I. Bismukhametova, D. N. Protsenko, I. N. Tyurin, A. M. Domkina . . . . .</b>	<b>45</b>
--	-----------

<b>Анемия хронических заболеваний/ В. Ю. Павлова, М. А. Смольков . . . . .</b>	<b>51</b>
--	-----------

<b>Anemia of chronic disease/ V. Yu. Pavlova, M. A. Smolkov . . . . .</b>	<b>51</b>
---	-----------

<b>Особенности течения гриппа у некоторых категорий неврологических больных/ Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев . . . . .</b>	<b>56</b>
---	-----------

<b>Features of the course of influenza in some categories of neurological patients/ E. G. Demianovskaya, A. S. Vasiliev . . . . .</b>	<b>56</b>
---	-----------

**Событие**  
**Event**

<b>Пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19»/ Е. О. Гируцкая . . . . .</b>	<b>62</b>
--	-----------

<b>Press conference «Nutritional care in COVID-19»/ E. O. Girutskaya . . . . .</b>	<b>62</b>
--	-----------

**Новости**  
**News**

<b>Новости портала . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>News . . . . .</b>	<b>64</b>

## Редакционный совет / Editorial board

**Н. И. Брико/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin**, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

**И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**М. И. Дубровская/ M. I. Dubrovskaya**, д. м. н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина Педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Н. В. Зильберберг/ N. V. Zilberberg**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

**А. В. Караулов/ A. V. Karaulov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak**, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**И. В. Маев/ I. V. Maev**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

**Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

**Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ, Омск

**Г. А. Новик/ G. A. Novik**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

**В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва

**А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

**Н. Д. Юшук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

## Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)  
О. И. Аполихин/ O. I. Apolikhin (Москва)  
Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)  
В. А. Ахмедов/ V. A. Akhmedov (Омск)  
З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)  
С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)  
Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)  
Т. А. Бокова/ T. A. Bokova (Москва)  
Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)  
Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)  
Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)  
Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)  
Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)  
И. В. Друк/ I. V. Druk (Омск)  
Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)  
И. В. Зорин/ I. V. Zorin (Оренбург)  
С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)  
С. Ю. Калинченко/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)  
Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)  
Е. П. Карпова/ E. P. Karpova (Москва)  
Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)  
Н. Г. Колосова/ N. G. Kolosova (Москва)  
П. В. Колхир/ P. V. Kolkhir (Москва)  
Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)  
М. Л. Кукушкин/ M. L. Kukushkin (Москва)  
Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)  
М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)  
Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)  
А. А. Мамедов/ A. A. Mamedov (Москва)  
Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)  
С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)  
О. Н. Минушкин/ O. N. Minushkin (Москва)  
Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)  
Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)  
А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)  
С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)  
С. И. Овчаренко/ S. I. Ovcharenko (Москва)  
А. Ю. Овчинников/ A. Yu. Ovchinnikov (Москва)  
В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)  
Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)  
В. М. Свиштушкин/ V. M. Svistushkin (Москва)  
А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)  
А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)  
В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)  
В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin (Москва)  
Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)  
Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)  
Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)  
Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)  
Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)  
Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)  
Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)  
М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)  
В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)  
Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)  
П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)  
Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)  
П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

## Искусство жить: новые возможности диагностики и поддержки пациенток с метастатическим раком молочной железы

В арт-пространстве Exposed, Москва, состоялась пресс-конференция, посвященная вопросам диагностики и поддержки пациенток с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный тип рака среди женщин. В России только в 2019 г. было выявлено 73 366 новых случаев рака молочной железы, из них 20 322 случая – это РМЖ III-IV стадии. Рак молочной железы – это комплексное заболевание, прогноз и развитие которого определяет множество факторов. Опухоли у разных пациентов отличаются друг от друга: одни хорошо поддаются терапии, у других развивается устойчивость к лечению. Причину резистентности не всегда удается выявить, но в 40% случаев она известна – это мутация в гене PIK3CA. Своевременное выявление этой мутации позволит врачу оптимизировать лечение, при необходимости добавив препараты, которые специфично блокируют белок PI3K. По мнению Е. Н. Имянитова, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, руководителя референс-центра и заведующего отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», лучше проводить диагностику с определением мутации как можно раньше, для чего в России есть все возможности: «Выявить такую поломку в гене может молекулярно-генетическая диагностика. Чтобы определить эффективный план лечения, проводить диагностику рекомендуется сразу при обнаружении метастазов».

Последние данные клинических исследований, оценивающие эффективность инновационной терапии метастатического рака молочной железы с мутацией в гене PIK3CA, показывают, что клинический показатель «выживаемость без прогрессирования» заболевания для пациенток с таким диагнозом увеличился почти вдвое по сравнению с гормонотерапией. Это значит, что у женщин, живущих с заболеванием, появилась еще одна линия терапии, позволяющая улучшить качество и продолжительность жизни без прогрессирования. Пациентки учатся жить с онкологическим диагнозом как с хроническим заболеванием и нуждаются в психологической поддержке, поскольку борются с болезнью на тяжелой стадии каждый день. Также был анонсирован совместный международный проект группы компаний «Новартис» и творческого объединения «АРТМОССФЕРА» #Артивизм. Цель проекта – включение партисипаторных практик – практик вовлеченного искусства – в процесс лечения РМЖ и борьбы с последствиями болезни для



ментального здоровья женщин. Данная инициатива призвана дать пациенткам с РМЖ положительный импульс для борьбы с болезнью, возродить жизненные силы и желание действовать.

## Пневмококковая инфекция – актуальный фактор риска в период пандемии

В период неблагоприятной эпидемиологической обстановки на передний план выходят вопросы защиты населения от опасных инфекций, способных вызывать тяжелые жизнеугрожающие заболевания и усугублять течение других болезней. Особенно актуальна эта проблема для многочисленных представителей групп риска. Среди возбудителей опасных инфекций, на которые медицинское сообщество обращает пристальное внимание, выделяется в том числе и пневмококк, или *Streptococcus pneumoniae*. Эта бактерия вызывает 27% случаев пневмонии – тяжелого заболевания, на которое приходится около половины смертности от инфекционных болезней в РФ: по данным за 2019 г. во взрослой популяции этот показатель составил 50,4%. Вакцинопрофилактика является мерой, которая может способствовать защите от пневмококковой инфекции. Она включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ по эпидемическим показаниям для детей в возрасте от 2 до 5 лет, ранее не привитых, а также взрослых, относящихся к группам риска, включая лиц старше 60 лет и страдающих хроническими заболеваниями легких. Для профилактики пневмококковой инфекции с 2 месяцев жизни в России рекомендована пневмококковая конъюгированная тринадцативалентная вакцина ПКВ13. Исследования показали, что вакцинация ПКВ13 снижает риск госпитализации по поводу внебольничных пневмоний у взрослых в возрасте 65 лет и старше на 73%. ПКВ13 применяется в за-

щите от пневмококковой инфекции и ее опасных последствий в различных странах на протяжении двадцати лет.

## Компания Olympus в России поддерживает внедрение эндоскопических процедур при колоректальном раке

Компания была выбрана Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии (MHLW) для реализации проекта по развитию российско-японского сотрудничества в области эндоскопии. В рамках данного проекта компания Olympus будет активно продвигать техники проведения эндоскопических и лапароскопических процедур в поддержку 5-летнего плана Правительства Российской Федерации по профилактике онкологических заболеваний, реализация которого началась в 2019 г. Также планируется развитие программ онлайн-обучения по техникам проведения эндоскопических и лапароскопических процедур. В ходе обучения врачи-онкологи из Японии будут делиться опытом с российскими онкологами и специалистами по эндоскопии. Двусторонний проект осуществляется в сотрудничестве с двумя ведущими российскими онкологическими центрами: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, а также с Азиатской ассоциацией медицинского образования (AMETS). Программа по профилактике онкологических заболеваний в рамках национального проекта Правительства Российской Федерации «Здравоохранение», который направлен на реформу системы здравоохранения. Ее цель – обеспечить частоту раннего выявления онкологических заболеваний не менее 63% и частоту 5-летней выживаемости не менее 60%, при уровне смертности не более 17,3%. В настоящее время колоректальный рак – второй по распространенности тип онкологических заболеваний в России.



## Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа: за и против

С. В. Яргин, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО РUDН, Москва, Россия

**Резюме.** Своевременное назначение инсулина позволяет быстро нормализовать уровень гликемии. Показания к ранней инсулинотерапии часто возникают при дефиците инсулина у молодых пациентов с низкой массой тела, у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроагипатических осложнений, при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, другие ткани и органы от повреждения. Вместе с тем существует мнение, что ввиду неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина и появления новых сахароснижающих препаратов инсулинотерапию нужно начинать как можно позже. К нежелательным эффектам относятся риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются комбинации инсулинотерапии с другими сахароснижающими препаратами и ее особенности в пожилом возрасте. Отмечена тенденция увеличения с возрастом целевых уровней гликемии. Очевидно, что подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, противодиабетические препараты, инсулин.

**Для цитирования:** Яргин С. В. Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа: за и против // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 06-09. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.001

## Early start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: pros and cons

S. V. Yargin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** The timely insulin administration can promptly normalize the blood glucose level. Indications for early insulin therapy include severe insulin deficiency often in young patients with low body weight; sarcopenia, cachexia and chronic infections especially in elder patients; early manifestation of microangiopathic complications, insufficient effectiveness of two- or three-component combinations of anti-diabetic drugs, severe symptoms associated with hyperglycemia. Adequate insulin therapy reduces lipotoxicity, protects beta cells, other tissues and organs from damage. At the same time, there is an opinion that, in view of adverse effects of exogenous insulin and appearance of new anti-diabetic drugs, the insulin therapy should be started as late as possible. Adverse effects include the risk of hypoglycemia, weight gain and possibly also cardiovascular complications. Combinations of insulin with other hypoglycemic drugs and special features of insulin therapy in elder patients are discussed. There is a tendency for the target glycemic levels to increase with age. Obviously, the approach must be individual, taking into account age, clinical and laboratory data, comorbidities, preferences and possibilities of patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, glycemic control, anti-diabetic drugs, insulin.

**For citation:** Yargin S. V. Early start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: pros and cons // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 06-09. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.001

**С**воевременное назначение инсулина при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) позволяет быстро нормализовать уровень глюкозы. Даже при значительной гипергликемии адекватная инсулинотерапия (Ит) уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, сосуды, другие ткани и органы от повреждающего действия гипергликемии [1, 2]. Имеются данные в пользу восстановления функции бета-клеток при Ит [3, 4]. Ит замедляет прогрессирование СД 2 типа [2, 5], снижает риск осложнений, улучшает перфузию миокарда [1, 6]. Сообщалось, что ранняя Ит может привести к ремиссии диабета, которая продолжается после отмены Ит [2-4]. Стимуляция секреции инсулина может рано или поздно

привести к снижению функции бета-клеток. Помимо инсулина, действие следующих препаратов не связано со стимуляцией бета-клеток: метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2), тиазолидиндионы, акарбоза. Имеются экспериментальные данные в пользу того, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) способствуют сохранению бета-клеток, их пролиферации или неогенезу, но прямые доказательства клинически значимого эффекта у человека отсутствуют. В то же время длительная стимуляция может вести к дисфункции бета-клеток [7].

Ит обычно рекомендуют, если изменение образа жизни и пероральные сахароснижающие препараты не позволили достичь целевого уровня HbA<sub>1c</sub> [8-12]. Ит назначают в момент

Контактная информация: sjargin@mail.ru



постановки диагноза СД 2 типа при тяжелой гипергликемии со значительным дефицитом инсулина (кетоз, снижение массы тела) и выраженной симптоматикой [2]. Показания к ранней Ит возникают при дефиците инсулина (часто у молодых пациентов с низкой массой тела); у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при тяжелом аутоиммунном СД, ранней манифестации микроangiопатических осложнений, при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией (слабость, инфекции, кожные заболевания, эректильная дисфункция, никтурия). Концепция ранней Ит с целью защиты бета-клеток и достижения ремиссии набирает популярность [1, 2]. В то же время существует точка зрения, что ввиду появления новых сахароснижающих препаратов и неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина Ит нужно начинать как можно позже [13].

При Ит, особенно у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, повышен риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу [7]. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной Ит. Увеличение веса более значительно при использовании смесей («премиксов») инсулинов пролонгированного и короткого действия [2]. При Ит отмечена корреляция сахароснижающего эффекта с увеличением массы тела [14]. В исследовании, сравнивавшем Ит и иДПП-4 как варианты терапии второй линии, Ит была ассоциирована с увеличением массы тела, общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском тяжелой гипогликемии [15]. В свою очередь тяжелая гипогликемия ассоциирована с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE), аритмией и другими осложнениями [2]. Наконец, Ит сопряжена с рядом неудобств и трудностей, особенно для пожилых пациентов. Надежды на будущее связаны с внедрением сенсорных дозаторов с системой регулирования гликемии. Дозаторы (инсулиновые помпы) — актуальная тема [16], которая выходит за рамки настоящего обзора.

## Комбинации инсулинотерапии с метформином, АР ГПП-1 и иНГЛТ2

Базальный инсулин часто добавляют к пероральным сахароснижающим препаратам. При отсутствии противопоказаний прием метформина можно продолжать вместе с Ит. Считается рациональным добавление Ит к комбинации «АР ГПП-1 + метформин» ввиду комплементарности эффектов [2]. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейское общество кардиологов (ESC) недавно расширили показания к использованию АР ГПП-1 и иНГЛТ2 [7, 9]. Согласно систематическому обзору [17], комбинация «Ит + АР ГПП-1» эффективна и безопасна. К ее преимуществам относят относительно низкий риск гипогликемии, малые дозы инсулина и высокую комплаентность. Эффективность гликемического контроля с помощью комбинации «базальный инсулин + АР ГПП-1» приблизительно соответствовала таковой базального + прандиального инсулина, однако первая комбинация снижает массу тела. Согласно обзору и метаанализу, комбинация «базальный инсулин + АР ГПП-1» имеет преимущество также в отношении риска гипогликемических состояний [18].

Ввиду тенденции к росту  $HbA_{1c}$  при СД 2 типа важно своевременно добавить Ит с целью защиты бета-клеток от липо- и глюкозотоксичности, а также для анаболического воздействия на мускулатуру. В частности, с этой целью применяются комбинации «инсулин + АР ГПП-1»: «инсулин гларгин + ликсисенатид» или «деглюдек + лираглутид». В сопоставлении с отдельными компонентами эти комбинации характеризовались сравнимой или более высокой эффективностью, комплаентностью и безопасностью, если не считать некоторого увеличения массы тела [19]. Как уже отмечалось, инсулин дает возможность гибкого и эффективного контроля гликемии. Ит и иНГЛТ2 комплементарны; сообщалось, что иНГЛТ2 повышают чувствительность тканей к инсулину. Согласно метаанализу эта комбинация эффективно снижает  $HbA_{1c}$  и массу тела [20].

## Интенсивный гликемический контроль и профилактика осложнений

Сердечно-сосудистая патология в значительной мере определяет прогноз СД 2 типа. Исследование UGDP сравнивало сердечно-сосудистые конечные точки при Ит с диетой + плацебо. В исследовании продолжительностью 13 лет участвовали 600 пациентов. Различий в заболеваемости инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности между группами не выявлено [21]. В исследовании DIGAMI Ит снижала смертность больных с СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда. В исследовании DIGAMI-2 было уточнено, что при одинаковом уровне гликемического контроля инсулин не имеет преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами. В то же время выявлена связь уровней глюкозы и  $HbA_{1c}$  со смертностью больных СД 2 типа после инфаркта миокарда [22].

Исследование ORIGIN продолжительностью 6,2 года задействовало 12 537 пациентов (12% с предиабетом, 88% — с недавно диагностированным СД 2 типа). Опытная группа получала инсулин гларгин, контрольная группа — стандартную терапию. Между группами не найдено различий по общей смертности и сердечно-сосудистым конечным точкам (исходам — outcomes). Среди пациентов с предиабетом в группе Ит была снижена частота перехода в манифестный диабет. В то же время в группе Ит отмечено повышение массы тела пациентов и учащение эпизодов тяжелой гипергликемии (5,7% против 1,8%), которая, в свою очередь, ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений (MACE, смерть при явлениях аритмии) [23]. Согласно более позднему анализу данных ORIGIN, риск сердечно-сосудистых конечных точек в группе Ит оказался ниже, чем при стандартной терапии [24]. В исследовании UKPDS продолжительностью 10 лет [25] интенсивный гликемический контроль (ИГК) посредством Ит сопровождался снижением  $HbA_{1c}$  и увеличением массы тела. ИГК снижал риск инфаркта миокарда к концу исследования на 21% при отсутствии статистически достоверного влияния на связанную с диабетом и общую смертность. Однако ретроспективный анализ когорты UKPDS показал эффективность ИГК в отношении смертности от всех причин [26]. Исследование выявило также протективный эффект ИГК против микроangiопатических осложнений [25, 26].

Недавние исследования ACCORD, ADVANCE и VADT не выявили статистически достоверного снижения смертности и риска макроangiопатических осложнений СД 2 типа под действием ИГК, а в исследовании ACCORD в тех же условиях ИГК отмечено статистически достоверное повышение

сердечно-сосудистой и общей смертности [7]. Как отмечалось выше, снижение смертности под действием ИГК зафиксировано в более раннем исследовании UKPDS. Однако ADVANCE, ACCORD и VADT включали больных в среднем старшего возраста, с большей длительностью СД 2 типа; по-видимому, их контингент лучше соответствовал генеральной совокупности больных СД 2 типа. Результаты трех более поздних исследований актуальнее в связи с использованием современной терапии. Что касается микроангиопатических осложнений, то в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT отмечено замедленное прогрессирование альбуминурии в условиях ИГК (в ACCORD статистическая достоверность исчезла под конец исследования). ИГК снижал частоту нефропатии в ADVANCE, но не влиял на заболеваемость диабетической ретинопатией. Согласно ретроспективному анализу данных ADVANCE, в группе ИГК отмечено снижение частоты хронической почечной патологии (но не смертности от нее). Однако ввиду малого числа случаев выраженной нефропатии к этим данным предлагалось относиться с осторожностью; различия могли быть связаны с относительно низким артериальным давлением в группе ИГК. В исследовании ACCORD имелись достоверные различия между группами ИГК и стандартного гликемического контроля по частоте ампутаций, периферической нейропатии, снижению остроты зрения и операций по поводу катаракты. Напомним, однако, что смертность в ACCORD была выше в группе ИГК [7].

Известно, что ИГК сопровождается повышенным риском гипогликемии и другими побочными эффектами, снижением качества жизни многих больных и значительными затратами. Имеется обоснованное мнение, что риски ИГК могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения возраста и длительности СД 2 типа. ИГК может быть показан относительно молодым больным СД 2 типа, однако пациентам старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы [27, 28]. Очевидно, что подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

## Инсулиноterapia в пожилом возрасте

Средний возраст пациентов СД 2 типа в последнее время увеличивается; вместе с возрастом нарастают риски осложнений, в том числе связанные с гипогликемией. Предложены рекомендации по менеджменту СД 2 типа в пожилом возрасте [8, 29]. В отношении Ит представляет интерес следующее. Ит начинают при недостижимости целевых уровней с помощью двух- или трехкомпонентных схем. Добавление инсулина гларгин к пероральной терапии улучшает гликемический контроль и снижает риск гипогликемии в сравнении с усиленной неинсулиновой терапией («метформин + глибенкламид» или др.) [30]. Инсулины гларгин и детемир примерно одинаково эффективны у молодых и пожилых пациентов, их применение сопровождается низкой частотой гипогликемии [29]. Известно, что тяжелая гипогликемия у лиц пожилого возраста сопряжена с риском церебральных и сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии атеросклероза.

Общая ослабленность (frailty) и саркопения нередки в пожилом возрасте. Саркопения ассоциирована с инсулинорезистентностью, низкой физической активностью и психосоциальными проблемами. Саркопения может наблюдаться при кахексии или сочетаться с ожирением. Инсулин

обладает анаболическим действием и усиливает синтез белков, соответственно, Ит применялась при кахексии. Иногда приходится балансировать между рисками, связанными с гипогликемией и недостатком инсулина. Отметим, что многие пациенты пожилого возраста по сравнению с молодыми получают меньше пользы от метформина, а также от иНГЛТ2 и АР ГПП-1, которые снижают массу тела [2, 29]. Сообщалось, что лишний вес с индексом массы тела  $\leq 31$ –34 кг/м<sup>2</sup> при СД 2 типа не сопровождается увеличением смертности [31]. По-видимому, у пожилых пациентов снижение массы тела с помощью лекарственных средств не увеличивает ожидаемую продолжительность жизни [2]. Особое значение в пожилом возрасте имеют артериальная гипертензия и дислипидемия.

Ит в пожилом возрасте требует индивидуализации. Как правило, у пожилых предпочтительны относительно простые схемы Ит, в особенности при коморбидности и ослабленности организма. Целевые уровни HbA<sub>1c</sub> и глюкозы должны определяться с учетом возраста, показателей физического и психического здоровья, сопутствующих заболеваний и социально-экономических условий. Отмечается тенденция увеличения с возрастом целевых уровней вплоть до рекомендаций гликемического контроля только при наличии связанных с гипергликемией симптомов [11].

## Заключение

Своевременное начало Ит при СД 2 типа дает возможность эффективного гликемического контроля, уменьшения липо- и глюкозотоксичности, а также защиты бета-клеток. По-видимому, стимулирующие секрецию инсулина препараты рано или поздно способствуют истощению бета-клеток. Помимо инсулина действие следующих лекарственных средств не связано со стимуляцией бета-клеток: метформин, иНГЛТ-2, тиазолидиндионы, акарбоза.

Выделяют следующие группы показаний к ранней Ит при СД 2 типа:

- 1) при постановке диагноза диабета с тяжелой гипергликемией, значительным дефицитом инсулина и выраженной симптоматикой;
- 2) в комбинации с другими сахароснижающими препаратами при невозможности поддержания целевого уровня HbA<sub>1c</sub>, при выявлении у пациента связанных с диабетом осложнений, хронических инфекций, саркопении или другой сопутствующей патологии, на которую можно воздействовать с помощью инсулина;
- 3) острые заболевания, тяжелые инфекции, необходимость хирургической операции.

К нежелательным эффектам Ит относятся гипогликемия и увеличение массы тела. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. По мере увеличения возраста связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемую пользу. ИГК имеет смысл у относительно молодых больных СД 2 типа, однако пациентам старшего возраста с латентной или явной сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы. Очевидно, подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

# Литература/References

1. Owens D. R. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15 (9): 776-785.
2. Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Timely insulin therapy in type 2 diabetes within the framework of individualised treatment: 2020 update // *Diabetes Ther.* 2020; 11 (8): 1645-1666.
3. Li Y., Xu W., Liao Z. et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function // *Diabetes Care.* 2004; 27 (11): 2597-2602.
4. Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // *Lancet.* 2008; 371 (9626): 1753-1760.
5. Pistrosch F., Kohler C., Schaper F. et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* 2013; 50 (4): 587-595.
6. Meneghini L. F. Early insulin treatment in type 2 diabetes: what are the pros? // *Diabetes Care.* 2009; 32 (Suppl 2): S266-S269.
7. Яргин С. В. Некоторые аспекты лекарственной терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц с избыточной массой тела // *Международ. эндокринол. журнал.* 2019; 15 (5): 410-418.  
[Yargin S. V. Nekotoryye aspekty lekarstvennoy terapii sakharnogo diabeta 2-go tipa u lits s izbytochnoy massoy tela [Some aspects of drug therapy for type 2 diabetes mellitus in overweight individuals] *Mezhdunar. endokrinol. zhurnal.* 2019; 15 (5): 410-418.]
8. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2018; 41 (12): 2669-2701.
9. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur Heart J.* 2020; 41 (2): 255-323.
10. Buse J. B., Wexler D. J., Tsapas A. et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2020; 63 (2): 221-228.
11. Riddle M. C., Gerstein H. C., Holman R. R. et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks // *Diabetes Care.* 2018; 41 (6): 1121-1124.
12. Дедов И. И., Шестакова М. В. Клинические рекомендации оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2015.  
[Dedov I. I., Shestakova M. V. Klinicheskiye rekomendatsii optimizatsiya i intensifikatsiya insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa. [Clinical guidelines optimization and intensification of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus.] M.: Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, 2015.]
13. Jacob S. Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes – so spät wie möglich! // *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141 (8): 579-580.
14. Yki-Järvinen H., Kauppila M., Kujansuu E. et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med.* 1992; 327 (20): 1426-1433.
15. Nystrom T., Bodegard J., Nathanson D. et al. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 123: 199-208.
16. Древалъ А. В. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии. М.: Гэотар-Медиа, 2020.  
[Dreval' A. V. Pomповaya insulinoterapiya i nepreryvnoye monitorirovaniye glikemii. [Insulin pump therapy and continuous glycemic monitoring.] M.: Geotar-Media, 2020.]
17. Cimmaruta D., Maiorino M. I., Scavone C. et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (sup. 2): 77-83.
18. Eng C., Kramer C. K., Zinman B., Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2014; 384 (9961): 2228-2234.
19. Wysham C. H., Campos C., Kruger D. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (iDegLira) and insulin glargine U100/lixisenatide (iGlarLixi), two novel co-formulations of a basal insulin and a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in patients with diabetes not adequately controlled on oral antidiabetic medications // *Clin Diabetes.* 2018; 36 (2): 149-159.
20. Tang H., Cui W., Li D. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (1): 142-147.
21. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann Intern Med.* 1996; 124 (1 Pt 2): 104-109.
22. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur Heart J.* 2005; 26 (7): 650-661.
23. Origin Trial Investigators. Gerstein H. C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N Engl J Med.* 2012; 367 (4): 319-328.
24. Origin Trial Investigators; Mellbin L. G., Ryden L. et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial // *Eur Heart J.* 2013; 34 (40): 3137-3144.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* 1998; 352 (9131): 837-853.
26. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 359 (15): 1577-1589.
27. Друк И. В., Нечаева Г. И. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов. М.: МИА, 2017.  
[Druk I. V., Nechayeva G. I. Sakharnyy diabete 2-go tipa dlya kardiologov. [Diabetes mellitus type 2 for cardiologists.] M.: MIA, 2017.]
28. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
29. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly G. S., Knip A. et al. Diabetes in Older People // *Can J Diabetes.* 2018; 42 Suppl 1: S283-S295.
30. Papa G., Fedele V., Chiavetta A. et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: Open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs // *Acta Diabetol.* 2008; 45: 53-59.
31. Kwon Y., Kim H. J., Park S. et al. Body mass index-related mortality in patients with type 2 diabetes and heterogeneity in obesity paradox studies: a dose-response meta-analysis // *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168247.



## Алкоголь и сахарный диабет: палка о двух концах

Л. Ю. Моргунов, доктор медицинских наук, профессор  
ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Резюме.** В данной работе изучены и обобщены исследования, посвященные эпидемиологии, риску развития сахарного диабета и влиянию на сердечно-сосудистую систему пациентов с диабетом и разным уровнем потребления алкоголя. Продemonстрированы высокие затраты на лечение злоупотребляющих алкогольными напитками. Описано влияние этанола на метаболизм глюкозы и механизмы, вызывающие гипергликемию и гипогликемию, роль грелина и лептина у употребляющих алкоголь пациентов с сахарным диабетом. Уделено внимание вопросам гипокоагуляции и системного воспаления у диабетиков, употребляющих этанол. Отдельно показано влияние алкоголя на пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Описано влияние алкоголя на развитие атеросклероза, а также поздних осложнений сахарного диабета, таких как диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Продemonстрировано влияние предпочтений алкогольных напитков на риски развития сахарного диабета. Подчеркнута низкая приверженность к самоконтролю у употребляющих этанол пациентов с сахарным диабетом. Показано, что употребление небольшого или среднего количества алкоголя снижает заболеваемость сахарным диабетом в большинстве исследований, в то время как сильно пьющие пациенты подвергаются повышенному риску развития этого заболевания. У людей с сахарным диабетом употребление алкоголя от легкого до умеренного снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Тип алкогольного напитка, пол и, вероятно, индекс массы тела — факторы, влияющие на эти результаты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, алкоголь, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

**Для цитирования:** Моргунов Л. Ю. Алкоголь и сахарный диабет: палка о двух концах // *Лечащий Врач*. 2021; 3 (24): 10-15. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.002

## Alcohol and diabetes: a double-edged stick

L. Yu. Morgunov  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** This article examines and summarizes studies on the epidemiology, risk of developing diabetes, and the influence on the cardiovascular system of patients with diabetes and different levels of alcohol consumption. High costs for the treatment of alcohol abusers have been demonstrated. The article describes the effect of ethanol on glucose metabolism and the mechanisms that cause hyperglycemia and hypoglycemia, the role of ghrelin and leptin in alcohol-consuming patients with diabetes mellitus. Attention is paid to the issues of hypocoagulation and systemic inflammation in diabetics who use ethanol. The effect of alcohol on patients with type 1 diabetes mellitus is shown separately. The influence of alcohol on the development of atherosclerosis, as well as late complications of diabetes mellitus, such as diabetic angiopathy of the lower extremities, is described. The influence of alcoholic beverage preferences on the risk of developing diabetes mellitus has been demonstrated. Low adherence to self-control in ethanol-consuming patients with diabetes mellitus is emphasized. Drinking small or medium amounts of alcohol has been shown to reduce the incidence of diabetes in most studies, while heavy drinkers are at an increased risk of developing the disease. In people with diabetes, light to moderate alcohol consumption reduces the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. The type of alcoholic drink, gender, and probably body mass index are factors that influence these results.

**Keywords:** diabetes mellitus, alcohol, risk of cardiovascular disease.

**For citation:** Morgunov L. Yu. Alcohol and diabetes: a double-edged stick // *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 10-15. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.002

**Н**еинфекционные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), в последние десятилетия распространяются быстрыми темпами, а употребление алкоголя этими пациентами является одним из основных факторов риска, усугубляющих как экономическое, так и эпидемиологическое бремя. Так, косвенные затраты на лечение злоупотребляющих алкоголем колеблются от 0,19% (Португалия) до 1,6% (Эстония) ВВП [1]. По мере роста распространенности СД и эволюции моделей употребления этанола населением клиницистам придется все чаще сталкиваться с пациентами с СД, чье пристрастие к алкоголю оказывает различное влияние на состояние их здоровья [2].

У 8% процентов населения США диагностирован СД, а чрезмерное употребление спиртного вызывает проблемы со здоровьем более чем у 50% взрослого населения. При сочетании злоупотребления алкоголем и СД последствия могут быть непредсказуемыми и наносить так называемый «двойной удар», так как оба состояния обуславливают аналогичные патологические эффекты, в частности негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, дисфункцию печени и почек, а также поражение сетчатки и неврологические нарушения [3].

Влияние алкоголя является дозозависимым — легкое или умеренное его употребление, как правило, снижает риски СД, в то время как чрезмерное повышает их. Кроме того, на эти риски оказывают воздействие частота употребления алкоголя, генетическая предрасположенность, курение, питание и гормональный статус. Определяющим фактором в большинстве

случаев являются объем этанола и типы напитков [4]. Регулярное употребление небольших доз алкоголя ( $\leq 1$  порции алкоголя в день для женщин и 1-2 порции для мужчин) ассоциировано с более низким риском смертности от всех причин, ИБС, СД 2 типа, сердечной недостаточности и инсульта. Напротив, чрезмерное употребление ( $> 4$  порций в день) коррелирует с повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уступая лишь курению и ожирению, и является причиной обратимой артериальной гипертензии (АГ), ишемической дилатационной кардиомиопатии, фибрилляции предсердий и инсульта. У мужчин в возрасте от 15 до 59 лет злоупотребление алкоголем может приводить к преждевременной смерти; тем не менее большинство исследований являются наблюдательными, и причинно-следственная связь не всегда доказана [5].

Алкоголь влияет на метаболизм глюкозы несколькими путями, подавляя как глюконеогенез, так и гликогенолиз, и его употребление может спровоцировать гипогликемию, особенно в случаях истощения запасов гликогена или приема препаратов сульфонилмочевины. Алкоголь, потребляемый с закуской, может первоначально привести к более высокому уровню гликемии у пациентов с СД 2 типа. Помимо воздействия на липидный обмен, гемостатический баланс и артериальное давление (АД), алкоголь может улучшить чувствительность к инсулину, что является причиной более низкой частоты СД 2 типа при умеренном его употреблении, однако чрезмерная тяга может не только вызвать потерю метаболического контроля, но и свести на нет благоприятное воздействие этанола на сердечно-сосудистую систему [6].

Хотя умеренное употребление алкоголя снижает риск СД и ССЗ, систематические ошибки отбора в исследованиях могут способствовать формированию слишком оптимистичного взгляда на проблему, демонстрируя, в частности, что умеренное количество спиртного увеличивает продолжительность жизни [7]. Систематизированные метаанализы и обсервационные исследования, выполненные после 1990 г. и включающие не менее 1000 участников, продемонстрировали J-образную связь между употреблением алкоголя и заболеваемостью СД 2 типа. В большинстве исследований длительное употребление алкоголя ассоциировалось с улучшением гликемического контроля и снижало частоту развития СД 2 типа, однако чрезмерное увеличивало заболеваемость [8].

На хроническое употребление алкоголя могут оказывать влияние уровни грелина и лептина, которые определяют пищевое поведение, обладая аналогичным механизмом возбуждения аппетита. Грелин и лептин также рассматриваются как возможные регуляторы метаболизма глюкозы и инсулина, следовательно, существует вероятность их вмешательства в патофизиологию СД 2 типа у злоупотребляющих алкоголем. А. Ju и соавт. (2011) проводили тест на толерантность к глюкозе у пациентов с алкогольной зависимостью, при этом не выявлялось различий в уровнях грелина, но концентрация лептина значительно разнилась между группами без нарушений углеводного обмена и СД 2 типа — повышенный уровень лептина положительно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ), уровнями инсулина и инсулинорезистентности ( $p < 0,05$ ). Таким образом, хроническое употребление этанола способно вызвать резистентность к лептину, а повышенный его уровень может быть одной из составляющих инсулинорезистентности у злоупотребляющих алкоголем [9].

Известно, что алкоголь препятствует свертыванию крови, а у пациентов с СД отмечается склонность к гиперкоагуляции. Целью проведенного М. Magumo и соавт. (2019) исследования

было выявление взаимосвязи между потреблением алкоголя и уровнем D-димера у 269 пациентов с СД после поправки на возраст, пол, ИМТ, уровень HbA<sub>1c</sub>, анамнез курения и антикоагулянтную терапию. Уровни D-димера (отношение рисков (ОР) (0,46 [0,21-0,98] и 1,24 [0,41-3,73]) оказались ниже у регулярно выпивающих и выше у трезвенников, что говорит о подавлении гиперкоагуляции алкоголем у пациентов с СД [10].

СД 2 типа характеризуется периферической инсулинорезистентностью и гипоэргическим системным воспалением. Алкоголь может воздействовать на ключевые ферменты, участвующие в синтезе медиаторов воспаления. А. Varden и соавт. (2018) изучили влияние на них алкоголя (красного вина) у мужчин и женщин с СД 2 типа в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнив исходные уровни медиаторов воспаления с таковыми у здоровых добровольцев. 24 пациента с СД 2 типа были рандомизированы на употребляющих 300 мл красного вина (31 г абсолютного алкоголя) в день мужчин и 230 мл вина (24 г абсолютного алкоголя) женщин или эквивалентные объемы безалкогольных напитков в течение 4 недель. В конце каждого периода измеряли уровни 18-гидроксизиклопентаеновой кислоты, резольвинов E-серии (RvE1-RvE3), 17-гидроксидокозагексаеновой кислоты и резольвинов D-серии (RvD1, 17R-RvD1, RvD2, RvD2, RvD2), 14-гидроксидокозагексаеновой кислоты и марезина-1. Красное вино не повлияло ни на один из параметров, хотя исходные их уровни у пациентов с СД 2 типа оказались выше по сравнению со здоровыми лицами и остались таковыми после поправки на возраст и пол, что может расцениваться как гомеостатическая реакция противодействия воспалению [11].

Несмотря на то, что умеренное употребление алкоголя обычно связано со снижением риска СД 2 типа, постулат остается спорным из-за противоречивых результатов исследований. D. Lee и соавт. (2017 г.) разделили участников 12-летнего корейского исследования на четыре группы (непьющие, употребляющие  $< 5$ ,  $\geq 5$ ,  $< 30$ ,  $\geq 30$  г этанола в сутки). Потребление алкоголя  $\geq 30$  г/день увеличивало риск развития диабета (ОР 1,42; 95% ДИ, 1,10-1,85), но потребление этанола  $\geq 5$  и  $< 30$  г/день не влияло на его возникновение. Злоупотребление алкоголем увеличивало риск развития СД (ОР = 1,32, 1,01-1,73), но легкое и умеренное его потребление коррелировало со снижением (ОР 0,66; 0,50-0,87 и ОР 0,74; 0,57-0,95 соответственно) [12].

Системный поиск данных, в которых сообщалось о временной связи между употреблением алкоголя и риском СД 2 типа, показал, что критериям отбора соответствовали 38 исследований с суммарным количеством 1 902 605 участников, включающих 125 926 лиц с СД 2 типа. Снижение риска СД 2 типа наблюдалось при потреблении алкоголя, не превышающем 63 г/день; выше этого порога риски возрастали. Пиковое снижение риска (на 18%) наблюдалось при приеме этанола в дозе 10-14 г/день, однако стратификация имеющихся данных показала, что снижение риска может быть специфичным лишь для женщин или лиц любого пола, проживающих в Азиатском регионе [13].

Для оценки взаимосвязи между потреблением алкоголя и риском СД 2 типа L. Korpes и соавт. (2005) провели анализ 15 проспективных когортных исследований, охватывающих 11 959 случаев СД 2 типа из 369 862 участников; средний период наблюдения — 12 лет. По сравнению с воздерживающимся от приема алкоголя ОР пациентов с СД 2 типа, употреблявших  $\leq 6$  г алкоголя в день, составил 0,87 (95% ДИ 0,79-0,95). Для диапазонов 6-12, 12-24 и 24-48 г этанола в день ОР составили 0,70 (0,61-0,79), 0,69 (0,58-0,81) и 0,72 (0,62-0,84) соответственно. Риск СД 2 типа у лиц, злоупотребляющих алкоголем

( $\geq 48$  г/день), оказался равным таковому у трезвенников (1,04 [0,84–1,29]). Незначительные тенденции к снижению ОР, связанного с умеренным потреблением алкоголя, наблюдались у женщин. Данные этих наблюдательных исследований предполагают снижение риска СД 2 типа примерно на 30% у умеренно пьющих, в то время как у употреблявших более 48 г алкоголя в день редукции не наблюдалось [14].

Задачей проведенного Х. Не и соавт. (2019) исследования была оценка предполагаемой связи между 9-летней динамикой потребления алкоголя и риском развития СД. Проспективный анализ проводился у 12 042 лиц без СД (55% женщин, средний возраст 54 года); в течение периода наблюдения было выявлено 3795 случаев диабета. У женщин потребление 8–14 доз алкоголя в неделю ассоциировалось с более низким риском СД (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58, 0,96) по сравнению с выпивающими  $\leq 1$  алкогольного напитка. У мужчин потребление 8–14 доз в неделю коррелировало с пограничным снижением риска СД (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70, 1,00), а  $> 14$  напитков в неделю – с меньшим риском его развития (ОР 0,81, 95% ДИ 0,67, 0,97) ( $p < 0,01$ ). Для обоих полов наблюдалась тенденция к снижению риска СД по мере увеличения потребления алкоголя. У женщин обратная связь наблюдалась только среди пациенток с избыточным весом и ожирением, у мужчин она была более выражена лишь у субъектов с ожирением ( $p = 0,042$  для женщин,  $p < 0,001$  для мужчин). Статус употребления алкоголя за 9-летний период существенно не изменился. Для мужчин, выпивающих  $\geq 7$  порций алкоголя в неделю, снижение его потребления ассоциировалось с более высоким риском СД (ОР повысилось на 1,12, 95% ДИ 1,02, 1,23) [15].

В целях изучения связи между употреблением алкоголя и последующим риском СД 2 типа с использованием метааналитического подхода «доза/реакция» Х. Ли и соавт. (2016) провели поиск в базах данных PubMed, Embase и Кокрановской библиотеки, включающих проспективные наблюдательные исследования, проведенные до 2015 г., где сообщалось о 95% ДИ. Анализы основывались на данных 706 716 человек (275 711 мужчин и 431 005 женщин) из 26 исследований с 31 621 зарегистрированным случаем СД 2 типа. Обнаружилась нелинейная связь между употреблением алкоголя и риском развития данного заболевания во всех когортах (все  $p < 0,001$ ). У лиц, употреблявших этанол в незначительных и умеренных количествах (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73, 0,95;  $p = 0,005$ ; и 0,74; 95% ДИ 0,67, 0,82;  $p < 0,001$  соответственно), отмечался более низкий риск СД 2 типа, однако чрезмерное употребление этанола практически не оказывало на него влияния [16].

Для выяснения взаимосвязи между потреблением алкоголя и СД 2 типа был проведен анализ 20 когортных исследований с поправкой на эффект «бросившего пить». По сравнению с трезвенниками ОР развития СД 2 типа у мужчин оказалось наименее низким при потреблении 22 г алкоголя в день (0,87 [95% ДИ 0,76–1,00]) и становилось высоким при превышении 60 г в сутки (ОР 1,01; ДИ 0,71–1,44). У женщин потребление 24 г алкоголя в день обуславливало наименьшее ОР (0,60; ДИ 0,52–0,69) и становилось опасным при употреблении 50 г (1,02 [0,83–1,26]). Проведенный анализ подтвердил, что умеренное потребление алкоголя снижает риск СД 2 типа без гендерных различий [17].

Связь возраста с дебютом и длительностью употребления алкоголя у пациентов с СД 2 типа до конца не изучена. Проведенное в Китае проспективное когортное исследование включало 512 и 712 лиц в возрасте 30–79 лет. Возраст начала употребления алкоголя 18,1–29,0 лет, 29,1–39,0 лет и  $> 39,0$  лет ассоциировался с 22% (95% ДИ 14,30), 25% (95% ДИ 17,33) и 32% (95% ДИ 24,39) снижением риска развития СД 2 типа по срав-

нению с трезвенниками того же возраста. Стаж употребления алкоголя  $< 10,1$ , 10,1–20,0 и 20,1–30,0 лет соотносился с более низким риском СД 2 типа по сравнению с непьющими. Среди лиц, принимающих алкоголь еженедельно, возраст начала его употребления  $< 18,1$  года и продолжительность  $> 30,0$  лет коррелировали с 18% (95% ДИ 4,33) и 20% (95% ДИ 3,40) риском СД 2 типа по сравнению с возрастом дебюта употребления этанола 18,1–29,0 лет и стажем  $< 10,1$  года соответственно [18].

Описанные метаанализы не рассматривали взаимосвязи между конкретными видами алкогольных напитков и заболеваемостью СД 2 типа. В базах данных PubMed, Embase и Кокрановской библиотеки был проведен поиск проспективных когортных исследований с 1966 по 2016 гг.; в метаанализ было включено 13 проспективных исследований с суммарным числом участников 397 296 и 20 641 пациентом с СД 2 типа. По сравнению с трезвенниками умеренное употребление вина ассоциировалось со значительным снижением риска СД 2 типа с совокупным ОР 0,85, тогда как потребление пива или крепких спиртных напитков привело к небольшому его снижению (ОР 0,96 и 0,95 соответственно). Максимальное снижение риска наблюдалось при употреблении 20–30 г вина или пива или 7–15 г крепких спиртных напитков в день (на 20,9 и 5% соответственно) [19].

Для изучения связи между предпочтением алкогольных напитков и заболеваемостью СД 2 типа анализировались 10 европейских когортных исследований, включающих данные 62 458 участников. Предпочтение определялось, когда  $\geq 70\%$  от общего объема потребляемого алкоголя составляло пиво, вино или крепкие спиртные напитки. Предпочтение любого спиртного напитка не ассоциировалось с риском развития СД по сравнению с отсутствием предпочтений. Объединенные ОР составили 1,06 (95% ДИ 0,93, 1,20) для пива, 0,99 (95% ДИ 0,88, 1,11) для вина и 1,19 (95% ДИ 0,97, 1,46) для крепких спиртных напитков. Абсолютное потребление вина, скорректированное на общее количество алкоголя, коррелировало с более низким риском СД (ОР 0,96 (95% ДИ 0,93, 0,99)). Этот метаанализ показал, что предпочтение пива, вина и крепких спиртных напитков аналогично соотносится с заболеваемостью СД по сравнению с отсутствием конкретных предпочтений [20].

Для оценки влияния определенных алкогольных напитков на риск развития нарушений углеводного обмена у шведских пациентов М. Cullmann и соавт. (2012 г.) провели исследование, в котором приняли участие субъекты в возрасте от 35 до 56 лет с исходной нормальной толерантностью к глюкозе (2070 мужчин и 3058 женщин) или нарушенной (НТГ) (70 мужчин и 41 женщина); период наблюдения составил 8–10 лет. Запойное пьянство увеличивало риск НТГ и СД 2 типа у мужчин (ОР 1,42, 95% ДИ 1,00–2,03 и 1,67, 95% ДИ 1,11–2,50 соответственно), в то время как умеренное потребление этанола снижало его у женщин (ОР 0,41, 95% ДИ 0,22–0,79). У мужчин оказался более высокий риск НТГ при избыточном потреблении пива (ОР 1,84, 95% ДИ 1,13–3,01), а СД 2 типа – при распитии крепких спиртных напитков (ОР 2,03, 95% ДИ 1,27–3,24). У женщин снижался риск НТГ при избыточном потреблении вина (ОР 0,66, 95% ДИ 0,43–0,99) и СД 2 типа – при умеренном потреблении вина и крепких спиртных напитков (ОР 0,46, 95% ДИ 0,24–0,88 и ОР 0,55, 95% ДИ 0,31–0,97 соответственно), тогда как неумеренный прием крепких спиртных напитков увеличивал риск НТГ (ОР 2,41, 95% ДИ 1,47–3,96). Таким образом, неумеренное употребление алкоголя увеличивает риск нарушений углеводного обмена у мужчин; у женщин же ассоциации более сложные: снижение риска при низком или умеренном потреблении и повышенный – при избыточном потреблении алкоголя [21].



У здоровых лиц острое потребление этанола приводит к увеличению инсулинорезистентности. Экспериментальные исследования показали, что однократное введение этанола повышает ее дозозависимо. Хроническое употребление этанола может улучшить чувствительность к инсулину и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [22]. В открытом исследовании G. Schaller и соавт. (2010) оценивали влияние однократной дозы 40 г алкоголя (168 мл 40% водки) на внутривенный глюкозотолерантный тест и эндотелийзависимую или эндотелийнезависимую вазодилатацию плечевой артерии. В исследовании приняли участие 12 мужчин с СД 2 типа возрастом  $64 \pm 6$  лет, ИМТ  $28,4 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>. Исходная эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии составила  $+4,1 \pm 3,0\%$ , а эндотелийнезависимая —  $+7,4 \pm 2,3\%$ . Прием вышеуказанной дозы алкоголя увеличивал его концентрацию в плазме до  $0,33 \pm 0,04$  промилле, а эндотелийзависимой вазодилатации — до  $+8,2 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ), в то время как степень эндотелийнезависимой не изменилось. Также возрос индекс чувствительности к инсулину ( $p < 0,05$ ); это объясняет ряд положительных эффектов этанола на кардиоваскулярные риски в эпидемиологических наблюдениях [23].

Целью исследования R. Zilkens и соавт. (2003) была оценка влияния алкоголя на чувствительность к инсулину у умеренно или сильно пьющих (40–110 г этанола в день). За 4-недельным периодом обычного режима употребления этанола следовала рандомизация в двухстороннее перекрестное исследование. В каждом из двух 4-недельных периодов субъекты либо заменяли потребление крепкого алкоголя пивом с содержанием 0,9% этанола, либо сохраняли обычное. В конце каждого периода измерялись чувствительность к инсулину, определяемая с помощью индекса НОМА, а также биомаркеров потребления алкоголя (гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ) и холестерина ЛПВП). 16 здоровых мужчин в возрасте  $51,0 \pm 2,7$  года с ИМТ  $26,4 \pm 0,61$  кг<sup>2</sup> завершили исследование; наблюдалось снижение потребления алкоголя ( $72,4 \pm 5,0$  против  $7,9 \pm 1,6$  г/день,  $p < 0,001$ ), уровней гамма-ГТ (на  $24,4$  ед/л [95% ДИ  $19,7$ – $30,2$ ] по сравнению с  $18,6$  ед/л [15,5–22,2],  $p < 0,01$ ) и холестерина ЛПВП ( $1,36 \pm 0,07$  против  $1,13 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) исходно. Влияния этанола на чувствительность к инсулину, уровни инсулина, глюкозы или индекс НОМА в данном исследовании не регистрировалось [24].

Для оценки взаимосвязи между потреблением алкоголя и факторами риска атеросклероза у участников проведенного в Японии исследования разделяли на группы с СД и без, в соответствии с возрастом и объемом потребления их (все группы  $n = 1440$ ). Влияние алкоголя на факторы риска атеросклероза оценивалось между четырьмя подгруппами [трезвенники, малопьющие ( $< 22$  г/день), умеренно ( $\geq 22$  и  $< 44$  г/день) и сильно пьющие ( $\geq 44$  г/день)]. В группах СД и здоровых АД оказалось выше у умеренно и сильно пьющих, чем у трезвенников, уровень триглицеридов — выше у пьющих, а уровень холестерина ЛПВП — выше во всех группах, употребляющих алкоголь. В группе диабетиков ИМТ оказался ниже ( $p < 0,01$ ) у умеренно и сильно пьющих по сравнению с трезвенниками ( $26,11 \pm 0,17$  кг/м<sup>2</sup>;  $24,83 \pm 0,19$  кг/м<sup>2</sup>;  $24,97 \pm 0,23$  кг/м<sup>2</sup> соответственно), в то время как в группе без диабета различий не отмечалось ( $23,33 \pm 0,13$  кг/м<sup>2</sup>;  $23,30 \pm 0,15$  кг/м<sup>2</sup>;  $23,46 \pm 0,18$  кг/м<sup>2</sup>). В обеих группах уровень холестерина ЛПВП оказался ниже у умеренно и сильно пьющих по сравнению с таковым у трезвенников. В группе не страдающих СД уровень холестерина ЛПВП был ниже у выпивающих ( $124,7 \pm 1,3$  мг/дл против  $114,5 \pm 2,4$  мг/дл соответственно,  $p < 0,01$ ), в то время как в группе больных СД разница отсутствовала

( $123,6 \pm 1,4$  мг/дл  $123,1 \pm 2,6$  мг/дл соответственно). Таким образом, положительные корреляции потребления алкоголя с уровнями АД, триглицеридов и холестерина ЛПВП сопоставимы у мужчин с диабетом и без него, тогда как отрицательные корреляционные связи между потреблением алкоголя с ИМТ и холестерином ЛПВП у пациентов с СД и здоровых лиц сильнее и слабее соответственно [25].

Кардиометаболический индекс (КМИ), рассчитываемый как произведение отношения талии к росту к отношению триглицериды/холестерин ЛПВП, был предложен в качестве индикатора прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД. В исследовании взаимосвязи между употреблением алкоголя и КМИ приняли участие японские мужчины в возрасте от 35 до 65 лет, страдающие СД 2 типа ( $n = 1411$ ). Субъекты были разделены в зависимости от объема потребления алкоголя (г этанола в день) на 4 категории (непьющие; малопьющие  $< 22$ ; умеренно пьющие  $\geq 22$  и  $< 44$ ; сильно пьющие  $\geq 44$ ). Логарифмически трансформированный КМИ оказался ниже у мало- и умеренно пьющих по сравнению с трезвенниками. Отношение объема талии к росту было ниже у умеренно пьющих, чем у трезвенников, в то время как уровень триглицеридов — выше у пьющих. Уровень холестерина ЛПВП, как правило, повышался с увеличением потребления алкоголя. ОР с 95% ДИ по сравнению с непьющими для высокого КМИ составило  $0,53$  ( $0,36$ – $0,78$ ) у малопьющих,  $0,61$  ( $0,46$ – $0,80$ ) — у умеренно выпивающих и  $0,74$  ( $0,55$ – $1,00$ ) — у сильно пьющих [26].

Для изучения взаимосвязи между употреблением алкоголя и ангиопатией нижних конечностей S. Yang и соавт. (2017) обследовали 138 пьющих и 833 трезвенников с СД. Пациенты, которые выпивали  $> 8$  доз алкоголя в день, имели более высокий риск диабетической ангиопатии ног (ОР  $6,35$ , 95% ДИ  $1,78$ – $22,65$ ), чем воздерживающиеся от приема этанола. После поправки на возраст, пол, регион, профессию, статус курения, ИМТ, изменение веса и стаж диабета, ОР ангиопатии нижних конечностей после  $> 20$  лет потребления алкоголя составило  $3,48$  (95% ДИ  $1,09$ – $11,15$ ); кроме того, наблюдалась зависимость между дозой алкоголя и ангиопатией нижних конечностей [27].

Интервенционные исследования подтверждают, что связь употребления алкоголя и возникновения АГ является причинно-следственной. Представление о том, что потребление алкоголя в малых дозах снижает АД у женщин, становится все более несостоятельным. Алкоголь-ассоциированная гипертензия как компонент метаболического синдрома повышает риск сердечно-сосудистых исходов. Этиология такой гипертонии является многофакторной, и полученные данные подчеркивают влияние алкоголя, индуцирующего вазоконстрикцию посредством 20-гидроксизейкозатетраеновой кислоты, запускающей каскад патологических реакций, приводящих к деполяризации гладкомышечных клеток, повышению внутриклеточного содержания кальция, а также оксидативному стрессу. Высокая распространенность употребления алкоголя и гипертонии требует тщательного подхода к каждому пациенту с повышенным АД, а ранняя профилактика обещает снизить риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [28].

Для больных СД 1 типа употребление алкоголя может иметь пагубные последствия [29]. В частности, риск гипогликемии у таких пациентов возрастает. Проведенное J. Nermann и соавт. (2017) исследование оценивало связь между метаболическим контролем и потреблением алкоголя у лиц с СД 1 типа. У 29 630 пациентов в возрасте от 12 до 30 лет (в среднем —  $17,0$  [14,9, 18,3] лет, стаж диабета  $6,8$  [3,3, 10,9] года, 53% мужчин) сравнивались ИМТ, уровень HbA<sub>1c</sub>, частота тяжелой гипогликемии

и диабетического кетоацидоза (ДКА). 10,8% пациентов сообщили о регулярном употреблении алкоголя; доля потребляемого этанола увеличивалась с возрастом и была выше у мужчин (все  $p < 0,05$ ). Уровень  $HbA_{1c}$ , частота тяжелой гипогликемии и ДКА (с поправкой на возраст, пол, стаж СД и лечение) оказались ниже у трезвенников, чем у пьющих (все  $p < 0,05$ ); также выявлена положительная корреляционная связь между потреблением алкоголя в больших дозах и плохим гликемическим контролем, а также развитием ДКА [30].

В исследовании, целью которого было определение влияния алкоголя на гликемический контроль у подростков с СД 1 типа, приняли участие 14 пациентов в возрасте  $> 16$  лет, которым устанавливалась система непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGMS). 12-часовой период употребления алкоголя сравнивался с аналогичным контрольным временным промежутком потребления безалкогольных напитков. Исследуемые параметры включали средний уровень гликемии, процент времени, проведенного при низких ( $< 4,0$  ммоль/л), нормальных (4,0–10,0 ммоль/л) и высоких ( $> 10$  ммоль/л) уровнях гликемии. Среднее количество стандартных алкогольных напитков, принятых в период исследования, составило 9,0 для мужчин и 6,3 для женщин. Не выявлялось различий в интервалах высокого и нормального уровней глюкозы в исследуемом и контрольном периодах, но отмечался более высокий процент времени с низким уровнем гликемии ( $p < 0,05$ ) и высокая ее вариабельность в период употребления этанола [31].

Для оценки влияния объема принятого алкоголя и типа напитка на риск развития диабетической нефропатии и тяжелой диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа в финском исследовании FinnDiane приняли участие 3608 лиц. В многомерном анализе ОР развития нефропатии составило 1,39 (95% ДИ 1,05–1,84) для трезвенников и 2,44 (95% ДИ 1,49–3,99) для употребляющих незначительные объемы этанола. Результаты оказались аналогичными для ретинопатии: ОР составило 1,42 (95% ДИ 1,11–1,82) для трезвенников и 1,73 (95% ДИ 1,07–2,79) для пьющих. Разницы между употреблявшими различные объемы алкоголя не наблюдалось. По сравнению с любителями вина мужчины, употребляющие крепкие спиртные напитки, имели более высокий риск нефропатии (ОР 2,80, 95% ДИ 1,15–6,81). У женщин не выявлялось различий в риске нефропатии при употреблении различных напитков, у потребителей крепких алкогольных напитков регистрировался более высокий риск ретинопатии (ОР 2,32, 95% ДИ 1,35–4,00). Длительно воздерживающиеся от приема алкоголя имели более высокий риск нефропатии и тяжелой ретинопатии по сравнению с употреблявшими алкоголь умеренно [32].

Алкоголь – один из факторов риска гипогликемии, он подавляет глюконеогенез, снижает уровень гормона роста и нивелирует ощущение гипогликемии, риск которой можно снизить путем одновременного приема пищи, а также снижением дозы инсулина [33]. Алкоголь и гипогликемия независимо влияют на когнитивные функции, что немаловажно для автолюбителей, страдающих СД 1 типа. Для изучения влияния легкой гипогликемии (2,8 ммоль/л) и стадии легкого опьянения (уровни этанола в крови ниже ограничений для разрешения вождения в Великобритании) на интеллектуальную работоспособность у пациентов с СД 1 типа исследовались 17 субъектов (возраст  $35 \pm 8$  года,  $HbA_{1c}$   $8,1 \pm 1,4\%$ ) в четырех клинических ситуациях: (А) эугликемия (4,5 ммоль/л) плюс плацебо; (В) эугликемия плюс алкоголь; (С) гипогликемия (2,8 ммоль/л) плюс плацебо и (D) гипогликемия плюс алкоголь. Использовался эугликемический гиперинсулинемический клэмп; когнитивные способности оценивались

на основании времени реакции и четырех вариантов, связанных с первичной оценкой, концентрацией внимания, планированием или координацией; также применялся тест на восприятие опасности. В экспериментах В и D средний уровень алкоголя в крови составил 43 мг/дл. При сочетании алкоголя с гипогликемией наблюдалось заметное ухудшение всех когнитивных функций, восприятие опасности не изменилось. Продemonстрировано, что совокупный эффект алкоголя и гипогликемии ухудшает когнитивные функции, их эффекты суммируются. Пациенты с СД 1 типа должны быть осведомлены об этом и обязаны полностью избегать употребления алкоголя, если планируют сесть за руль [34].

Пациентов с СД 2 типа также ориентируют на потенциальный риск гипогликемии при употреблении ими алкогольных напитков. Однако объединенные данные девяти краткосрочных исследований из баз данных Medline, EMBASE и Кокрановской библиотеки показали отсутствие разницы в уровнях гликемии у употреблявших алкоголь в дозах 16–80 г (в среднем 20 г; 2,5 единицы) по сравнению с прекратившими его прием в течение 0,5, 2, 4 и 24 часов. Объединенные данные пяти среднесрочных исследований показали отсутствие различий в уровнях гликемии или  $HbA_{1c}$  в конце исследования среди употреблявших 11–18 г алкоголя в день (в среднем 13 г/день; 1,5 единицы/день) в течение 4–104 недель по сравнению с трезвенниками; отсутствовала и разница в количестве эпизодов гипогликемии. На сегодняшний день не предоставлено доказательств того, что употребление легкого или умеренного объема алкоголя, с едой или без, влияет на какой-либо параметр гликемического контроля пациентов с СД 2 типа, следовательно, существующие рекомендации об отказе от употребления алкоголя в умеренных количествах лицам с СД 2 типа менять не стоит [35].

А. Т. Ahmed и соавт. (2006) изучали взаимосвязь между потреблением алкоголя и самоконтролем у 65 996 взрослых с СД. О текущем потреблении этанола сообщили 50,8% исследуемых. В скорректированных моделях наблюдали градиент увеличения плохой приверженности к самоконтролю с увеличением объема употребления алкоголя, начиная с минимальных доз. Учитывая доказательства того, что умеренное потребление алкоголя может иметь положительное влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД, возникает дилемма между потенциальными преимуществами и риском плохого самоконтроля [36].

В ретроспективное исследование, в котором изучалось влияние употребления алкоголя на клиническое ведение пациентов с СД 2 типа, включались пациенты, 40% из которых регулярно употребляли этанол. Уровень гликемии натощак у неупотребляющих алкоголь, оставался в «нормальном» ( $< \text{или} = 140$  мг/дл) и «приемлемом» ( $< \text{или} = 175$  мг/дл) диапазоне, а у лиц, регулярно его употребляющих, оставался в «удовлетворительном» ( $< \text{или} = 235$  мг/дл) или «плохом» ( $> 235$  мг/дл). Регулярно выпивающие имели более высокую частоту корректировки дозы, чем трезвенники (96% против 4% соответственно). Неэффективность лечения была существенно выше среди регулярно пьющих, чем среди трезвенников (90 против 10% соответственно). Таким образом, врачу необходимо целенаправленно выявлять употребляющих этанол, а пациенту – полностью прекратить его прием для корректировки дозы пероральных сахароснижающих препаратов, когда отсутствует эффективность их применения [37].

## Заключение

Таким образом, употребление этанола оказывает неоднозначное воздействие на риски СД, снижая их при умеренном

употреблении и повышая при интенсивном; при этом существуют гендерные и этнические различия. На риски развития СД оказывают влияние виды принимаемого алкоголя. Противопоказания к умеренному потреблению алкоголя у пациентов с СД отсутствуют. Как фактор риска гипогликемии алкогольные напитки должны употребляться с осторожностью лишь при СД 1 типа или у принимающих препараты сульфонилмочевины. Эффективность самоконтроля и сахароснижающей терапии снижается при приеме алкоголя, что следует учитывать при корректировке лечения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Feigl A. B., Goryakin Ye., Devaux M., Lerouge A., Vuik S., Cecchini M. The short-term effect of BMI, alcohol use, and related chronic conditions on labour market outcomes: A time-lag panel analysis utilizing European SHARE dataset // *PLoS One*. 2019; 14 (3): e0211940. DOI: 10.1371/journal.pone.0211940.
- Pastor A., Conn J., MacIsaac R. J., Bonomo Y. Alcohol and illicit drug use in people with .es. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar; 8 (3): 239-248. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30410-3.
- Munukutla S., Pan G., Deshpande M., Thandavarayan R. A., Krishnamurthy P., Palaniyandi S. S. Alcohol Toxicity in Diabetes and Its Complications: A Double Trouble? // *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40 (4): 686-97. DOI: 10.1111/acer.13008.
- Yue Zhou, Jie Zheng, Sha Li, Tong Zhou, Pei Zhang, Hua-Bin Li. Alcoholic Beverage Consumption and Chronic Diseases // *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (6): 522. DOI: 10.3390/ijerph13060522.
- O'Keefe E. L., DiNicolantonio J. J., O'Keefe J. H., Lavie C. J. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves // *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61 (1): 68-75. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.02.001.16.
- Van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol // *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20 (4): 263-267. DOI: 10.1002/dmrr.492.
- Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P. Smoking, alcohol and diabetes (Update 2019) // *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131 (Suppl 1): 67-70. DOI: 10.1007/s00508-019-1455-z.
- Pietraszek A., Gregersen S., Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (5): 366-75. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.05.001.
- Anes Ju, Young-Hoon Cheon, Kye-Seong Lee, Seong-Su Lee, Won-Young Lee, Wang-Youn Won, Sang-Ick Park, Won-Ho Kim, Dai-Jin Kim. The change of plasma ghrelin and leptin levels by the development of type 2 diabetes mellitus in patients with alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35 (5): 905-911. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01420.x.
- Marumo M., Ekawa K., Ebara S., Wakabayashi I. Inverse association between habitual alcohol drinking and D-dimer in patients with type 2 diabetes mellitus // *Alcohol*. 2020; 83: 99-103. DOI: 10.1016/j.alcohol.2019.07.003.
- Barden A., Shinde S., Phillips M., Beilin L., Mas E., Hodgson J. M., Puddey I., Mori T. A. The effects of alcohol on plasma lipid mediators of inflammation resolution in patients with Type 2 diabetes mellitus // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018; 133: 29-34. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.04.004.
- Dae-Yeon Lee, Min-Gyu Yoo, Hyo-Jin Kim, Han Byul Jang, Jae-Hong Kim, Hye-Ja Lee, Sang Ick Park. Association between alcohol consumption pattern and the incidence risk of type 2 diabetes in Korean men: A 12-years follow-up study // *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 7322. DOI: 10.1038/s41598-017-07549-2.
- Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies // *Diabetes Care*. 2015; 38 (9): 1804-1812. DOI: 10.2337/dc15-0710.
- Koppes L. L. J., Dekker J. M., Hendriks H. F. J., Bouter L. M., Heine R. J. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies // *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 719-725. DOI: 10.2337/diacare.28.3.719.
- He X., Rebholz C. M., Daya N., Lazo M., Selvin E. Alcohol consumption and incident diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2019 May; 62 (5): 770-778. DOI: 10.1007/s00125-019-4833-1.28.
- Xiao-Hua Li, Fei-Fei Yu, Yu-Hao Zhou, Jia He. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Am J Clin Nutr*. 2016; 103 (3): 818-829. DOI: 10.3945/ajcn.115.114389.
- Baliunas D. O., Taylor B. J., Irving H., Roerecke M., Patra J., Mohapatra S., Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2123-2132. DOI: 10.2337/dc09-0227.
- Haixin Li, Jun Lv, Canqing Yu, Yu Guo, Zheng Bian, Junning Fan, Ling Yang, Yiping Chen, Huidong Du, Huajun Long, Zengzhi Zhang, Junshi Chen, Zhengming Chen, Tao Huang, Liming Li, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. The Association Between Age at Initiation of Alcohol Consumption and Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study of 0.5 Million Persons in China // *Am J Epidemiol*. 2020; 189 (12): 1478-1491. DOI: 10.1093/aje/kwaa119.
- Jin Huang, Xiuling Wang, Yadong Zhang. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *J Diabetes Investig*. 2017; 8 (1): 56-68. DOI: 10.1111/jdi.12537.17.
- Sluik D., Jankovic N., Hughes M., O'Doherty M. G., Schöttker B., Drygas W., Rolandsson O., Männistö S., Ordóñez-Mena J. M., Ferrières J., Bamia C., de Gaetano G., Kieffe-De Jong J. C., Franco O. H., Sluijs I., Spijkerman A. M. W., Sans S., Eriksson S., Kromhout D., Trichopoulos A., Wilsgaard T., Brenner H., Kuulasmaa K., Laatikainen T., Söderberg S., Iacoviello L., Boffetta P., Kee F., Feskens E. J. M. Alcoholic beverage preference and diabetes incidence across Europe: The Consortium on Health and Ageing Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES) project // *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71 (5): 659-668. DOI: 10.1038/ejcn.2017.4.
- Cullmann M., Hilding A., Östenson C.-G. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population // *Diabet Med*. 2012; 29 (4): 441-52. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03450.x.
- Ting J. W., Lautt W. W. The effect of acute, chronic, and prenatal ethanol exposure on insulin sensitivity // *Pharmacol Ther*. 2006; 111 (2): 346-73. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.004.
- Schaller G., Kretschmer S., Gouya G., Haider D. G., Mittermayer F., Riedl M., Wagner O., Pacini G., Wolz M., Ludvik B. Alcohol acutely increases vascular reactivity together with insulin sensitivity in type 2 diabetic men // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118 (1): 57-60. DOI: 10.1055/s-0029-1233453.
- Zilkens R. R., Burke V., Watts G., Beilin L. J., Puddey I. B. The effect of alcohol intake on insulin sensitivity in men: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 608-612. DOI: 10.2337/diacare.26.3.608.
- Wakabayashi I. Comparison of the relationships of alcohol intake with atherosclerotic risk factors in men with and without diabetes mellitus // *Alcohol*. 2011; 46 (3): 301-307. DOI: 10.1093/alcalc/agr006.
- Wakabayashi I. Inverse association of light-to-moderate alcohol drinking with cardiometabolic index in men with diabetes mellitus // *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12 (6): 1013-1017. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.06.016.
- Shanshan Yang, Shuang Wang, Bo Yang, Jinliang Zheng, Yuping Cai, Zhengguo Yang. Alcohol Consumption Is a Risk Factor for Lower Extremity Arterial Disease in Chinese Patients with T2DM // *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 8756978. DOI: 10.1155/2017/8756978.
- Puddey I. B., Mori T. A., Barden A. E., Beilin L. J. Alcohol and Hypertension-New Insights and Lingering Controversies // *Curr Hypertens Rep*. 2019; 21 (10): 79. DOI: 10.1007/s11906-019-0984-1.
- MacNaught N., Holt P. Type 1 diabetes and alcohol consumption // *Nurs Stand*. 2015; 29 (50): 41-7. DOI: 10.7748/ns.29.50.41.e9812. DOI: 10.7748/ns.29.50.41.e9812.
- Hermann J. M., Meusers M., Bachran R., Kuhnle-Krahl U., Jorch N., Hofer S. E., Holl R. W., DPV initiative. Self-reported regular alcohol consumption in adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: A neglected risk factor for diabetic ketoacidosis? Multicenter analysis of 29 630 patients from the DPV registry // *Pediatr Diabetes*. 2017; 18 (8): 817-823. DOI: 10.1111/pedi.12496.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>



## «С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть

В. В. Платонов<sup>\*, \*\*, 1</sup>, кандидат медицинских наук

Ю. Л. Скородок<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

Е. В. Плотникова<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

Е. М. Патракеева<sup>\*\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

Т. А. Дубинина<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>\*\*\*</sup> ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Сахарный диабет (СД) 1 типа – хроническое заболевание, имеющее специфические особенности в каждом возрастном периоде, что следует обязательно учитывать для достижения хороших показателей гликемического контроля. В настоящее время имеется немало публикаций, посвященных вопросам ориентированного перевода пациентов из педиатрической системы медицинского наблюдения во взрослую, при этом большинство из них имеет недостаточную доказательную базу, так как основывается на субъективном мнении экспертов или клиническом опыте конкретного лечебного учреждения. Согласно определению, принятому Society of Adolescent Medicine (Обществу медицины для взрослых пациентов), под термином «transition» (с англ. – «переход») понимается целенаправленный, спланированный и своевременный переход от педиатрической, семейно-ориентированной системы медицинской помощи к взрослой, пациент-центрической. Известно, что некорректный перевод может обернуться выпадением пациента из системы медицинского наблюдения, к тому же ошибки при переводе оказывают отрицательный эффект на общую заболеваемость и летальность у молодых взрослых с СД 1 типа. Так, исследования выявили увеличение частоты как тяжелых гипогликемий, так и диабетического кетоацидоза в первый год после перехода во взрослую сеть. Помимо повышенного риска острых осложнений СД 1 типа, многие авторы связывают переход во взрослую сеть с возрастающей вероятностью появления/прогрессирования хронических осложнений диабета, обусловленных ухудшением метаболического контроля. Для снижения подобных рисков перевод подростков с СД 1 типа во взрослую сеть должен быть своевременным, непрерывным и подготовленным, а необходимость разработки региональных структурированных программ перевода может быть обоснована целью сохранения здоровья и улучшения качества жизни большого числа пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, подростки, переход, взрослая сеть, гликированный гемоглобин A<sub>1c</sub>, метаболический контроль, осложнения, преемственность.

**Для цитирования:** Платонов В. В., Скородок Ю. Л., Плотникова Е. В., Патракеева Е. М., Дубинина Т. А. «С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 16-19. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.003

## «Out of sight, out of mind?», or Transferring adolescents with type 1 diabetes to an adult network

V. V. Platonov<sup>\*, \*\*, 1</sup>, Yu. L. Skorodok<sup>\*\*</sup>, E. V. Plotnikova<sup>\*\*</sup>, E. M. Patrakeeva<sup>\*\*\*</sup>, T. A. Dubinina<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies named after K. A. Rauhfus, St. Petersburg, Russia

<sup>\*\*</sup> Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>\*\*\*</sup> Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

**Abstract.** Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a chronic disease with each age period specific features, which should be taken into account for achieving glycemic targets. There are many publications about the transition of patients from pediatric medical system in the adult's service, but most of them still have insufficient evidence based on subjective expert opinion or on clinical centered experience. According to the definition adopted by the Society of Adolescent Medicine, the term «transition» refers to a purposeful, planned and timely transition from a pediatric, family-oriented system of medical care to an «adult», patient-centered system. It is known that incorrect transition can lead to patient's «falling out» of medical supervision system and errors in transition have a negative effect on the overall morbidity and mortality, frequency of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in the first year after the transition to the adult's service in young adults with T1D.

<sup>1</sup> Контактная информация: v\_platonov@mail.ru

In addition to the increased risk of acute complications of T1D, many authors associate the transition with an increasing occurrence/progression of chronic complications of diabetes due to the deterioration of metabolic control. To reduce such risks, the transition of adolescents with T1D to the adult's service should be well-timed, continuous and prepared, and now it's time to develop regional structured transfer programs for preserving health and improving the quality of life for a large number of our patients.

**Keywords:** type 1 diabetes, adolescents, transition, adult care, glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>, glycemic control, complications, succession.

**For citation:** Platonov V. V., Skorodok Yu. L., Plotnikova E. V., Patrakeeva E. M., Dubinina T. A. «Out of sight, out of mind?», or Transferring adolescents with type 1 diabetes to an adult network // *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 16-19. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.003

**С**ахарный диабет (СД) 1 типа — хроническое заболевание, имеющее специфические особенности в каждом возрастном периоде, что следует обязательно учитывать для достижения хороших показателей гликемического контроля. В подростковом возрасте, например, ответственность за течение заболевания постепенно переходит от полного родительского контроля к самостоятельному управлению юным пациентом.

Амбулаторную помощь детям и подросткам в РФ оказывают по территориальному принципу в поликлиниках по месту постоянного или временного проживания. По достижении ребенком 18 лет происходит передача его под наблюдение во взрослую амбулаторно-поликлиническую организацию, что регламентируется Приказом Минздрава РФ от 05.05.1999 № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». Передача подростков, состоящих на диспансерном учете, а также сопроводительных медицинских документов (переводной эпикриз, ф. 112/у, 025-1/у, 063/у, лист уточненного диагноза) осуществляется заведующим педиатрическим отделением детского амбулаторно-поликлинического учреждения и оформляется актом передачи [1]. Принимают пациентов соответствующие врачи-специалисты (в составе комиссии), которые осматривают больных своего профиля, оценивают состояние здоровья и оформление представленной документации. Специалист, принявший подростка с хроническим заболеванием, обеспечивает его дальнейшую диспансеризацию. В реальной практике процесс нередко ограничивается оформлением переводного эпикриза-вкладыша в амбулаторную карту и рекомендациями самостоятельно, с картой на руках, прикрепиться к поликлинике для взрослых.

Многие подростки и молодые взрослые оказываются не готовыми к трудностям, сопряженным с самостоятельным переходом во взрослую сеть [2]. Такие пациенты могут выпадать из системы медицинского наблюдения, что снижает их психологическую устойчивость и качество жизни, отрицательно сказывается на степени компенсации заболевания.

Дистресс, связанный с диабетом (ДД), будучи распространенным явлением (до 40%), чаще встречается среди молодых пациентов и считается одной из важнейших психосоциальных проблем [3]. ДД ассоциируется с более высоким уровнем гликированного гемоглобина A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), ухудшением качества жизни и изменением модели поведения, в частности снижением частоты самоконтроля [4, 5].

В настоящее время имеется немало публикаций, посвященных вопросам ориентированного перевода пациентов из педиатрической системы медицинского наблюдения во взрослую, при этом большинство из них имеет недостаточную доказательную базу, так как основывается на субъективном мнении экспертов или клиническом опыте конкретного лечебного учреждения [6]. Сегодня известно лишь о четырех рандомизированных контролируемых исследованиях, посвященных программам перевода и оказания помощи подрост-

кам с хроническими заболеваниями, в том числе СД 1 типа, в переходный период [7].

Следует отметить, что дословным переводом термина «transition» на русский язык (с англ. — «переход»), мы можем снижать смысловую нагрузку на это понятие. Видимо, правильнее говорить не о переходе подростков с СД 1 типа во взрослую сеть, а об их переводе, то есть процессе координированном и контролируемом. И действительно, согласно определению, принятому Society of Adolescent Medicine (Обществом медицины для взрослых пациентов), под термином «transition» понимается целенаправленный, спланированный и своевременный переход от педиатрической, семейно-ориентированной системы медицинской помощи к взрослой, пациент-центрической. Тогда переход — это событие, явившееся тщательно подготовленным результатом процесса перевода пациента из педиатрической сети во взрослую.

Почему же этот процесс так важен? Во-первых, некорректный перевод может привести к выпадению пациента из системы медицинского наблюдения, во-вторых, ошибки при переводе определенно оказывают значительный отрицательный эффект на общую заболеваемость и летальность у молодых взрослых с хроническими заболеваниями [8].

Так, по данным Британской диабетологической ассоциации, смертность в возрасте 20-29 лет у пациентов с СД 1 типа превышает среднепопуляционную в 3 раза у мужчин и в 6 раз у женщин [8].

Между тем юность и молодость, возраст 18-30/35 лет — сам по себе период довольно уязвимый (так называемое тревожное взросление): молодые люди находятся в процессе развития, становления самоидентификации и автономии. Это время самоопределения: молодые люди решают, кто они и чего хотят от жизни, учебы, работы. Одновременно это период нестабильности: первые годы после окончания школы для многих связаны с частыми переездами, обусловленными поступлением в вуз или техникум, совместным проживанием с друзьями или романтическими партнерами. Частые перемены места жительства заканчиваются, как правило, лишь в четвертой декаде жизни, когда образуется большинство семей и карьерных перспектив. Это период самофокусирования: освободившись от родительской опеки, школьной рутины, молодые люди сами пытаются решать, что они хотят делать, куда хотят пойти и с кем хотят быть рядом до того момента, когда возможность такого выбора будет ограничена женитьбой, детьми и карьерой. Это возраст ощущения себя «где-то между»: многие, принимая ответственность за собственную жизнь, все еще чувствуют себя недостаточно взрослыми. Конечно же, это период возможностей, слепого оптимизма: молодые люди верят в то, что у них есть все шансы на успешную жизнь — лучшую, чем у их родителей. Меняется стиль жизни, пищевые предпочтения, мера употребления алкоголя, уровень физической активности; появляется мотивация заботиться о себе самих. При этом достаточно трудно

поддерживать баланс между работой, учебой и, например, необходимостью часто посещать врача. К сожалению, в итоге этот период характеризуется неадекватным медицинским наблюдением, неудовлетворительным самоконтролем, а значит, и повышенным риском нежелательных явлений и осложнений [13]. Так, С. Sparud-Lundin и соавт. отмечают снижение частоты визитов к врачу после перехода во взрослую сеть с  $3,6 \pm 1,1$  до  $2,7 \pm 1,1$  в год [10]. Другие исследователи также указывают на значимое снижение частоты ежегодных посещений специалиста с  $8,5 \pm 2,3$  (педиатра) до  $6,7 \pm 3,2$  (терапевта) [11, 12].

Д. Расауд и соавт. указывают на тот факт, что 46% подростков с СД 1 типа ассоциируют процесс перехода во взрослую сеть с появлением разнообразных социальных, психологических и медицинских проблем, при этом почти в трети случаев имеется значительный временной разрыв (более 6 месяцев) между последним визитом к детскому эндокринологу и первым — к терапевту, а 11% пациентов вообще выпадают из системы медицинского наблюдения [13].

Т. Кареллен отмечает, что на первом году после перехода во взрослую сеть значимо (вдвое) повышается риск как тяжелых гипогликемий ( $0,46$  vs  $0,3$ ,  $p = 0,013$ ), так и диабетического кетоацидоза ( $0,191$  vs  $0,102$ ,  $p < 0,001$ ) [14]. Между тем известно, что именно острые осложнения СД 1 типа, такие как гипогликемия и диабетический кетоацидоз, являются самой частой причиной смерти лиц моложе 30 лет [8].

С другой стороны, сама система педиатрического наблюдения за пациентами с СД 1 типа значительно отличается от терапевтической. Как правило, педиатрическая система — семейно-ориентированная, ее целью является интеграция СД 1 типа в привычную ежедневную жизнь всей семьи. При этом важен факт равной вовлеченности каждого родителя в управление диабетом своего ребенка несмотря на то, что мамы обычно больше озабочены вопросами компенсации заболевания и лучше теоретически образованы по сравнению с отцами, которые более информированы относительно современных диабетологических технологий. Другой важной задачей детского эндокринолога, кроме работы с семьей, является работа с персоналом, осуществляющим уход и обучение пациентов с СД 1 типа (воспитателями детских садов, учителями), по улучшению их диабетической информированности.

Система медицинского наблюдения за взрослыми пациентами в значительной степени ориентирована на индивидуальные приемы, менее продолжительные по времени и нацеленные на медицинскую составляющую («меньше слов — больше дела»). От взрослых пациентов ожидается большая автономность в принятии терапевтических решений относительно их заболевания. Недостаточная информированность о четких и конкретных целях терапии (прежде этими вопросами занимались родители), трудности во взаимоотношениях с родственниками, друзьями, коллегами, а также чувство вины, беспокойство о будущем, депрессия — вот лишь небольшой список проблем, влияющих на течение диабета у взрослых.

Помимо повышенного риска острых осложнений СД 1 типа, многие исследователи связывают переход во взрослую сеть с возрастающей вероятностью появления/прогрессирования хронических его осложнений, обусловленных ухудшением метаболического контроля заболевания. Так, Т. Кареллен и соавт. отметили увеличение уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД 1 типа через год после их перехода во взрослую сеть,  $8,95 \pm 2,04\%$  до  $9,20 \pm 2,34\%$  [14]. А данные исследования SEARCH вообще указывают на то, что пациенты, перешед-

шие во взрослую сеть, имеют в 2,5 раза более высокий риск ухудшения гликемического контроля по сравнению с теми, кто продолжает наблюдаться в педиатрической системе [9]. В другом исследовании сравнивали показатели  $HbA_{1c}$  у 18-летних пациентов одной из педиатрических клиник Швеции и у тех же повзрослевших молодых людей в возрасте 24 лет, перешедших под наблюдение шести разных многопрофильных стационаров [15]. Статистический анализ полученных данных показал значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  у женщин, но не у мужчин. Впрочем, в связи с более высоким, чем у юношей, исходным уровнем  $HbA_{1c}$  девушки могли иметь больший потенциал для его снижения.

Надо признать, что эти данные противоречат, казалось бы, тем тенденциям, которые исследователи наблюдают в изменении средних показателей  $HbA_{1c}$  на протяжении детства, подросткового возраста, юности, молодости. Так, средняя концентрация  $HbA_{1c}$  начинает повышаться примерно в 10-летнем возрасте, остается высокой в течение периода пубертата, после чего постепенно снижается [16]. Согласно данным J. R. Wood и соавт., лишь 30% детей и подростков достигают целевого уровня  $HbA_{1c}$ , так что его средняя концентрация в группах 13-18 и 18-26 лет составляет 8,8% и 8,5% соответственно, а после 26 лет становится ниже 8,0% [17, 18]. Эти данные находят частичное подтверждение в обзоре восьми исследований, посвященном переводу пациентов с СД 1 типа во взрослую сеть и опубликованном в 2014 г. группой авторов во главе с S. K. Lyons [19]. Результаты пяти из них свидетельствуют о снижении уровня  $HbA_{1c}$  у части пациентов старше 18 лет, тогда как выводы трех других авторов этого не подтверждают. Надо сказать, что первый анализ концентрации  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД 1 типа, переведенных во взрослую сеть, датирован 1986 г. [20]. Исследование показало достоверное снижение уровней  $HbA_{1c}$  через год после перевода пациентов в пределах одной университетской клиники, не зависящее от длительности заболевания. Подобные результаты (более соответствующие нашим представлениям об изменении  $HbA_{1c}$  с возрастом и взрослением) свидетельствуют о важности корректного перевода во взрослую сеть, прежде всего преемственности между педиатрической и терапевтической системами медицинского наблюдения.

В большинстве стран перевод пациентов во взрослую сеть происходит по достижении ими 18-летия, а в США — в 19-21 год [21, 22]. По данным V. S. Helgeson и соавт., у 119 подростков Пенсильвании обнаружено статистически значимое ухудшение показателей метаболического контроля, ассоциированное с ранними сроками перевода во взрослую сеть (до окончания школы и даже обучения в выпускном классе). Пациенты имели более высокие показатели  $HbA_{1c}$  в сравнении со сверстниками, находившимися под наблюдением в педиатрической сети еще год после окончания школы [23].

Неоспоримым является тот факт, что в фокусе перевода должен быть не только подросток, но и вся семья. Роль семьи в управлении диабетом ребенка снижается с течением времени, но в то же время не уменьшается в своей значимости. С течением времени происходит переключение между ролями и ответственностью. Недостаточная вовлеченность членов семьи взрослого пациента с СД может являться одним из диабет-ассоциированных стрессовых факторов. J. K. Raymond и соавт. опубликовали результаты социологического диабетологического исследования, показавшие, что 75% пациентов и 72% родителей больных СД не обсуждали друг с другом вопросы, связанные с переходом во взрослую сеть, 86% пациентов и 92% родителей не получали информацию



о предстоящем переходе и более 90% пациентов не имели структурированного плана перевода. При этом частота возникновения вопросов, касающихся предстоящего перехода, увеличивалась с возрастом пациентов [2]. Схожие данные Hilliard и соавт. указывают на то, что к 16 годам большинство подростков не обсуждали с родителями или лечащим врачом вопросы, связанные с переходом во взрослую сеть [24].

Существует мнение, поддерживаемое экспертами Международного общества по диабету детей и взрослых (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD), что подготовку пациента к переходу (собственно переводу) во взрослую сеть следует начинать как минимум за 1 год до конкретной даты, при этом подростки и молодые взрослые должны наблюдаться объединенной диабетической командой не реже одного раза в 3 месяца [25, 26]. К моменту перехода пациент обязан получить должное образование в области самостоятельного контроля и управления заболеванием, знания о психологических, эмоциональных и поведенческих проблемах и возможных путях их решения. Каждому молодому пациенту с диабетом на этапе перевода во взрослую сеть должны быть разъяснены риски и опасность хронических осложнений.

Следует признать, что единых программ «transition» не существует. В то же время имеющиеся системы перевода во взрослую сеть подростков с СД 1 типа в рамках единого стационара/эндокринологического центра или специализированных центров для подростков и молодых взрослых (с выделением в структуре этих центров и клиник специалистов-навигаторов, осуществляющих информирование пациентов на всех этапах перехода) показывают свою эффективность. Так, в польских национальных рекомендациях отмечается, что основной принцип перевода пациентов с СД 1 типа во взрослую сеть должен заключаться в обеспечении непрерывности, а именно отсутствия перерыва между завершением наблюдения в педиатрической системе и началом — во взрослой [27].

Эксперты считают, что во время последнего визита к врачу в системе педиатрической медицинской помощи пациента следует передавать в определенную взрослую поликлинику с указанием адреса и даты/времени визита, согласованного с координатором/регистратурой принимающей поликлиники либо лечащим врачом. Принимающая сторона должна быть проинформирована посредством электронной или стандартной почты о завершении наблюдения за пациентом в системе педиатрического здравоохранения. Сопровождающим документом должен быть подробный эпикриз, содержащий информацию не только об особенностях течения заболевания, динамике основных лабораторных показателей и инструментальных методов обследования, но и подробные результаты психологического тестирования, касающиеся психологической атмосферы в семье пациента, степень его заинтересованности в достижении хорошей компенсации, комплаентности. Наблюдение во взрослой поликлинике должно быть начато не позднее 6 месяцев после прекращения в детской. В случае неявки в назначенную медицинскую организацию принимающая сторона должна предпринять максимально возможные действия для розыска пациента и координации дальнейших визитов [6, 28–30].

Можно опираться также на 5 основных принципов успешного перевода пациента во взрослую сеть: преимущество между специалистами-участниками перевода; объективная оценка уровня знаний и навыков пациента относительно своего заболевания; установление доверительных отношений «врач — пациент»; выявление и помощь в решении психосо-

циальных проблем; командный подход к осуществлению процесса перехода [29, 30].

Следует создавать региональные системы, которые осуществляли бы координированный перевод пациентов с СД 1 типа из педиатрической сети во взрослую. Эта скоординированная деятельность должна не только осуществлять ежегодное создание списков пациентов, которым в будущем году предстоит перейти во взрослую сеть, но и по возможности контролировать работу средств связи и взаимодействия между лечебными учреждениями.

При значительном количестве пациентов следует согласовывать время предстоящих визитов и регулировать поток пациентов. При этом выделение врачом отдельных дней для приема переходящих больных может стать более рациональным, так как первичные визиты требуют больше времени, необходимого для знакомства с персональной документацией и составления плана дальнейшего ведения пациента [27].

Таким образом, необходимость разработки региональных структурированных программ перевода пациентов с СД 1 типа из педиатрической сети во взрослую может быть обоснована целью сохранения здоровья и улучшения качества жизни большого числа пациентов. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Приказ Минздрава РФ от 05.05.1999 № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». [Приказ Минздрава РФ от 05.05.1999 № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 05.05.1999 No. 154 «On improving medical care for adolescent children»].]
2. Raymond J. K., Duke D. C., Shimomae L., Harris M. A. Looking forward to transition: perspectives on transition from pediatric to adult diabetes care // *Diabetes Manage.* 2013; 3 (4): 305–313. 10.2217/DMT.13.27.
3. Nicolucci A., Kovacs Burns K., Holt R. I., Comaschi M., Hermanns N., Ishii H., et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes // *Diabet Med.* 2013; 30 (7): 767–777.
4. Israel L.-G., Consuelo B.-U., Raúl C.-L., Moisés M.-A., Rafael V.-T., Silvia Q., et al. Emotional dysfunction associated with diabetes in Mexican adolescents and young adults with type-1 diabetes // *Salud Publica Mex.* 2003; 45 (1): 13–18.
5. Joensen L. E., Tapager I., Willaing I. Diabetes distress in type 1 diabetes — a new measurement fit for purpose // *Diabet Med.* 2013; 30 (9): 1132–1139.
6. Peters A., Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) // *Diabetes Care.* 2011; 34: 2477–2485. [PubMed: 22025785].
7. Campbell F., Biggs K., Aldiss S. K., et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4.
8. Laing S. P., Swerdlow A. J., Slater S. D., et al. The British diabetic association cohort study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus // *Diabetic Medicine.* 1999; 16: 466–471.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

## Диабетическая периферическая полинейропатия в практике врача первичного звена

Е. Ю. Комелягина<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

М. Б. Анциферов, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

**Резюме.** Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия относится к числу наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Диагностика диабетической периферической нейропатии состоит из оценки симптомов и клинического неврологического обследования с применением количественных тестов для оценки степени выраженности неврологических расстройств. В статье рассматриваются современные подходы к комплексному лечению болевой формы диабетической периферической нейропатии, начиная с компенсации углеводного обмена. Если, несмотря на нормализацию гликемии, у пациента сохраняются жалобы на боли или другие неприятные ощущения, необходимо назначать средства патогенетической либо симптоматической направленности с целью их уменьшения или полного исчезновения. Рассмотрены средства местной терапии для лечения диабетической периферической нейропатии, целью которой является купирование болевой симптоматики (антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, средства местного воздействия), а также средства патогенетической терапии, базирующиеся на воздействии на основные патогенетические компоненты диабетической периферической нейропатии (применение препаратов  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоты).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, осложнения, периферическая нейропатия, боль.

**Для цитирования:** Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б. Диабетическая периферическая полинейропатия в практике врача первичного звена // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 20-25. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.004

## Diabetic peripheral polyneuropathy in the practice of a primary care physician

E. Yu. Komelyagina<sup>1</sup>, M. B. Antsiferov

State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow Endocrinological Dispensary of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow, Russia

**Abstract.** Diabetic peripheral sensorimotor neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy consists of symptom assessment and clinical neurologic examination using quantitative tests to assess the severity of neurologic disorders. The article discusses modern approaches to the complex treatment of pain form of diabetic peripheral neuropathy, starting with the compensation of carbohydrate metabolism. If, despite the normalization of glycemia, the patient continues to complain of pain or other unpleasant sensations, it is necessary to prescribe pathogenetic or symptomatic agents in order to reduce or completely disappear. The means of local therapy for the treatment of diabetic peripheral neuropathy, the purpose of which is to relieve pain symptoms (antidepressants, anticonvulsants, analgesics, topical agents), as well as pathogenetic therapy, based on the effect on the main pathogenetic components of diabetic peripheral neuropathy (use of drugs  $\alpha$ -lipoic (thioctic) acid).

**Keywords:** diabetes mellitus, complications, peripheral neuropathy, pain.

**For citation:** Komelyagina E. Yu., Antsiferov M. B. Diabetic peripheral polyneuropathy in the practice of a primary care physician // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 20-25. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.004

**П**оследние десятилетия отмечены неуклонным ростом количества больных сахарным диабетом (СД), число которых по оценкам экспертов к 2030 г. возрастет до 366 млн [1]. Основной ущерб, наносимый СД, связан с развитием поздних осложнений: 1) диабетической ретинопатией, являющейся основной причиной слепоты среди работоспособного населения; 2) диабетической нефропатией, приводящей к терминальной стадии почечной недостаточности; 3) диабетической нейропатией, являющейся ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей.

### Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН): определение, клинические проявления

ДПН — это осложнение СД, которое характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных СД после исключения других причин [2]. Распространенность ДПН составляет в среднем 30% среди больных СД или 2% новых случаев в год [3]. Эти данные говорят о том, что ДПН является одним из самых распространенных осложнений СД.

На ранних стадиях (острая болевая нейропатия) преобладает достаточно яркая клиническая симптоматика. Больных беспокоят жалобы на жжение, боли стреляющего характера, покалывания, парестезии и т. д. Характерны гиперестезия,

<sup>1</sup> Контактная информация: komelelena@yandex.ru

аллодиния — ощущение боли от прикосновения предметов, которые в норме не вызывают боль (например, одежда, постельное белье и т. д.). Как правило, на этой стадии объективные признаки нарушения чувствительности минимальны. Если за три месяца не удастся справиться с болевыми ощущениями, острая болевая стадия переходит в хроническую. На этой стадии имеющиеся жалобы могут усиливаться ночью. Клиническая симптоматика может сопровождаться потерей чувствительности по типу «носков и перчаток». При этом объективные признаки нарушения чувствительности также минимальны или отсутствуют.

На более поздних стадиях, напротив, симптомы проявляются менее ярко. Как правило, пациентов беспокоят онемение, ощущение «отсутствия ног». Нередко жалоб вообще нет. Однако при объективном осмотре выявляются выраженные признаки снижения чувствительности. В подобной ситуации может развиваться нейропатическая форма синдрома диабетической стопы (СДС), в более редких случаях — нейроостеоартропатия (стопа Шарко). Таким образом, независимо от наличия или отсутствия болевой симптоматики каждый пациент с СД должен быть осмотрен врачом-специалистом с обязательной оценкой периферической чувствительности нижних конечностей.

## Диагностика ДПН

Диагностика ДПН состоит из двух частей:

- 1) оценка симптомов;
- 2) клиническое неврологическое обследование с применением количественных тестов для оценки степени выраженности неврологических расстройств.

К симптомам ДПН относятся перечисленные выше жалобы. Существует ряд методик, основанных на количественной оценке степени их (жалоб) выраженности: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), цифровая шкала оценки боли (ЦШОБ), общий симптоматический счет (ОСС), нейропатический симптоматический счет (НСС), шкала нейропатических симптомов и изменений (НСИ). При использовании ВАШ и ЦШОБ пациент самостоятельно выбирает цифру от 0 до 10 (в случае ЦШОБ) или точку на линии длиной 100 мм (ВАШ), соответствующие интенсивности боли в данный момент времени. ОСС, ТСС, НСС, НСИ предполагают балльную оценку наличия и интенсивности совокупности признаков. В основном шкалы применяются для определения динамики снижения болевой симптоматики при клинических исследованиях эффективности лекарственных препаратов, но могут быть использованы и в рутинной практике.

При наличии болевого синдрома необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Чаще всего в клинической практике необходимо проводить дифференциальный диагноз между болевой формой ДПН, корешковым синдромом и болевыми ощущениями при нарушениях магистрального кровотока (табл. 1).

Для ДПН характерна дистальная симметричная локализация болей — это чаще всего пальцы стоп, подошвенная и/или тыльная поверхность стоп, тогда как при нарушениях магистрального кровотока болевой синдром возникает в икроножных мышцах, значительно реже в бедрах. При корешковом синдроме, который встречается при многих неврологических заболеваниях, боль чаще всего носит односторонний характер в области поясницы, задней поверхности бедра, реже голени. Нейропатические боли возникают преимущественно в состоянии покоя, а при нарушениях магистрального кровотока прослеживается четкая связь

с дистанцией ходьбы (больной может пройти в среднем от 50 до 200 м) — синдром перемежающейся хромоты. При корешковом синдроме боль, как правило, носит постоянный характер, усиливается при попытке наклониться, изменить положение тела, например, повернуться в ту или иную сторону. Положение ног (опущенное, приподнятое, горизонтальное) никак не влияет на характер болевых ощущений при ДПН. В запущенных случаях нарушений магистрального кровотока опущенное положение ноги облегчает болевые ощущения. Необходимо отметить, что при одновременном наличии ДПН и патологии магистрального кровотока синдрома перемежающейся хромоты может не быть. Это затрудняет клиническую диагностику и требует обязательного проведения ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей. В качестве дифференциальной диагностики корешкового синдрома применяются тесты симптомов натяжения (Лассега и Вассермана), которые при наличии патологии в поясничном или пояснично-крестцовом отделе позвоночника положительны. При ДПН и нарушениях магистрального кровотока тесты отрицательны.

Клиническое неврологическое обследование заключается в оценке различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной), а также коленных и ахилловых рефлексов [4]. Исследование проводится в положении пациента лежа на спине с закрытыми глазами. В табл. 2 представлены различные виды чувствительности, методы их оценки и интерпретация теста/ов.

Учитывая тот факт, что ДПН считается основным фактором риска развития нейропатических язвенных дефектов, проведение тестов является обязательным для обнаружения пациентов, имеющих риск развития СДС. У пациента есть риск возникновения нейропатической язвы, если он не ощущает двух из трех прикосновений монофиламента, не чувствует боль от укола, не ощущает вибрацию камертона, либо показания на шкале биотезиометра  $\geq 25$  В.

Для определения степени тяжести периферической полинейропатии проводится количественная оценка имеющихся расстройств в соответствии с различными шкалами:

Таблица 1  
Дифференциальный диагноз болевого синдрома при ДПН, нарушении магистрального кровотока нижних конечностей и корешковом синдроме

Признак	Нейропатия	Нарушение магистрального кровотока в нижних конечностях	Корешковый синдром
Возникновение боли	В состоянии покоя, возможно усиление в ночное время	При физической нагрузке (ходьба)	В состоянии покоя, провоцируется изменением положения тела
Локализация	Стопы	Голень	Поясница, задняя поверхность бедра
Опущенное положение стопы	Боль не изменяется	Боль уменьшается	Боль не изменяется
Симптомы натяжения	Отрицательны	Отрицательны	Положительны



Таблица 2

## Методы оценки периферической чувствительности у больных СД

Вид чувствительности	Метод оценки	Методика проведения	Интерпретация теста
Тактильная	Монофиламент весом 10 г (5.07 Semmes-Weinstein)	Прикосновения на <i>подошвенной</i> поверхности первого пальца, проекции первого и пятого плюснефаланговых сочленений обеих стоп	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не нарушена, если пациент ощущает два из трех прикосновения.</li> <li>• Нарушена, если не ощущает два прикосновения</li> </ul>
Болевая	Игла с притупленным концом	Прикосновение на <i>тыльной</i> поверхности первых пальцев обеих стоп	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не нарушена, если пациент чувствует боль от укола.</li> <li>• Нарушена, если пациент чувствует не боль, а просто прикосновение либо вообще ничего не чувствует</li> </ul>
Температурная	Термический наконечник – тип-терм. Также можно использовать металлическую и резиновую части неврологического молоточка	Прикосновение на <i>тыльной</i> поверхности первых пальцев обеих стоп	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не нарушена, если пациент ощущает разницу температур.</li> <li>• Нарушена, если не ощущает разницу температур</li> </ul>
Вибрационная	Камертон (неградуированный либо градуированный, вибрирующий с частотой 128 Гц). Биотезиометр	На медиальной поверхности первой плюсневой кости	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не нарушена, если пациент чувствует вибрацию камертона или биотезиометра (при показаниях прибора 7-9 вольт).</li> <li>• Нарушена, если не чувствует вибрацию камертона или биотезиометра либо показания прибора <math>\geq 25</math> вольт</li> </ul>

например, шкалой нейропатических нарушений (ШНН), нейропатическим дисфункциональным счетом (НДС) [4].

К методам инструментальной диагностики состояния нервного волокна относятся электрофизиологические исследования (ЭФИ), включая электромиографию. ЭФИ позволяют выявлять нейропатию на ранних стадиях, до возникновения клинических проявлений, а также этиологию, распределение и тяжесть повреждения периферического нерва. В настоящее время ЭФИ считаются наиболее точными методами объективной диагностики функции периферического нерва. Данный вид исследования является обязательным в случае дифференциальной диагностики нейропатий, а также основным элементом при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов. По мнению экспертов, если исследуемый препарат патогенетической направленности не приводит к улучшению проведения импульса по нервному волокну, то его эффективность при лечении ДПН является сомнительной [4, 5].

К углубленным методам диагностики относится морфологический анализ, который включает в себя биопсию кожи либо икроножного нерва. Биопсия большеберцового нерва выполняется в основном в научно-исследовательских целях. Этот метод имеет ограничения, так как является инвазивным и может привести к осложнениям. Более распространенным методом является биопсия кожи (3-миллиметровая «punch»-биопсия), который используется для исследования волокон небольшого сечения, включая немиелинизированные интраэпидермальные нервные волокна (ИНВ). Этот метод позволяет рассчитать линейную плотность ИНВ и считается наиболее информативным в диагностике сенсорной нейропатии с вовлечением волокон малого сечения.

Диагностика волокон малого сечения является наиболее сложной задачей, так как рутинных и скрининговых методов диагностики в настоящее время не существует. Помимо биопсии кожи, для диагностики ДПН с вовлечением волокон малого сечения исследуются вызванные термические потенциалы с количественной оценкой функционального состояния волокон А-дельта и С-типов и конфокальная микроскопия роговицы. Этот неинвазивный метод, получивший распространение в последние годы, позволяет

*in vivo* с высокой точностью определить степень повреждения, а также оценить репаративные возможности нервных волокон малого сечения, расположенных в роговице. Были получены данные, подтверждающие идентичность патологических процессов в нервных волокнах, расположенных в роговице и нижних конечностях. В этой связи конфокальная микроскопия роговицы может применяться в качестве метода ранней диагностики соматической нейропатии, а также оценки тяжести ДПН и эффективности проводимой терапии [4, 6].

Таким образом, в рутинной клинической практике основным методом, позволяющим диагностировать ДПН, является клинический осмотр с оценкой различных видов чувствительности. Для углубленной диагностики ДПН и в научно-исследовательских целях применяются более сложные инструментальные инвазивные и неинвазивные методы.

## Современные подходы к терапии ДПН

Лечебно-профилактические мероприятия при ДПН следует начинать как можно раньше. Необходимо отметить, что основным методом как профилактики, так и лечения ДПН является компенсация углеводного обмена. Одним из подтверждений этого являются результаты, полученные в одном из крупнейших проспективных исследований DCCT (Diabetic Control and Complication Trial, 1993), где через 5 лет в группе больных, получающих традиционную инсулинотерапию, ДПН развилась в 9,6% случаев, а в группе больных, находящихся на интенсифицированном режиме инсулинотерапии с лучшим контролем гликемии, лишь в 2,8% случаев [7].

Учитывая полученные данные о вкладе дополнительных факторов риска в развитие ДПН, наряду с оптимизацией уровня глюкозы особое внимание следует уделять достижению целевых показателей АД ( $\leq 130/80$  мм рт. ст.) и липидов крови.

В настоящее время основной целью медикаментозной терапии ДПН является воздействие на симптомы ДПН, которые значительно снижают качество жизни больных. При этом лечение может иметь патогенетическую направленность, а также воздействовать на проявления заболевания по принципу симптоматической терапии.

Целью симптоматического лечения является купирование болевой симптоматики. В данном аспекте в качестве стандартной терапии назначаются: трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, средства местного воздействия (капсикам, капсаицин) [4].

#### Симптоматическое лечение

Целью симптоматической терапии является купирование болевой симптоматики. В данном аспекте в качестве стандарта назначаются: антидепрессанты (дулоксетин, amitриптилин), противосудорожные средства (габапентин, карбамазепин), анальгетики (трамадол), средства местного воздействия (капсикам, капсаицин).

#### • Антидепрессанты

В механизме действия данной группы препаратов ведущая роль принадлежит ингибированию повторного захвата норадреналина и серотонина в синаптической щели. Также возможно воздействие на  $\alpha 1$ -адренергические рецепторы, которое проявляется в снижении симпатической активности и блокировании гипералгезии, индуцированной N-метил-D-аспаратат рецептором, локализованным в постсинаптической щели. Препараты обладают также антихолинергическим действием, что может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как сонливость, нарушение остроты зрения, сухость во рту, ортостатическая гипотония, аритмия и т. д. В этой связи предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (дулоксетин), которые обладают способностью ингибировать обратный захват только серотонина. В такой ситуации количество побочных эффектов снижается. Серотонин является важнейшим медиатором анальгезии, поэтому интерес к препаратам данной группы достаточно высок.

#### • Противосудорожные препараты

В механизме анальгезирующего эффекта данной группы препаратов ведущая роль принадлежит воздействию на ионные каналы и за счет этого стабилизации мембран нервных клеток. К препаратам этой группы относятся карбамазепин, габапентин, прегабалин. Карбамазепин воздействует на натриевые каналы, подавляя активность эктопических очагов и предотвращая передачу импульса по нервному волокну. В ряде исследований была продемонстрирована его эффективность при лечении болевой формы ДПН. Однако многочисленные побочные эффекты (атаксия, нарушение аккомодации, потеря аппетита, тошнота и т. д.) ограничивают его применение [8].

Габапентин является структурным аналогом  $\gamma$ -аминобутировой кислоты (ГАБК). ГАБК — нейротрансмиттер, играющий важную роль в механизме трансмиссии и модуляции боли. Габапентин не влияет на захват и метаболизм ГАБК, но воздействует на активированные кальциевые и натриевые каналы. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга. Подбор эффективной дозировки осуществляется методом титрации, наиболее эффективной является дозировка 1800 мг в сутки и выше. В частности, достоверное снижение боли в указанной дозировке отмечено через 14 дней от начала приема, к концу 1-го месяца интенсивность боли уменьшалась на 50%, а через 90 дней — на 75% [9]. В другой работе была продемонстрирована эффективность лечения с использованием шкал ВАШ и ШНН. Разница в средних показателях составила  $3,98 \pm 0,61$  и  $5,21 \pm 0,8$  балла соответственно [10].

Прегабалин является производным  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Механизм его действия основан на неспецифическом связывании с  $\alpha 2$ - $\delta$ -субъединицей потенциалзависимых

## Жить - значит чувствовать!



### ОКТОЛИПЕН® тиоктовая кислота

Физиологический антиоксидант  
для патогенетического лечения нейропатии

- Способствует восстановлению функции нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита

#### 3 формы выпуска:

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300мг/10мл в ампулах №10



АО «Фармстандарт»  
тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32  
www.pharmstd.ru

Реклама

кальциевых каналов центральной нервной системы. В результате поступление  $\text{Ca}^{++}$  в нервные окончания снижается, что приводит к уменьшению высвобождения нейротрансмиттеров, ответственных за чувство боли. Эффективность и безопасность препарата доказаны в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях [11]. Как и при приеме габапентина, подбор эффективной дозировки осуществляется методом титрования.

• Из средств **местной терапии** для лечения ДПН применяются средства на основе **капсаицина**. Капсаицин — натуральный препарат, получаемый из экстракта красного перца чили, приводящий к истощению субстанции П. Субстанция П содержится в афферентных нейронах, иннервирующих кожу, и является основным нейротрансмиттером болевого стимула с периферии в центральную нервную систему. Соответственно, снижение количества субстанции П приводит к уменьшению болей, что подтверждено клиническими исследованиями [8, 12]. Наряду с доказанным положительным влиянием на болевую симптоматику при ДПН, местные аппликации капсаицина нередко сопровождаются жжением, покалыванием, покраснением. Продолжительность лечения данным препаратом в виде крема не должна превышать 8 недель, так как при более длительном применении возможно возникновение нарушения функции сенсорных нервных окончаний.

## Патогенетическая терапия

Назначение средств патогенетической терапии базируется на воздействии на основные патогенетические компоненты ДПН. Как известно, одним из важных патогенетических механизмов развития ДПН является окислительный стресс. В экспериментальных работах на животных было продемонстрировано, что применение  $\alpha$ -липовоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК) — липофильного антиоксиданта — предотвращает развитие нейроваскулярных нарушений. Также было выявлено, что препараты  $\alpha$ -липовоевой (тиоктовой) кислоты улучшают утилизацию углеводов, ингибируют глюконеогенез и кетогенез; нормализуют энергетический метаболизм и аксональный транспорт; связывают свободные радикалы и оксиданты, уменьшая тем самым воздействие окислительного стресса. Вышеуказанные эффекты АЛК нашли подтверждение в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований. Данные, полученные в результате проведенных исследований, позволяют сделать следующие выводы:

1. Введение препарата в дозировке 600 мг внутривенно капельно в течение 3 недель приводит к достоверному уменьшению основных симптомов ДПН, включая боль, паресте-

зии, онемение. Таким же эффектом обладает пероральный прием в дозировке 1800 мг в сутки в течение 3 недель. Однако последнее утверждение требует проведения исследований с большим количеством пациентов.

2. Помимо влияния на болевую симптоматику, терапия препаратом в течение 3 недель приводит к улучшению объективных показателей нарушения чувствительности.

3. Пероральный прием препарата в течение 4–7 месяцев приводит к улучшению объективных показателей чувствительных нарушений и улучшает течение кардиальной автономной нейропатии.

4. Прием препарата в течение 2 лет способствует стойкому улучшению скорости проведения импульса как по моторным, так и по сенсорным волокнам нижних конечностей.

5. Во многих исследованиях подтверждена безопасность приема препарата.

В последнее время в лечении болевой формы ДПН представляют интерес комбинации препаратов различных классов. Получены клинические данные об эффективности сочетания Октолипена (тиоктовая кислота) и Конвалиса (габапентин) в отношении боли и нейропатических симптомов [13]. При этом авторы отмечают, что указанная терапия наиболее эффективна у пациентов с легким и умеренным сенсорным дефицитом, в то время как среди больных с выраженными чувствительными нарушениями выявляется большое количество не ответивших на терапию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированную патогенетическую и анальгетическую терапию с применением Октолипена и Конвалиса следует начинать на ранних стадиях болевой ДПН, когда эффективность лечения выше. Также в данном исследовании показано, что добавление к терапии Конвалисом витаминов группы В (Комбилипен табс) у пациентов, не ответивших на терапию, сопровождается дополнительным значимым снижением нейропатической боли [13]. Комбилипен табс — комплексный препарат витаминов группы В, включающий бенфотиамин, пиридоксин и цианокобаламин. Нейротропные витамины группы В обладают собственным анальгетическим эффектом, доказанным в экспериментальных исследованиях, а также проявляют синергизм в механизме действия при комплексном применении [14, 15].

Таким образом, лечение болевой формы ДПН является комплексным. Начинать терапию необходимо с компенсации углеводного обмена. Если, несмотря на нормализацию гликемии, у пациента сохраняются жалобы на боли или другие неприятные ощущения, необходимо назначать средства патогенетической либо симптоматиче-

Таблица 3

## Лечебно-профилактические мероприятия в зависимости от стадии ДПН, адаптировано

Стадия	Цель	Ключевые элементы	Специалист
Нет клинических признаков нейропатии	Достижение и поддержание нормогликемии	Обучение, контроль гликемии, ежегодное обследование	Эндокринолог
Клинические признаки нейропатии	Воздействие на симптомы	Контроль гликемии; симптоматическая терапия болевого синдрома	Эндокринолог/невролог
• Острая/хроническая болевая нейропатия	Профилактика язвенных дефектов стоп	Обучение правилам ухода за ногами; контроль гликемии	Эндокринолог/специалист по диабетической стопе
• Безболевого/с потерей чувствительности нейропатия			
Поздние осложнения нейропатии (язвенные дефекты стоп, нейропатические деформации)	Предотвращение образования новых язвенных дефектов и ампутаций	Лечение имеющихся язвенных дефектов; динамический осмотр 1 раз в 4 недели	Эндокринолог/специалист по диабетической стопе/хирург/ортопед



ской направленности с целью их уменьшения или полного исчезновения.

В заключение еще раз хотелось бы подчеркнуть, что диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия относится к числу наиболее распространенных осложнений СД. Болевая форма ДПН значительно снижает качество жизни больных, а на более поздней (безболевой) стадии возможно развитие язвенных дефектов стоп. Каждая стадия ДПН предполагает свой комплекс лечебно-профилактических мероприятий (табл. 3).

Наряду с медикаментозной терапией, ключевая роль в успешном лечении нейропатии принадлежит процессу обучения пациентов. Нельзя забывать, что поздние осложнения нейропатии (язвенные дефекты стоп, нейроостеоартропатия) — основная причина нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных СД. В этой связи необходимо отметить, что раннее выявление и своевременное лечение пациентов с ДПН — основа профилактики ампутаций нижних конечностей. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

1. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes*. 2005; 54: 1615–1625.
2. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy, 1996.
3. *Shaw J. E., Zimmet P. Z., Gries F. A., Ziegler D.* Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Textbook of Diabetic Neuropathy, Thieme 2002. P. 67.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Вып. 9-й, доп. М., 2019. С. 104–109.  
[Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskiye rekomendatsii. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines.] Vyp. 9-y, dop. М., 2019. Pp. 104–109.]
5. *Bril V.* Electrophysiologic testing. In: Textbook of Diabetic Neuropathy, Thieme 2002. P. 177–184.
6. *Ferdousi M., Kalteniece A., Azmi S., Malik R.* Corneal confocal microscopy compared with quantitative sensory testing and nerve conduction for diagnosing and stratifying the severity of diabetic peripheral neuropathy // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8 (2): e001801. Published online 2020 Dec 21. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001801.
7. *Albers J., Herman W., Pop-Busui R., Feldman E.* Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication (EDIC) Study // *Diabetes Care*. 2010; 33 (5): 1090–1096.
8. *Ziegler D.* Treatment of neuropathic pain. In: Textbook of Diabetic Neuropathy, Thieme 2002. P. 211–224.
9. *Данилов А. Б., Жаркова Т. Р.* Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полинейропатии // *Consilium Medicum*. 2009; 11: 2: 47–49.  
[*Danilov A. B., Zharkova T. R.* Farmakoterapiya gabapentinom boleвого sindroma pri diabeticheskoy polinevropatii [Pharmacotherapy of pain syndrome with gabapentin in diabetic polyneuropathy] *Consilium Medicum*. 2009; 11: 2: 47–49.]
10. *Галкин В. В.* Эффективность препарата конвалис при лечении болевой диабетической полинейропатии и его влияние на биологический возраст // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012; 112 (1): 97–100.  
[*Galkin V. V.* Effektivnost' preparata konvalis pri lechenii bolevoi diabeticheskoy polinevropatii i yego vliyaniye na biologicheskiy vozrast [Efficiency of the drug Konvalis in the treatment of painful diabetic polyneuropathy and its effect on biological age] *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 112 (1): 97–100.]
11. *Freeman R., Urso-Dr-Cruz E., Emir B.* Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: finding from seven randomized, controlled trials across a range of doses // *Diabetes Care*. 2008; 31 (7): 1448–1454.
12. *Low P. A., Opfer-Gehrking T. L.* et al. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy // *Pain*. 1995; 62: 163–168.
13. *Храмылин В. Н., Андреева В. Л., Демидова И. Ю.* Комбинированная терапия болевой полинейропатии: результаты пилотного исследования // *Фарматека*. 2014; 16: 48–53.  
[*Khramilin V. N., Andreyeva V. L., Demidova I. Yu.* Kombinirovannaya terapiya bolevoi polinevropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniya [Combined therapy of painful polyneuropathy: results of a pilot study] *Farmateka*. 2014; 16: 48–53.]
14. *Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO.* B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26(1): 5–13.
15. *Zaringhalam J, Akbari A, Zali A,* et al. Long-Term Treatment by Vitamin B1 and Reduction of Serum Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia, and Paw Edema in Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci*. 2016; 7(4): 331–340.

## О целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии острого сальпингоофорита

Т. А. Марзиева

И. Е. Рогожина, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Глухова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

**Резюме.** В работе проведено изучение состояния процессов перекисного окисления липидов в крови больных с острым сальпингоофоритом, а также обоснование использования антиоксидантной терапии в комплексном лечении пациенток с указанной патологией. В группе из 50 пациенток с острым сальпингоофоритом проведено традиционное лечение, включающее антибактериальные средства в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (2015), противовоспалительную, детоксикационную терапию (группа сравнения). У 50 пациенток с острым сальпингоофоритом аналогичная комплексная терапия была дополнена назначением препаратов со свойствами антиоксидантов (основная группа). При поступлении больных в стационар и после проведения терапии выполнена оценка состояния процессов перекисного окисления липидов в крови по содержанию продуктов липопероксидации в плазме крови и в эритроцитах, а также состоянию антиоксидантной системы крови. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об активации перекисного окисления липидов и дестабилизации биологических мембран у больных с острым сальпингоофоритом. Показано, что использование антиоксидантной терапии в комплексном лечении больных с острым сальпингоофоритом способствует сокращению сроков лечения в стационаре и улучшает отдаленные результаты лечения пациенток с указанной патологией.

**Ключевые слова:** острый сальпингоофорит, липопероксидация, антиоксидантная система крови, антиоксиданты, терапия.

**Для цитирования:** Марзиева Т. А., Рогожина И. Е., Глухова Т. Н. О целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии острого сальпингоофорита // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 26-28. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.005

## On the advisability of using antioxidants in the treatment of acute salpingo-oophoritis

T. A. Marziyeva, I. E. Rogozhina, T. N. Glukhova<sup>1</sup>

Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskii, Saratov, Russia

**Abstract.** The study of the state of lipid peroxidation processes in patients with acute salpingo-oophoritis, as well as the rationale for the use of antioxidant therapy in the complex treatment of patients with this pathology, was carried out. In a group of 50 patients with acute salpingo-oophoritis, traditional treatment was performed, including antibacterial agents in accordance with the clinical protocol for the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases (2015), anti-inflammatory, detoxification therapy (comparison group). In 50 patients with acute salpingo-oophoritis, similar complex therapy was supplemented by the appointment of drugs with antioxidant properties (main group). When patients were admitted to the hospital and after therapy, the state of lipid peroxidation processes in the blood was assessed by the content of lipid hydroperoxides and malondialdehyde in blood plasma and in red blood cells, as well as the state of the antioxidant blood system. The results of the studies indicate the activation of lipid peroxidation and the destabilization of biological membranes in patients with acute salpingo-oophoritis. It is shown that the use of antioxidant therapy in the complex treatment of patients with acute salpingo-oophoritis helps to reduce the treatment time in the hospital and improves the long-term results of treatment for patients with this pathology.

**Keywords:** acute salpingo-oophoritis, lipoperoxidation, antioxidant blood system, antioxidants, therapy.

**For citation:** Marziyeva T. A., Rogozhina I. E., Glukhova T. N. On the advisability of using antioxidants in the treatment of acute salpingo-oophoritis // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 26-28. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.005

**П**роблема диагностики и лечения воспалительных заболеваний матки, труб и яичников является одной из наиболее актуальных в гинекологии. Возрастание распространенности воспалительных забо-

леваний внутренних гениталий связано с широким распространением в популяции заболеваний, передающихся половым путем, а также с влиянием различных социальных факторов, приводящих к развитию иммунодефицитных состояний.

До настоящего времени отсутствуют систематизированные представления о механизмах хронизации сальпингоофорита, в связи с этим нет патогенетического обоснования новых принципов оценки тяжести течения и прогнозирования течения указанной патологии. Традиционное лечение острого

<sup>1</sup> Контактная информация: glukhova05@mail.ru

альпингоофорита направлено на уничтожение возбудителей и включает антибиотикотерапию, нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты. Недостатками такого лечения часто являются возникновение рецидивов сальпингоофорита и затяжное течение патологии, что отрицательно сказывается на репродуктивной функции женщины, ее социальном благополучии [1-3].

Альтерация тканей под действием микроорганизмов и их токсинов при остром сальпингоофорите всегда сопровождается развитием вторичных неспецифических метаболических сдвигов, свойственных синдрому системного воспалительного ответа, создающих прогностически неблагоприятный фон для эффективной комплексной терапии. В последние годы важная роль в механизмах структурной и функциональной дезорганизации биосистем при воспалительных процессах различного генеза отводится активации свободно-радикального окисления, недостаточности антиоксидантных систем крови и тканей, потенцирующих альтеративные процессы в зоне действия инфекционных патогенных факторов.

Целью данной работы было изучение состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных с острым сальпингоофоритом, выявление чувствительных объективных критериев оценки течения заболевания, эффективности терапии по ряду показателей метаболического статуса.

## Материал и методы исследования

В группе из 50 пациенток с острым сальпингоофоритом в условиях стационара проведено традиционное лечение, включающее антибактериальные средства в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (2015), противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию (группа сравнения).

У 50 пациенток с острым сальпингоофоритом аналогичная комплексная терапия была дополнена назначением препаратов со свойствами антиоксидантов (основная группа).

Группу контроля составили 25 практически здоровых женщин-доноров.

Показанием для госпитализации явились наличие интоксикации, отягощающей сопутствующей патологии, выраженный болевой синдром, осложненное течение заболевания.

Показатели состояния процессов ПОЛ в крови пациенток с острым сальпингоофоритом

Таблица 1

ГПЛ в эритроцитах, ед/мл	25	2,1 ± 0,22	50	4,9 ± 0,23	< 0,01
ГПЛ в плазме, ед/мл	25	1,5 ± 0,13	50	1,8 ± 0,18	0,5
МДА в эритроцитах, мкМ/мл	25	5,2 ± 0,24	50	7,0 ± 0,42	< 0,05
МДА в плазме, мкМ/мл	25	2,0 ± 0,19	50	2,3 ± 0,21	> 0,5
Каталаза, мкат/л	25	5,8 ± 0,35	50	4,4 ± 0,32	< 0,001
Сульфгидрильные группы крови, ммоль/л	25	2,8 ± 0,23	50	1,4 ± 0,13	< 0,001
Вит. Е, ед. опт. пл.	25	11,7 ± 0,52	50	7,4 ± 0,65	< 0,001

Примечание. р – рассчитано по отношению к показателям женщин группы контроля.

Выполнена оценка состояния процессов ПОЛ в крови по содержанию гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и в эритроцитах, для чего были использованы спектрофотометрические методы [4, 5]. О состоянии активности антиоксидантной системы крови судили по ряду показателей: активности каталазы [6], содержанию витамина Е в сыворотке крови [7], уровню сульфгидрильных групп крови [8].

Указанные метаболические параметры изучены при поступлении больных с острым сальпингоофоритом в стационар и после завершения терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили параметрическим методом с помощью компьютерной программы Microsoft Excel с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Состояние больных с острым сальпингоофоритом расценивалось как средней степени тяжести. Основной жалобой пациенток были боли в нижних отделах живота и пояснице, повышение температуры, дизурические явления, а также выделения из влагалища слизисто-гнойного или кровянисто-гнойного характера. При осмотре отмечались боли при пальпации в нижних отделах живота, при влагалищном исследовании – двустороннее утолщение и болезненность придатков матки. У 42% пациенток воспалительный процесс придатков матки протекал тяжело, с резко выраженными клиническими проявлениями. У 58% обследованных пациенток острый сальпингоофорит имел стертую клиническую картину, вышеперечисленные симптомы были выражены умеренно, в ряде случаев наблюдались мено- или метроррагии.

У пациенток отмечались повышение температуры тела до 37,5–38 °С, изменения со стороны крови (лейкоцитоз до  $14 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ).

У 18% женщин выявлен трихомоноз, в 17% случаев – урогенитальный кандидоз. У пациенток с острым сальпингоофоритом преобладала III степень чистоты влагалищных мазков, дисбиоз влагалища наблюдался у 79% пациенток. При поступлении в стационар у больных с острым сальпингоофоритом имело место значительное повышение уровня в крови промежуточных продуктов ПОЛ в эритроцитах (табл. 1).

Исследование активности каталазы, содержания витамина Е и сульфгидрильных групп крови у того же контингента больных с острым сальпингоофоритом выявило недостаточность компонентов антиоксидантной системы крови, на что указывало снижение активности каталазы, витамина Е и уровня сульфгидрильных групп (табл. 1).

Таким образом, нами было сделано заключение об активации процессов ПОЛ у больных с острым сальпингоофоритом, выявленное при сравнении с аналогичными показателями женщин группы контроля.

Указанные показатели могут быть использованы в качестве чувствительных объективных критериев наличия острого воспалительного процесса придатков матки, что особенно важно в современных условиях, при преобладании клинической картины острого сальпингоофорита со стертой клинической симптоматикой.

В ходе дальнейших исследований представлялось целесообразным дополнить общепринятую комплексную терапию больных острым сальпингоофоритом назначением антиоксидантов и мембранопротекторов.



В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (2015), терапия больных с острым сальпингоофоритом включала антибактериальные средства, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию.

В основной группе из 50 пациенток с острым сальпингоофоритом наряду с общепринятыми методами лечения использовали антиоксиданты Мексидол и Аевит.

Мексидол, подавляющий процессы ПОЛ, назначали внутримышечно по 0,2 г в сутки [9]. Совместно с Мексидолом назначался Аевит. Как известно, витамины А и Е обеспечивают антиоксидантную защиту организма. Аевит применялся внутрь по 1 капсуле в сутки; 1 капсула содержит ретинола пальмитат 100 000 МЕ и  $\alpha$ -токоферола ацетат 0,1 г [9].

После завершения стационарного лечения (в среднем через 8-9 дней) у больных основной группы возросла активность каталазы эритроцитов и содержание витамина Е в сыворотке крови по сравнению показателями у пациенток группы сравнения (табл. 2). Одновременно с активацией антиоксидантной системы снижалась интенсивность процессов ПОЛ (табл. 2).

В основной группе отмечено уменьшение длительности гипертермии с  $3,5 \pm 1,2$  дня (группа сравнения) до  $1,5 \pm 0,6$  дня (основная группа), а также более быстрое купирование болевого синдрома и выраженности локальных проявлений острого сальпингоофорита у пациенток основной группы относительно группы сравнения.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных группы сравнения составила  $11,0 \pm 1,5$  дня, больных основной группы —  $8,4 \pm 1,2$  дня.

Таким образом, использование антиоксидантов дополнительно к антибактериальной и противовоспалительной терапии у больных с острым сальпингоофоритом способствовало более быстрому купированию клинических проявлений заболевания, укорочению периода гипертермии, сокращению сроков стационарного лечения на 2,6 дня.

После выписки из стационара больные основной группы продолжили прием антиоксидантов в течение месяца (Мексидол внутрь в дозе 125 мг 2 раза в сутки в сочетании с Аевитом — по 1 капсуле в сутки).

Через месяц после выписки из стационара у больных основной группы отмечалась нормализация изучаемых показателей состояния ПОЛ. У пациенток

Показатели состояния процессов ПОЛ в крови пациенток с острым сальпингоофоритом на фоне терапии								
Группы больных	Группа контроля		Больные с острым сальпингоофоритом, получавшие общепринятую терапию (9-10 день лечения)			Больные с острым сальпингоофоритом, получавшие общепринятую терапию с включением Мексидола и Аевита (9-10 день лечения)		
Показатели	n	M $\pm$ m	n	M $\pm$ m	P	n	M $\pm$ m	p/p1
ГПЛ в эритроцитах, ед/мл	25	2,1 $\pm$ 0,22	50	2,9 $\pm$ 0,22	p < 0,05	50	2,1 $\pm$ 0,11	p > 0,5 p1 < 0,05
МДА в эритроцитах, мкм/мл	25	5,2 $\pm$ 0,24	50	6,0 $\pm$ 0,15	p < 0,02	50	5,2 $\pm$ 0,22	p > 0,5 p1 < 0,05
Каталаза, мкат/л	25	5,8 $\pm$ 0,35	50	4,6 $\pm$ 0,24	p < 0,05	50	5,6 $\pm$ 0,11	p > 0,5 p1 < 0,01
SH-группы крови, ммоль/л	25	2,8 $\pm$ 0,23	50	2,0 $\pm$ 0,18	p < 0,05	50	2,2 $\pm$ 0,15	p > 0,05 p1 < 0,5
Витамин Е, ед. опт. пл.	25	11,7 $\pm$ 0,52	50	8,9 $\pm$ 0,62	p < 0,01	50	10,6 $\pm$ 0,33	p > 0,5 p1 < 0,05
Примечание. p – рассчитано по отношению к соответствующему показателю группы контроля; p1 – рассчитано по отношению к показателю больных группы сравнения.								

группы сравнения сохранялась недостаточность уровня витамина Е в крови (p < 0,05) и уровня в крови сульфгидрильных групп (p < 0,05).

При диспансерном наблюдении в течение года после перенесенного острого сальпингоофорита обострение воспалительного процесса придатков матки имело место у 12 (24%) пациенток группы сравнения и у 4 (8%) пациенток основной группы.

## Выводы

Развитие острого сальпингоофорита сочетается с активацией процессов ПОЛ и недостаточностью антирадикальной защиты, что является одним из ведущих патогенетических факторов потенцирования альтеративно-некротических процессов в зоне воспалительной реакции.

Чувствительными объективными критериями прогностически неблагоприятных метаболических сдвигов при остром сальпингоофорите являются увеличение уровня в крови промежуточных продуктов ПОЛ, а также недостаточность антиоксидантной системы крови.

Использование антиоксидантов в комплексном лечении больных с острым сальпингоофоритом способствует сокращению сроков лечения в стационаре и улучшает отдаленные результаты лечения пациенток с указанной патологией. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Борис Е. Н., Сусликова Л. В., Сербенюк А. В., Суменко В. В. Комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, обусловленных рецидивирующей микстинфекцией, у женщин // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018. № 8 (1). С. 29-43. [Boris Ye. N., Suslikova L. V., Serbenyuk A. V., Sumenko V. V. Kompleksnoye lecheniye vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza, obuslovennykh retsidiviruyushchey mikst-infektsiyey, u zhenshchin [Complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs caused by recurrent mixed infection in women] // Reprodukivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa. 2018. № 8 (1). Pp. 29-43.]
- Доманова Е. В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога // Лечащий Врач. 2019. № 4. С. 74. [Domanova Ye. V. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti i perenosimosti antimikrobnoy terapii vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza v praktike ambulatornogo akushera-ginekologa [Possibilities of increasing the efficiency and tolerance of antimicrobial therapy for inflammatory diseases of the pelvic organs in the practice of an outpatient obstetrician-gynecologist] // The Lechaschy Vrach Journal. 2019. № 4. P. 74.]
- Селихова М. С., Вдовин С. В., Ильина О. В., Солтыс П. А. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. № 1 (65). С. 74-77. [Selikhova M. S., Vdovin S. V., Il'ina O. V., Soltys P. A. Prognozirovaniye techeniya vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza u zhenshchin [Prediction of the course of inflammatory diseases of the pelvic organs of women] // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2018. № 1 (65). Pp. 74-77.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

## Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии

А. З. Хашукоева<sup>\*, 1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Бурденко<sup>\*</sup>, кандидат медицинских наук

А. В. Оверко<sup>\*</sup>

Т. Е. Рыжова<sup>\*\*</sup>

М. С. Сафониная<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Тенденции по увеличению продолжительности жизни, которые наблюдаются в последние десятилетия, напрямую затрагивают деятельность акушера-гинеколога ввиду того, что женщинам необходимо не только прожить долгую жизнь, но и снизить количество заболеваний, развитие которых нередко связано с наступлением периода менопаузального перехода и постменопаузы. Задача врачей — помочь пациенткам максимально мягко войти в период постменопаузы, минимизировав проявления климактерического синдрома. В настоящее время наиболее эффективным методом терапии ранних климактерических симптомов является менопаузальная гормональная терапия. В статье рассмотрены современные подходы к проведению менопаузальной гормональной терапии при возникновении менопаузальных расстройств, подходы к подбору менопаузальной гормональной терапии с учетом особенностей каждой конкретной пациентки. Рассматриваются терапевтические эффекты и возможности менопаузальной гормональной терапии, проблемы ее приемлемости, а также ведение пациенток в постменопаузальном периоде с маточными кровотечениями.

**Ключевые слова:** женщины, менопауза, гормональная терапия, маточные кровотечения.

**Для цитирования:** Хашукоева А. З., Бурденко М. В., Оверко А. В., Рыжова Т. Е., Сафониная М. С. Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 29-34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.006

## Management of patients with uterine bleeding during menopausal hormone therapy

A. Z. Khashukoeva<sup>\*, 1</sup>, M. V. Burdenko<sup>\*</sup>, A. V. Overko<sup>\*</sup>, T. E. Ryzhova<sup>\*\*</sup>, M. S. Safonina<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Abstract.** The trends in life expectancy that have been observed in recent decades directly affect the activities of an obstetrician-gynecologist due to the fact that women need not only to live a long life, but also to reduce the number of diseases, the development of which is often associated with the onset of the menopausal transition and postmenopause. The task of doctors is to help patients to enter the postmenopausal period as gently as possible, minimizing the manifestations of the climacteric syndrome. Currently, the most effective method of treating early climacteric symptoms is menopausal hormone therapy. The article discusses modern approaches to the conduct of menopausal hormone therapy in the event of menopausal disorders, approaches to the selection of menopausal hormone therapy, taking into account the characteristics of each individual patient. The therapeutic effects and possibilities of menopausal hormone therapy, the problems of its acceptability, as well as the management of postmenopausal patients with uterine bleeding are considered.

**Keywords:** women, menopause, hormonal therapy, uterine bleeding.

**For citation:** Khashukoeva A. Z., Burdenko M. V., Overko A. V., Ryzhova T. E., Safonina M. S. Management of patients with uterine bleeding during menopausal hormone therapy // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 29-34. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.006

**В** условиях развития современного мира наметилась устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни людей, которая наблюдается во всех странах независимо от того, относятся ли последние к развитым или находятся на этапе развивающихся. Многочисленные медико-социальные исследования подтверждают тот факт, что сегодня люди живут значи-

тельно дольше. По всей видимости, этого удалось достичь благодаря бурному развитию медицины в целом и здравоохранения в частности, а также ведению грамотной социальной политики, которая позволяет внедрять результаты многоуровневой работы по улучшению здоровья нации в повседневную жизнь человечества. По прогнозам различных специалистов в будущем количество людей в возрастной категории старше 60 лет существенно возрастет, а к 2050 г., возможно, даже превысит количество детей практически

<sup>1</sup> Контактная информация: azk05@mail.ru

вдвое. Безусловно, столь существенное увеличение продолжительности жизни не может не воодушевлять. Однако только лишь достижение долголетия не является окончательным этапом модернизированной медико-социальной политики. Принципиально важной задачей, стоящей перед большим количеством специалистов, является не только продление жизни каждого конкретного человека, но и улучшение ее качества. Это весьма значимо для людей старшего возраста, которые представляют собой немалую группу социально активных граждан, деятельность которых, профессиональная в том числе, влияет на развитие экономики каждого конкретного государства.

Соответственно количество женщин, входящих в период климактерия, также увеличивается с течением времени. Поэтому тенденции по увеличению продолжительности жизни, которые наблюдаются в последние десятилетия, напрямую затрагивают деятельность акушера-гинеколога ввиду того, что женщинам необходимо не только прожить долгую жизнь, но и снизить количество заболеваний, развитие которых нередко связано с наступлением периода менопаузального перехода и постменопаузы. Известно, что современные женщины 40% своей жизни будут проводить в периоде постменопаузы, из которых 85% столкнулись хотя бы с одним проявлением климактерического синдрома [2]. А учитывая высокую социальную активность женщин, перед врачами стоит большая задача — помочь пациенткам максимально мягко войти в период постменопаузы, минимизировав проявления климактерического синдрома. Известно, что климактерический синдром значительно снижает работоспособность и увеличивает вероятность пропусков работы по больничным листам на 82% [3]. Соответственно при возникновении менопаузальных расстройств всем женщинам, у которых нет противопоказаний, рекомендуют проведение менопаузальной гормональной терапии, подбор которой осуществляется персонализированно с учетом всех особенностей каждой конкретной пациентки.

Наиболее оптимальным временем начала гормональной терапии является перименопаузальный период. Иначе его называют «окном терапевтических возможностей», потому что именно в этот временной отрезок, охватывающий срок менопаузального перехода, менопаузу и 1 год постменопаузы, появляются и прогрессируют первые симптомы климактерического синдрома, которые беспокоят пациенток. Начав коррекцию гормонального дефицита именно в это время, можно предупредить развитие тяжелых соматических заболеваний, манифестация и быстрое развитие которых приходится в основном на поздний постменопаузальный период. Поэтому своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) способно предотвратить или смягчить негативные влияния гипоестрогенного состояния. К сожалению, в нашей стране ситуация с назначением МГТ оставляет желать лучшего. К 2020 г. в РФ проживало около 79 млн женщин, из них почти 16 млн — в возрасте 44–59 лет. В периоде постменопаузы находятся порядка 7 млн. При этом около трети из них могут иметь среднетяжелое или тяжелое течение климактерического синдрома. Безусловно, у примерно 20% женщин имеются те или иные противопоказания к проведению МГТ, однако подавляющее большинство женщин могут осуществлять гормональную коррекцию. Тем не менее на сегодняшний день лишь 355 тыс. пациенток в России принимают гормональную терапию, что составляет всего 1,3% от того количества женщин, которое должно быть охвачено лечением [14].

В течение физиологической перестройки женского организма, когда происходит истощение овариальных фолликулов, ведущее к угасанию функции яичников, снижению производства эстрогена и десенсибилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси обратной связи [1], выделяют несколько этапов. Первым из них является период менопаузального перехода, который начинается в возрасте 40–45 лет и продолжается вплоть до полного прекращения менструаций. Именно в это время могут возникать первые неприятные ощущения, связанные с гормональным дисбалансом — психосоматические и вазомоторные нарушения, которые выражаются в появлении приливов жара, чередующихся с ознобом, и ночной потливости [4], а также в изменении настроения, нарушении сна, артериальной гипо- или гипертензии. Стоит отметить, что эти симптомы, которые встречаются наиболее часто — у 50–80% женщин в климактерии [4], впервые могут возникнуть и в ранней постменопаузе, проскочив перименопаузу. Интересным фактом также является то, что появление вазомоторных и других симптомов менопаузы ассоциировано с большим риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в постменопаузальном периоде [5]. Во время менопаузального перехода отмечаются гормональные изменения — при продолжающихся менструациях на 2–3 день кровяных выделений фиксируют повышение концентрации ФСГ, уровень которого превышает таковой в репродуктивном периоде. При этом концентрация эстрадиола и простагландина E2 снижается.

Следующий этап репродуктивного старения — наступление менопаузы, которое можно оценить лишь ретроспективно после 12 месяцев отсутствия кровяных выделений из половых путей. Далее следует постменопауза, в которой выделяют раннюю стадию, которая по мнению разных авторов длится от 5 до 8 лет, и позднюю стадию. В постменопаузе вазомоторные симптомы уходят уже на второй план, уступая своеобразием первенство таким нарушениям, как урогенитальные и сексуальные расстройства, ухудшение состояния кожных покровов и других придатков кожи, которые относят к средневременным симптомам, возникающим приблизительно через 2–5 лет после последней менструации. Продолжаются изменения в гормональном профиле: прогрессивно увеличивается концентрация ФСГ, снижаются уровни ингибина В, АМГ и простагландина E2. В период поздней постменопаузы вазомоторные симптомы уже практически не беспокоят пациенток, наиболее ярко представлены проявления поздних нарушений, которые манифестируют в виде кардиоваскулярных заболеваний, остеопороза и выраженной дислипидемии.

Климактерический синдром, характеризующийся появлением различных симптомов, обусловленных состоянием гипоестрогении, представляет собой огромную медико-социальную проблему ввиду того, что он регистрируется у подавляющего большинства женщин в той или иной степени выраженности. По своей сути климактерический синдром есть не что иное, как нарушенная адаптация к снижению уровня половых гормонов. Всего у 15–20% женщин, вступающих в фазу репродуктивного старения, практически не возникает жалоб. Иными словами, у таких пациенток течение климактерии происходит по физиологическому пути. Однако большинство пациенток требуют к себе повышенного внимания, так как климактерический синдром имеет среднетяжелое или даже тяжелое течение, что существенно снижает качество жизни.



## Терапевтические эффекты МГТ и здоровье пациенток

Учитывая влияние, которое оказывает климактерический синдром на здоровье пациенток, подбор и назначение МГТ являются абсолютно обоснованными и должны быть первой линией терапии [9]. К тому же своевременно назначенное лечение не просто улучшает состояние женщин, но и достоверно снижает количество заболеваний в периоде поздней постменопаузы.

В настоящее время МГТ является наиболее эффективным методом терапии ранних климактерических симптомов. Гормональная коррекция продемонстрировала высокую эффективность в отношении приливов и повышенного потоотделения. Кроме того, МГТ положительно влияет на такие симптомы, связанные с гипоестрогенией, как проблемы со сном, перепады настроения, чувство подавленности и диспареуния [13].

Доказано, что МГТ эффективна в отношении возникновения остеопороза [10], который в особо выраженных случаях приводит к инвалидизации женщин. Известно, что более 85% всех эпизодов снижения минеральной плотности костей приходится именно на период постменопаузы [6]. Наиболее грозное осложнение, возникающее на фоне остеопороза, — перелом шейки бедра, который невозможно корригировать консервативными методами лечения. Таким образом, при переломе шейки бедра потребуются длительная и не самая простая операция по эндопротезированию, проведение которой не всегда удастся осуществить. В случае отсутствия оперативного лечения чуть меньше половины пациенток становятся инвалидами после переломов такого уровня сложности. Дефицит эстрогенов также оказывает большое влияние на состояние кожи и хрящевых образований, в том числе межпозвоночных дисков. Кожный покров теряет свой тургор, также увеличивается количество остеоартритов. Это обусловлено тем, что эстрогены принимают активное участие в метаболизме соединительных тканей всего организма. Во время постменопаузы соединительнотканного компонента становится существенно меньше, ввиду чего наблюдается старение всех структур, в которые он входит. Поэтому назначение МГТ может улучшить состояние здоровья женщин, а в некоторых случаях ряд патологических процессов, происходящих на фоне гипоестрогении, сделать обратимыми. Снижение уровня эстрогенов также оказывает колоссальное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Помимо непосредственного участия в обменных процессах в соединительной ткани, входящей в состав всех структур СССР, эстрогены через собственные рецепторы оказывают влияние на функционирование гладкомышечных структур сосудистой стенки, эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Экзогенное поступление эстрогенов при их дефиците в климактерическом периоде доказанно уменьшает риск развития различных ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца, а следовательно снижает показатели смертности от этой группы заболеваний, что подтверждено положением Глобального консенсуса. Положительное влияние МГТ также отмечено с позиции когнитивных функций пациенток. При условии начала терапии в ранней постменопаузе или в период перименопаузы возможно уменьшение риска развития сенильной деменции и болезни Альцгеймера. Однако в более поздние сроки начала лечения положительный эффект МГТ в отношении когнитивных функций не отмечен.

Интересные исследования были проведены по поводу влияния МГТ на здоровье женщин в отношении риска появления

сахарного диабета (СД). Проблема СД 2 типа является очень актуальной для женщин старшего возраста ввиду того, что уменьшение концентрации Е2, которое наблюдается уже в период менопаузального перехода, приводит к увеличению риска развития СД 2 типа на 47%, что подтверждают многочисленные исследования [7]. А появление любого климактерического симптома, независимо от степени его тяжести, связано с повышением частоты развития СД 2 типа на 18%. Вероятность появления заболевания возрастает параллельно с тяжестью и продолжительностью симптомов, независимо от наличия или отсутствия ожирения, которое является неотъемлемым спутником диабета [8]. Исходя из данных, представленных рядом авторов, женщины, принимающие комбинированный режим МГТ, реже болеют СД 2 типа, чем пациентки, не использующие гормональную терапию. При использовании монотерапии эстрогенами риск заболеваемости диабетом был также ниже, чем в популяции, однако применение только эстрогенов оказалось менее эффективным в сравнении с комбинированной схемой (12% против 21%). Иначе говоря, при применении МГТ у женщин с климактерическими симптомами возможны снижение риска СД 2 типа и улучшение липидного профиля [11, 12]. Между тем МГТ пока не рассматривают как метод профилактики возникновения СД ввиду недостаточного количества исследований в этом направлении. При уже имеющемся СД назначение МГТ не противопоказано. В этом случае необходимо обратить внимание на то, чтобы гестаген, входящий в состав препарата, был нейтральным в метаболическом плане. Поэтому предпочтение в данном случае стоит отдавать препаратам, содержащим в своем составе дидрогестерон. Применение гестагенов с андрогенным эффектом способствует повышению толерантности к глюкозе, концентрации свободных жирных кислот и прогрессированию ожирения абдоминального типа [15].

Одним из наиболее важных моментов, связанным с проведением МГТ, является относительная безопасность терапии в плане злокачественных заболеваний эндометрия. Именно страх возникновения онкологического процесса нередко отталкивает пациенток от приема МГТ, потенциальная польза которой значительно превышает потенциальный риск. Стоит отметить, что по мнению большого числа специалистов циклический прием МГТ даже снижает риск возникновения рака эндометрия в сравнении с теми пациентками, которые никогда не принимали гормональные препараты. Относительно вероятности развития рака шейки матки на фоне МГТ также существует доказательная база, данные которой свидетельствуют о том, что риск заболевания не возрастает, а некоторые исследователи утверждают, что он даже снижается. Исходя из приведенных сведений можно заключить, что назначение МГТ при наличии показаний для ее проведения с учетом всех противопоказаний действительно способно существенно улучшить большое количество показателей здоровья женщин как в ближайшее время, так и в отдаленном будущем [16].

Одним из краеугольных моментов назначения МГТ является срок лечения: препараты данной группы должны быть назначены пациенткам, возраст которых не превышает 60 лет, а длительность менопаузы составляет менее 10 лет. В противном случае пользы от проводимого лечения не будет абсолютно никакой, а риски по возникновению тех или иных осложнений, которые характерны для МГТ, существенно возрастут. Если же терапия назначена своевременно при отсутствии противопоказаний

к ее проведению, то вероятность появления осложнений от МГТ весьма невысока; при отмене лечения риски не будут превышать среднепопуляционные.

## Терапевтические возможности МГТ

МГТ включает в себя большое количество гормональных препаратов, применение которых эффективно при терапии климактерического синдрома. Кроме того, существуют также различные режимы приема МГТ, поэтому благодаря их наличию у врачей есть достаточное количество различных вариантов, среди которых можно выбрать наиболее адаптированный к конкретной пациентке. Гормональное лечение с целью коррекции климактерического синдрома можно принимать в виде монотерапии эстрогенами или прогестагенами. Эстрогенотерапию осуществляют приемом эстриола, эстрадиола валерата или 17 $\beta$ -эстрадиола. Однако такой режим МГТ допустим только для женщин, у которых была ранее удалена матка. В противном случае применение эстрогенов при сохраненной матке сопряжено с высоким риском развития гиперпластических процессов эндометрия и, как следствие, рака эндометрия. Поэтому женщинам с интактной маткой непременно нужно принимать эстрогены в комплексе с прогестагенами. Гестагены в качестве монотерапии могут быть использованы у пациенток в перименопаузе, когда требуется регуляция цикла или же существуют гиперпластические процессы эндометрия, возникшие на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении.

Второй режим МГТ — это использование комбинированной терапии в циклическом режиме двухфазными препаратами, которые имеют в своем составе как эстрогеновый, так и прогестагеновый компоненты. Начало такой терапии комбинированными препаратами возможно в фазу менопаузального перехода или в перименопаузу. Также в качестве МГТ можно применять монофазную комбинированную терапию в непрерывном режиме, в которую также входят эстроген и прогестаген, но уже в значительно меньших дозировках [19]. В зависимости от выбранного режима МГТ у женщин имеются или отсутствуют циклические кровяные выделения из половых путей. При проведении циклической терапии наблюдаются регулярные кровяные выделения из половых путей, представляющие собой менструальноподобную реакцию. Непрерывный режим монофазной комбинированной терапии предполагает отсутствие ежемесячных кровяных выделений.

## Проблемы приемлемости МГТ

Большой проблемой современной медицины является негативное отношение к гормонотерапии, в частности к той, которая назначается женщинам, находящимся в перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни [17]. Нередко пациентки относятся к такому виду терапии с большими подозрениями и опасениями, в связи с чем существует низкая приверженность к лечению. Помимо колоссальной проблемы гормонофобии, которую в нашей стране пока что не удается победить и которая в большинстве случаев является абсолютно необоснованной, ситуация с применением МГТ осложняется тем, что не только пациентки боятся развития осложнений и различных побочных эффектов, но и врачи других специальностей вносят свою лепту в негативное отношение к МГТ из-за отсутствия достаточных знаний [20].

Одним из таких моментов, отталкивающих от использования гормонотерапии, является риск возникновения аци-

клических кровотечений из половых путей на фоне лечения. Надо сказать, что вероятность возникновения кровотечения крайне мала, особенно в постменопаузе. Однако даже малая вероятность появления кровяных выделений пугает пациенток, особенно тех, у кого менстуральная функция уже отсутствует. Стоит отметить, что появление ациклических кровяных выделений при циклическом применении МГТ в период менопаузального перехода возможно в течение первых нескольких месяцев, когда происходит адаптация организма к экзогенному поступлению гормонов. В дальнейшем ациклические кровотечения, если таковые и возникли, должны прекратиться. Пациентки, принимающие МГТ, должны находиться на динамическом наблюдении, которое предполагает мониторинг эффективности лечения и нежелательных проявлений на фоне МГТ через 6–8 недель после начала лечения. В дальнейшем пациентки должны посещать врача каждые полгода в течение первого года терапии, а затем лишь 1 раз в год при условии хорошей переносимости лечения. С целью минимизации вероятности появления ациклических кровяных выделений препарат для МГТ должен иметь достаточно низкую дозу эстрогенов, но не менее того уровня, который обладает терапевтическим эффектом относительно менопаузальных симптомов.

При использовании непрерывного комбинированного режима МГТ, который показан женщинам в период постменопаузы, также возможно возникновение кровотечений из половых путей той или иной степени выраженности. У большинства женщин на фоне непрерывной менопаузальной терапии наблюдается аменорея, однако у некоторых все же возникают кровяные выделения в первые месяцы лечения, что, как уже упоминалось ранее, возникает крайне редко.

На данный момент времени пока нет абсолютно четкого понимания, по какой причине происходят кровотечения на фоне непрерывной комбинированной МГТ у женщин в постменопаузе. Безусловно, некоторые звенья патогенеза уже изучены, но зачастую они могут объяснить причину кровотечения лишь в общих чертах. Поэтому врачам, сталкивающимся с появлением кровотечения на фоне непрерывной комбинированной МГТ, достаточно непросто решить задачу по ведению таких пациенток.

## Ведение пациенток в постменопаузальном периоде с маточными кровотечениями на фоне приема МГТ

Особо пристального внимания заслуживают пациентки постменопаузального периода. В период постменопаузы вообще не должно быть кровяных выделений из половых путей, даже самых скудных, так как их появление — тревожный симптом, ориентирующий на онконастороженность. Появление кровяных выделений у женщин в постменопаузе на фоне приема МГТ имеет не меньшее значение. И если в первом случае тактика врача ясна, то во втором есть ряд затруднений. К сожалению, на данный момент времени нет единого разработанного и утвержденного алгоритма ведения пациенток с маточными кровотечениями на фоне приема МГТ. Тем не менее врачи должны четко понимать, какие шаги необходимо предпринимать, исходя из создавшейся клинической ситуации. Несмотря на то, что выявлены и объяснены некоторые аспекты патогенеза маточного кровотечения, все же этих знаний пока недостаточно, чтобы разработать протокол ведения таких пациенток. В этой связи необходимо проводить активные

исследования по вопросам патогенеза кровотечений в постменопаузе на фоне МГТ.

Как уже упоминалось ранее, кровотечения, хоть и редко, могут возникнуть в первые месяцы приема МГТ. Однако само наличие таких симптомов должно насторожить врачей. Несмотря на то, что перед назначением МГТ пациентки проходят тщательное и детальное обследование с включением инструментальных и лабораторных методов исследования, а также с проведением консультаций у различных специалистов, за короткий срок лечения могут сформироваться патологические процессы, которые будут обуславливать наличие тревожных симптомов.

При появлении кровяных выделений из половых путей на фоне гормональной коррекции гипоестрогении необходимо повторно тщательно обследовать пациентку с целью выяснения причины кровотечения. Помимо клинических, биохимических и коагулологических исследований анализов крови, пациентки также должны пройти УЗИ органов малого таза. В случае наличия каких-либо патологических изменений при УЗ-сканировании женщину с кровяными выделениями в постменопаузе следует госпитализировать с целью проведения оперативного лечения, в которое будет входить гистероскопия с последующим раздельным диагностическим выскабливанием слизистой цервикального канала и стенок полости матки, а также отменить гормональную терапию.

Дальнейшее назначение МГТ напрямую связано с результатами гистологического исследования. При возникновении гиперплазии эндометрия требуется лечение данного патологического процесса с последующей оценкой дальнейшей тактики ведения пациентки. В случае необходимости коррекции состояния пациентки в отношении климактерического синдрома и при наличии противопоказаний к МГТ, которым в данном случае будет являться гиперпластический процесс, можно использовать альтернативные методы лечения препаратами на основе растительных компонентов, которые способны оказывать симптоматический эффект [18].

Если при проведении обследования по поводу появления кровяных выделений из половых путей не было выявлено органической патологии, МГТ можно продолжить с обязательной корректировкой дозы препарата, не забывая о необходимости дальнейшего обследования у врачей других специальностей, например, у терапевтов. В этом случае можно повторно назначить МГТ под тщательным контролем за состоянием пациентки. Однако в данном случае рекомендовано использовать более низкие терапевтические дозы.

### Терапевтические возможности

На сегодняшний день у врачей есть немалое количество лекарственных средств, которые можно использовать в качестве МГТ. Наиболее широко распространена линейка препаратов Фемостон®. На фармацевтическом рынке представлены 4 вариации препарата, которые отличаются друг от друга количеством действующих веществ, входящих в состав препарата, благодаря чему можно подобрать оптимальную терапию для каждой конкретной пациентки с учетом всех ее индивидуальных особенностей. Возможность титрования препарата качественно выделяет Фемостон® перед всеми другими торговыми марками. Состав препарата также имеет ряд преимуществ: в Фемостон® входят дидрогестерон, представляющий собой аналог натурального прогестерона, и микронизированный 17β-эстрадиол. Микронизированный 17β-эстрадиол оказывает наименее выраженное неблагопри-

ятное действие на гепатоциты, чем другие эстрогенные компоненты, входящие в состав препаратов для лечения климактерического синдрома. Дидрогестерон также имеет большое количество положительных характеристик. Несмотря на то, что он максимально близок к натуральному прогестерону, имеющиеся структурные отличия обуславливают его метаболическую стабильность и высокую активность при пероральном применении. Кроме того, он не влияет на фармакокинетические параметры 17β-эстрадиола. Данные многочисленных проведенных исследований свидетельствуют о том, что дидрогестерон не повышает риск возникновения рака молочной железы и даже стимулирует апоптоз раковых клеток в отличие от синтетических гестагенов [21, 22]. Также применение дидрогестерона не показало статистического повышения риска венозных тромбозов независимо от возраста пациенток, индекса массы тела, длительности или режима приема препарата [23]. Кроме того, дидрогестерон является безопасным в отношении риска развития рака эндометрия и не имеет негативного влияния на метаболизм [24, 25]. Также дидрогестерон не влияет на уровень андрогенов, в то время как другие гестагены могут увеличивать их уровень, что будет обуславливать возникновение гиперандрогенных состояний [26].

При купировании климактерических симптомов в постменопаузе наиболее рационально применять Фемостон® конти, который содержит 1 мг микронизированного 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона. Этот препарат назначается в непрерывном режиме после соответствующего и тщательного обследования пациенток с проведением дополнительного обследования через 6-8 недель после начала приема, который потом следует повторить через 6 мес. В случае хорошей переносимости и высокой эффективности препарата через некоторое время можно перейти на еще более мягкую форму — Фемостон® мини, в котором содержание активных веществ в 2 раза меньше, чем в Фемостон® конти. Один из принципов МГТ состоит в том, чтобы вести пациентку на максимально низких, но при этом эффективных дозах препарата. Поэтому если в течение длительного времени, а именно более 6 месяцев терапии отсутствуют проявления климактерического синдрома, рационально перейти на препарат с меньшими концентрациями действующих веществ.

Низкодозированные препараты линейки Фемостон® благоприятно влияют на различные проявления климактерического синдрома. Они доказанно уменьшают резорбцию костной ткани, тем самым значительно снижают риск патологических переломов. Также они оказывают благоприятное действие на метаболизм, увеличивая количество ЛПВП и уменьшая концентрацию ЛПНП, снижают количество гомоцистеина, который может оказывать негативное влияние на ССС. Кроме того, отмечено положительное влияние препаратов на липидный профиль. Таким образом, применяя комбинированную МГТ в непрерывном режиме, удается достичь кардиопротективного эффекта, что качественно отражается в снижении количества ССЗ в постменопаузальном периоде. У подавляющего большинства пациенток, длительно принимающих низкодозированные препараты линейки Фемостон®, не возникает увеличения массы тела, не возрастают риски по развитию рака молочных желез и эндометрия, а также крайне редко встречаются эпизоды маточных кровотечений, что подтверждают многочисленные исследования. Одно из последних было посвящено изучению эффективности и безопасности препарата Фемостон® мини.



В результате были получены сведения о хорошей переносимости терапии во всех группах исследования. Данных за возникновение рака молочных желез не было, и лишь в одном случае были получены сведения о развитии простой гиперплазии эндометрия. Таким образом, применение ультранизкодозированной терапии с использованием 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона в разных подгруппах пациенток продемонстрировало достаточную эффективность и абсолютную безопасность в терапии климактерического синдрома [27]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Perlman et al. The etiology of menopause: not just ovarian dysfunction but also a role for the central nervous system // *Global Reproductive Health*. 2018; 3: e08.
- Gartoulla P., Bell R. J., Worsley R., Davis S. R. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability // *Maturitas*. 2016; 87: 33-39.
- Griffiths A., Ceausu I., Depypere H. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women // *Maturitas*. 2016; 85: 79-81.
- Юренева С. В. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 88 с.  
[Yureneva S. V. Sovremennyye podkhody k korrektsii menopauzal'nykh rasstroystv. [Modern approaches to the correction of menopausal disorders.] M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 88.]
- Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M., Franco O. H. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417. eCollection 2016.
- Хамошина М. Б., Бриль Ю. А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.  
[Khamoshina M. B., Bril' Yu. A. Menopauzal'nyye rasstroystva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. [Menopausal disorders: variability of therapeutic approaches] M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2014. P. 20.]
- Park S. K., Harlow S. D., Zheng H., et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes // *Diabet. Med*. 2017; 34: 531-538.
- Gray K. E., Katon J. G., LeBlanc E. S., et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? // *Menopause*. 2018; 25 (5): 520-530.
- Baber R. J., et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19: 109-150.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2017; 24: 728-753.
- Anagnostis P. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020; 135: 82-88. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32209279.
- Slopien R., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2018; 117: 6-10.
- Informed Health Online. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279309/?report=printable. Accessed April 3, 2019.
- Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // ОРГЗДРАВ. 2020, 4.  
[Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo effekta pri priyeme menopauzal'noy gormonal'noy terapii [Assessment of the demographic, social and economic effect of taking menopausal hormone therapy] // ORGZDRAV. 2020, 4.]
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020; 135: 82-88.
- Зайдиева Я. З. Маточные кровотечения в климактерии на фоне заместительной гормональной терапии: эффект прогестогенов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13 (5): 28-31.  
[Zaydiyeva YA. Z. Matochnyye krvotecheniya v klimakterii na fone zamestitel'noy gormonal'noy terapii: effekt progesteronov [Uterine bleeding in menopause against the background of hormone replacement therapy: the effect of progestogens] // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13 (5): 28-31.]
- Татарова Н. А., Айрапетян М. С., Жигалова Е. В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода // РМЖ. 2017; 2: 98-103.  
[Tatarova N. A., Ayrapetyan M. S., Zhigalova Ye. V. Startovaya terapiya klimaktericheskogo sindroma perekhodnogo menopauzal'nogo perioda [Initial therapy of climacteric syndrome of the transitional menopausal period] // RMJ. 2017; 2: 98-103.]
- Зайдиева Я. З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии // РМЖ. Мать и дитя. 2017; 12: 873-878.  
[Zaydiyeva Ya. Z. Al'ternativnaya terapiya menopauzal'nykh rasstroystv u zhenshchin v klimakterii [Alternative therapy of menopausal disorders in women in menopause] // RMJ. Mat' i ditya. 2017; 12: 873-878.]
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» (утв. президентом Российского общества акушеров-гинекологов). М., 2018. 40 с.  
[Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) «Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin v zreloem vozraste» (utv. prezidentom Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov). [Clinical guidelines (treatment protocol) «Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood» (approved by the President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists)] M., 2018. P. 40.]
- Cutimanco-Pacheco V., Arriola-Montenegro J., Mezones-Holguin E., Niño-García R., Bonifacio-Morales N., Lucchetti-Rodríguez A., Ticona-Chávez E., Blümel J. E., Pérez-López F. R., Chedraui P. Menopausal symptoms are associated with non-adherence to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected middle-aged women // *Climacteric*. 2020; 23 (3).
- Yang Z., Hu Y., Zhang J., Xu L., Zeng R., Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (2): 87-92.
- Gompel A., Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment // *Climacteric*. 2018; 21 (4): 326-332.
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *Br. Med. J*. 2019; 364: k4810.
- Sjögren L. L., Mørch L. S., Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review // *Maturitas*. 2016; 91: 25-35.
- Yang Z., Hu Y., Zhang J., Xu L., Zeng R., Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (2): 87-92.
- Капеева Е. Н. Тромбозы и гестагены // Доктор.Ру. 2019; 7 (162): 57-64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.  
[Kareva E. N. Trombozy i gestageny [Thrombosis and gestagens] // Doktor.Ru 2019; 7 (162): 57-64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.]
- Tsiligiannis S. et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms // *Maturitas*. 2020.

# Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями)

Н. А. Семенова<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Е. А. Шестопалова<sup>\*</sup>

Л. В. Лязина<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

С. И. Куцев<sup>\*</sup>, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

<sup>\*</sup> ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> СПб ГКУЗ МГЦ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Целью данного исследования было изучить эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания у детей с наследственными нарушениями обмена аминокислот с рождения до трех лет. Проведено открытое, многоцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование. В исследование включены 8 пациентов с установленным диагнозом в возрасте от рождения до 2 лет 11 месяцев. Пациенты были распределены на группы в зависимости от диагноза и вида исследуемого продукта (ИП). Оценка эффективности проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, на основании полученных клинических и лабораторных данных. На протяжении всего исследования все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, аллергических реакций, ухудшения соматического и неврологического статуса не зарегистрировано ни в одном случае. На фоне лечения зафиксированы оптимальные уровни нейротоксичных метаболитов в крови и моче. Показана высокая клиническая эффективность ИП у детей с наследственными нарушениями обмена аминокислот с рождения до трех лет.

**Ключевые слова:** метилмалоновая, пропионовая ацидурия, глутаровая ацидурия I-го типа, лейциноз, болезнь мочи с запахом кленового сиропа.

**Для цитирования:** Семенова Н. А., Шестопалова Е. А., Лязина Л. В., Куцев С. И. Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями) // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.007

## The use of specialized products of children's dietary medical nutrition for children with organic aciduria (acidemia)

N. A. Semenova<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, E. A. Shestopalova<sup>\*</sup>, L. V. Lyazina<sup>\*\*</sup>, S. I. Kutsev<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> St. Petersburg State Public Health Institution «Diagnostic Center (medico-genetic)», St. Petersburg, Russia

**Abstract.** To assess the efficacy, safety and tolerability of the products specialized children's dietary nutritional therapy in children with Inherited disorders of amino acid metabolism from birth to three years. 8 children from birth to 2y 11m with verified diagnoses were enrolled in this open-label multicenter prospective non-controlled study. Patients were separated to the groups depending on diagnose and nutritional treatment products. Clinical efficacy of the products was assessed according to the Good Clinical Practice guidelines based on clinical and laboratory tests. All patients taken nutritional treatment products throughout the study. No dyspepsia, allergic reactions, impairment of somatic and neurological status were reported. After the treatment, levels of neurotoxic metabolites in the blood and urine were optimal. Nutritional therapy is highly effective in children with Inherited disorders of amino acid metabolism from birth to three years.

**Keywords:** methylmalonic, propionic aciduria, glutaric aciduria type I, leucinos, maple syrup urine disease.

**For citation:** Semenova N. A., Shestopalova E. A., Lyazina L. V., Kutsev S. I. The use of specialized products of children's dietary medical nutrition for children with organic aciduria (acidemia) // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.007

<sup>1</sup> Контактная информация: Semenova@med-gen.ru

**О**рганические ацидемии (органические ацидурии; ОА) относятся к группе заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Большинство из них возникает в результате нарушения катаболизма различных аминокислот. Патогенез каждого из них чаще всего связан с дефицитом фермента, обусловленным мутациями в кодирующем гене, что приводит к накоплению метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки разных органов и систем.

Самая распространенная группа среди этих заболеваний — нарушения катаболизма аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина) и лизина [1]. Эта группа включает лейциноз (болезнь «кленового сиропа»; MSUD), пропионовую, метилмалоновую ацидурии, глутаровую ацидурию 1-го типа (ГА1) и некоторые другие.

Пациенты с ОА обычно рождаются с хорошими антропометрическими показателями и оценкой по шкале Апгар и могут ничем не отличаться от здоровых новорожденных. Дебют заболевания в основном приходится на первый год (чаще месяцы) жизни, гораздо реже встречаются формы с более поздней манифестацией. Клинические проявления классических ранних форм ОА характеризуются острым началом с развитием симптомов метаболической декомпенсации: трудности вскармливания, рвота, нарушения сознания до степени угнетения и комы, эпилепсия, изменения мышечного тонуса [1, 2].

Диагностика ОА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлениях, определении уровня аминокислот в крови и органических кислот в моче. Основными методами лабораторной диагностики этих заболеваний являются биохимические методы: tandemная масс-спектрометрия (МС/МС) и газовая хроматография мочи (ГХМ) [1].

Для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования с целью прогноза потомства проводится молекулярно-генетическое исследование.

**Метилмалоновая ацидемия** (ацидурия; ММА; МКБ-10: E71.1) — аутосомно-рецессивное, генетически гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное нарушением катаболизма аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:48 000 — 1:61 000 [3]. Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглициемии, гипогликемии.

Биохимическая диагностика ММА основана на определении уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина в крови, а также содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот — метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина.

**Пропионовая ацидемия** (ацидурия; ПА; МКБ-10: E71.1) — аутосомно-рецессивное, генетически гетерогенное, наследственное заболевание из группы ОА, обусловленное нарушением катаболизма аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США — 1:350 000 [4]. Патогенез заболевания сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА.

Биохимическая диагностика ПА основана на определении уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина в крови, содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот — 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.

**Лейциноз** (болезнь «кленового сиропа»; МКБ-10: E71.0) — наследственное, генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание из группы ОА, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушением катаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Относится к классу крайне редких (орфанных) заболеваний. Лейциноз встречается в различных популяциях с частотой 1:185 000 [5]. Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов — 2-кетоглиоксиловой, 2-кетоглиоксилиновой, 2-кетоглиоксилиновой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Большую роль в патогенезе играют кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

Биохимическая диагностика лейциноза основана на определении уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот — 2-кетоглиоксиловой, 2-кетоглиоксилиновой, 2-кетоглиоксилиновой.

**ГА1** (МКБ-10: E72.3) — клинически гетерогенное, аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене GCDH, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу. Этот фермент участвует в катаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. Дефицит его приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. ГА1 относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 новорожденных [6]. Механизмы развития ГА1 до конца не изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в катаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора.

Биохимическая диагностика ГА1 основана на определении концентрации глутарилкарнитина (C5DC) в пятнах высушенной крови, а также 3-ОН-глутаровой кислоты в моче.



**Основными принципами терапии ОА являются:**

1. Строгое ограничение белка пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступления в организм аминокислот, метаболизм которых нарушен.

2. Обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих патогенетически значимых аминокислот.

3. С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма показано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов.

4. Диетотерапия назначается индивидуально специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с ОА.

5. Своевременное начало лечения позволяет в значительной степени улучшить прогноз заболевания, а в некоторых случаях спасти жизнь ребенку.

Компания Nutricia — один из мировых лидеров по производству продуктов специализированного диетического питания высочайшего качества — уделяет огромное внимание совершенствованию формул своей продукции, основываясь на данных современных научных достижений. С целью осуществления диетотерапии у детей с ОА компания разработала продукты специализированного лечебного питания:

- **ММА/РА Анамикс Инфанта** — специализированный продукт диетического лечебного питания для страдающих метилмалоновой или пропионовой ацидезией детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) — в качестве основного питания и для детей до 3 лет — в качестве дополнительного питания. Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением метионина, треонина, валина), а также жиры, витамины, минералы.

- **MSUD Анамикс Инфанта** — специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания для детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет, страдающих лейцинозом (болезнь «кленового сиропа»). Представляет собой сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением изолейцина, лейцина, валина), жиров, витаминов и минералов.

- **GA1 Анамикс Инфанта** — специализированный продукт диетического лечебного питания для детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет, страдающих ГА1. Представляет собой продукт, содержащий сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот за исключением лизина.

Состав всех продуктов обогащен длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами с пребиотическим эффектом, а также максимально приближен к составу грудного молока.

Целью данного исследования было изучить эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфанта, MSUD Анамикс Инфанта и GA1 Анамикс Инфанта при метилмалоновой, пропионовой ацидуриях, лейцинозе и ГА1 у детей от рождения до трех лет.

**Пациенты и методы исследования**

В амбулаторных условиях проведено открытое, многоцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование. Работа

выполнена на базе ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова (Москва) и СПб ГКУЗ МГЦ (Санкт-Петербург).

В исследование включены 8 пациентов с подтвержденным диагнозом ОА (ММА, ПА, лейциноз и ГА1) от рождения до 2 лет и 11 месяцев включительно. Диагноз всем детям был установлен на основании клинико-лабораторных данных, подтвержден молекулярно-диагностическим методом. Количество пациентов определялось крайне низкой частотой заболеваний и возрастными ограничениями.

Пациенты или их родители (или иные законные представители пациента) предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все дети были разделены на 3 группы: в первую вошли пациенты с ММА и ПА, получающие ИП ММА/РА Анамикс Инфанта; во вторую — дети с лейцинозом, получающие ИП MSUD Анамикс Инфанта; в третью — с ГА1, получающие ИП GA1 Анамикс Инфанта.

Оценка клинической эффективности и переносимости ИП у детей с ОА проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах Евросоюза, на основании полученных данных осмотра и результатов обследования.

**Характеристика исследуемых групп**

В первую группу включены 5 детей: 4 с установленной малоновой ацидурией (1 девочка и 3 мальчика) и один мальчик с пропионовой ацидурией. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил  $11,6 \pm 9,9$  месяца (минимальный — 4 месяца, максимальный — 28 месяцев). Все дети родились доношенными на сроке  $40 \pm 1$  неделя. Показатели физического развития при рождении соответствовали гестационному возрасту. Средняя масса тела мальчиков при рождении составила  $3020 \pm 393$  г, девочка весила при рождении 3000 г; длина мальчиков —  $50 \pm 1,4$  см, девочки — 50 см.

Четырем из пяти детей диагноз установлен более 3 месяцев назад, они уже получали специализированные продукты питания. Один ребенок был включен в исследование сразу после установления диагноза. В качестве дополнительной терапии дети получали левокарнитин, девочке был назначен окскарбазепин с противоэпилептической целью. Все дети имели задержку моторного и психоречевого развития. У троих на МРТ головного мозга выявлены атрофические

Таблица 1  
Основные и дополнительные биохимические критерии оценки эффективности ИП

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Основные	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пропионил-карнитин (C3)</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метилмалоновая кислота</li> <li>• гидрокси-пропионовая кислота</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лейцин</li> <li>• валин</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-кетоизокaproновая кислота</li> <li>• 2-кето-3-метил-валериановая кислота</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глутарил-карнитин (C5DC)</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-ОН-глутаровая кислота</li> <li>• глутаровая кислота</li> </ul>
Дополнительные	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> <li>• глицин</li> <li>• валин</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> </ul>

изменения. При ЭЭГ у двоих из них зарегистрирована эпилептиформная активность. У одного ребенка диагностирована кардиомиопатия по данным ультразвукового исследования.

Во вторую группу включен 1 ребенок — мальчик 2 лет 7 месяцев с установленным диагнозом «лейциноз». Ребенок родился доношенным с массой 3300, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Диагноз установлен сразу после рождения в связи с отягощенной родословной по данному заболеванию (первому ребенку был установлен диагноз «лейциноз», обусловленный биаллельными мутациями в гене *BCKDHA*, ребенок умер в возрасте 1 месяца жизни). Диетотерапия с применением СПЛП была назначена сразу после установления диагноза. Дополнительно ребенок получал левокарнитин. Моторное развитие по возрасту, психоречевое — с темповой задержкой: ребенок говорит отдельные слова, фразовой речи нет, навыки опрятности сформированы не полностью.

В третью группу включен мальчик в возрасте 1 год 11 месяцев и девочка в возрасте 2 лет 4 месяцев с установленным диагнозом ГА1. Масса мальчика при рождении составляла 3870 г, девочки — 3030 г, длина — 55 и 50 см соответственно. Оба ребенка родились доношенными в удовлетворительном состоянии, перинатальный период протекал благополучно. Первые симптомы заболевания появились на первом году жизни в виде рвоты, трудностей вскармливания, у девочки — в виде развития судорожного синдрома после травмы. Диагноз установлен на основании результатов биохимических исследований — значимое повышение уровня C5DC до 4,84 мкМ/л (норма — 0–0,45 мкМ/л) и повышенная экскреция глутаровой кислоты с мочой (более 13 000 ммоль/моль креатинина у обоих при норме — 0–2 ммоль/моль креатинина). Подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Оба ребенка имели задержку моторного и психоречевого развития. У девочки при МРТ-исследовании отмечались изменения белого вещества и ствола головного мозга. На ЭЭГ патологической активности у нее не зарегистрировано.

Оценку эффективности ИП проводили путем определения уровней аминокислот крови и мочи, а также специфических ацилкарнитинов в крови. Оценка переносимости основывалась на частоте и тяжести развившихся в ходе исследования нежелательных явлений, в том числе аллергических реакций, а также изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. Проводился анализ удовлетворенности врачом и родителем пациента проводимой терапией с помощью анкетирования, а также числа пациентов, досрочно прекративших исследование.

Длительность исследования составила  $30 \pm 2$  дня. Предусматривалось два визита к врачу-исследователю (дополнительные визиты назначались по показаниям), во время которых проводился сбор информации (жалобы, анамнез, данные физикального осмотра с оценкой физического развития, анализ медицинской документации), а также проведение анализа уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови и моче.

Анамнестический метод включал сбор и анализ жалоб, сведений об анамнезе жизни (*anamnesis vitae*) и заболевания (*anamnesis morbi*) и проводился путем непосредственного опроса родителей, анализа медицинской документации: истории болезни, амбулаторных карт и пр. Оценка соматического статуса включала в себя осмотр (с анализом общего состояния и самочувствия пациента) состояния слизистого и кожного покровов, проводилась оценка функции отдельных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей, желудочно-кишечного тракта и др. Оценивалось наличие/отсутствие диспепсических явлений, аллергических реакций, отказов от потребления ИП.

Таблица 2  
Динамика основных показателей у детей первой группы (ММА/ПА)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	$-1,82 \pm 1,17$	$-1,33 \pm 1,03$
Вес	$\pm 2SD$	$-1,72 \pm 1,21$	$-1,56 \pm 0,9$
C3 (кровь)	0,13–7,4 мкМ/л	$10,13 \pm 13,4$	$8,67 \pm 13,97$
Метилмалоновая кислота (моча)	0–2 ммоль/моль креатинина	$1482 \pm 450$	$201 \pm 342$
Гидроксипропионовая кислота (моча)	3–10 ммоль/моль креатинина	42	31

Таблица 3  
Динамика основных показателей у ребенка из второй группы (лейциноз)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	0,8	1,02
Вес	$\pm 2SD$	-1,14	-0,85
Лейцин (кровь)	30–370 мкМ/л мкМ/л	1284	904,16
2-кето-3-метил-валериановая кислота (моча)	0–2 ммоль/моль креатинина	0,004	0,001
2-кетоизоквалериановая кислота мочи	0–2 ммоль/моль креатинина	21,15	2,1

Таблица 4  
Динамика основных показателей у детей из третьей группы (ГА1)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	Д: -1,58 М: -1,95	Д: -1,77 М: -1,91
Вес	$\pm 2SD$	Д: -0,84 М: 1,01	Д: -0,81 М: 1,01
Глутарилкарнитин (C5DC)	0–0,45 мкМ/л	Д: 0,5 М: 2,4	Д: 0,35 М: 1,9
3-ОН-глутаровая кислота	0–2 ммоль/моль креатинина	Д: 5340 М: 3337	Д: 4120 М: 39,92

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы WHO Anthroplus 2009 на основании оценки антропометрических показателей — массы и длины тела, измерение которых проводилось с помощью стандартизированных электронных весов и ростометров. Далее показатели Z-scores отношения массы тела к возрасту, длины к возрасту, окружности головы к возрасту и массы тела к длине оценивали при рождении, перед началом диетического лечения и на фоне диетического лечения ИП. Оценка физического развития пациентов базировалась на диагностике отклонений антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам WHO Anthroplus 2009 средневозрастными показателями Z-score массы и длины тела считали показатели в пределах  $\pm 2 SD$  (standard deviation — стандартное отклонение).

Оценка неврологического статуса и психомоторного развития выполнялась с применением методик, используемых для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития детей; использовался метод

количественной оценки нарушения психомоторного развития Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [7].

Всем детям при первом визите был назначен ИП, проведен расчет питания в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [3-6]. Для назначения и коррекции диетотерапии всем пациентам проводили оценку фактического питания, включая режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивалась пищевая ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белки, жиры и углеводы). Сравнение проводилось с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей данного возраста [7].

Определение уровней специфических аминокислот и ацилкарнитинов крови и мочи осуществлялось дважды: до начала лечения и при завершении исследования (табл. 1). Анализ проводился на образце периферической крови, взятой на бланк-фильтр (форма № 903). Взятие образцов крови на фильтровальные бумажные тест-бланки осуществлялось утром натощак, не ранее чем через 3 часа после еды. Анализ выполнялся методом tandemной масс-спектрометрии. Концентрацию органических кислот мочи определяли методом газовой хроматографии.

Оценка удовлетворенности врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии осуществлялась методом анкетирования с помощью шкалы от 1 до 5, в которой 1 соответствует утверждению «Полностью не удовлетворен», а 5 — «Полностью удовлетворен». Основными критериями оценки были удовлетворенность проводимым лечением, удовлетворенность быстротой уменьшения симптомов и удовлетворенность общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Общий балл суммировался по трем

критериям: максимальный соответствовал 15, минимальный — 3.

Статистическая обработка клинических данных производилась с помощью стандартных методов статистической обработки и пакета компьютерных программ Statistica, Microsoft office.

### Результаты и обсуждение

На протяжении  $30 \pm 2$  дней все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций и других нежелательных явлений в ходе всего исследования не зарегистрировано ни у одного ребенка. Показатели физического развития несколько улучшились (табл. 2-4). Со стороны соматического и неврологического статуса ухудшений не возникло ни в одном случае. У троих детей с ММА уменьшилась раздражительность, сон стал более спокойным.

Уровни pH и глюкозы крови до и после назначения ИП находились в норме. Уровень общего карнитина — в пределах референсных значений.

Со стороны специфических биохимических маркеров (аминокислот и ацилкарнитинов) у детей с ММА отмечено их снижение и нормализация у впервые диагностированного ребенка с ММА. Все данные представлены в табл. 2. У ребенка с ПА улучшились показатели биохимических маркеров. Достичь их нормализации у него не удалось, что обусловлено тяжестью течения заболевания (в ранее проведенных исследованиях уровень гидроксипропионовой кислоты в моче повышен).

У ребенка с лейцинозом отмечалась тиамин-нечувствительная форма. Ребенок дополнительно получал левокарнитин.

**NUTRICIA** | METABOLICS  
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

**ПРАВИЛЬНОЕ НАЧАЛО  
ДИЕТОТЕРАПИИ**

С рождения

**Anamix infant**  
PKU  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
MSUD  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
GA1  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
MMA/PA  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
TYR  
АНАМИКС ИНФАНТ

Реклама

Информация только для сотрудников системы здравоохранения



На фоне лечения отмечено снижение уровня лейцина и органических кислот в моче. Данные представлены в табл. 3.

У детей с ГА1 на фоне применения ИП было показано значимое снижение уровней специфических маркеров в крови и моче. Данные представлены в табл. 4.

Анализ удовлетворенности родителей (законных представителей) ребенка и врача проводимым лечением показал высокую удовлетворенность как со стороны родителей, так и со стороны врача ( $14,6 \pm 0,74$  и  $13,8 \pm 1,34$  соответственно).

## Выводы

Диетотерапия является главной составляющей в лечении больных с ОА. В основе диетотерапии лежит ограничение поступления аминокислот, обмен которых нарушен. Для этого назначают низкобелковую диету согласно физиологическим потребностям. Восполнение белка (источника незаменимых аминокислот) осуществляется путем назначения специализированных продуктов питания, не содержащих патогенетически значимых аминокислот и позволяющих ребенку расти и развиваться.

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфант, MSUD Анамикс Инфант и ГА1 Анамикс Инфант, что выражалось в снижении уровня специфических биохимических метаболитов, обладающих нейротоксическим действием. На протяжении всего исследования не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательных явлений и досрочного прекращения исследования.

Более того, была показана высокая удовлетворенность проводимой терапией как со стороны родителей (законных представителей) ребенка, так и со стороны врачей.

Таким образом, продукты детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфант, MSUD Анамикс Инфант и ГА1 Анамикс Инфант полностью соответствуют требованиям к диетотерапии питания больных детей, страдающих наследственными нарушениями обмена аминокислот/органических кислот, и могут быть рекомендованы для их лечения. ■

*Исследование проведено при поддержке компании Nutricia.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейро-метаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2019. 358 с.  
[Mikhaylova S. V., Zakharova Ye. Yu., Petrukhin A. S. Neyrometabolicheskiye zabolevaniya u detey i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu. [Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnostics and approaches to treatment.] 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Litterra, 2019. P. 358.]
2. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J. H. (Editors). Inborn Metabolic Diseases. Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2000, 2006. Printed in Germany. 561 p.
3. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Бушуева Т. В., Вишнёва Е. А., Глоба О. В., Журкова Н. В., Захарова Е. Ю., Звонкова Н. Г., Кузнецова Л. М., Куцев С. И., Михайлова С. В., Николаева Е. А., Новиков П. В., Пушков А. А., Савостьянов К. В.,

Селимзянова Л. П. Метилма-лоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации // Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (4): 258-271. DOI: 10.15690/pf.v14i4.1757.

[Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Bushuyeva T. V., Vishnova Ye. A., Globa O. V., Zhurkova N. V., Zakharova Ye. Yu., Zvonkova N. G., Kuzenkova L. M., Kutsev S. I., Mikhaylova S. V., Nikolayeva Ye. A., Novikov P. V., Pushkov A. A., Savost'yanov K. V., Selimzyanova L. R. Metilmalonovaya atsiduriya u detey: klinicheskiye rekomendatsii [Methylmalonic aciduria in children: clinical guidelines] Pediatricheskaya farmakologiya. 2017; 14 (4): 258-271. DOI: 10.15690/pf.v14i4.1757.]

4. Пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей: Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2018. 41 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20_2018.pdf)  
[Propionic aciduria (acidemia) in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2018; 41 (in Russ).]
5. Болезнь «кленового сиропа» у детей. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2018. 35 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2_2018.pdf)  
[Maple syrup disease in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2018; 35 (in Russ).]
6. Глутаровая ацидурия тип I у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2017. 43 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%93%D0%BB%D1%83%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F%20%D1%82%D0%B8%D0%BF%201%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%93%D0%BB%D1%83%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F%20%D1%82%D0%B8%D0%BF%201%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1_2018.pdf)  
[Glutaric aciduria type I in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2017; 43 (in Russ).]
7. Журба Л. Т., Мاستюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. 272 с.  
[Zhurba L. T., Mastjukova Ye. M. Narusheniye psikhomotornogo razvitiya detey pervogo goda zhizni. [Violation of psychomotor development in children of the first year of life.] M.: Meditsina, 1981. p 272.]
8. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).  
[MP 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnoyey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii» [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation] (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008 g.).]

# Ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по диروفилариозу человека в Астраханской области

Р. С. Аракельян<sup>\*, 1</sup>, кандидат медицинских наук

В. А. Ирдеева<sup>\*, \*\*</sup>

Е. И. Окунская<sup>\*\*\*</sup>

Х. М. Галимзянов<sup>\*</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Т. М. Деева<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

<sup>\*\*</sup> ГБУЗ АО Городской клинический родильный дом г. Астрахани, Астрахань, Россия

<sup>\*\*\*</sup> ГБУЗ АО ДГП № 3, Астрахань, Россия

**Резюме.** Целью данной работы являлся ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по диروفилариозу человека в Астраханской области за период с 1951 по 2019 гг. Так, были проанализированы 81 эпидемиологическая карта лиц, инвазированных диروفилариями, а также карты амбулаторного приема пациентов Гельминтологического центра. Всего за анализируемый период с 1951 по 2019 гг. на территории Астраханской области был зарегистрирован 81 местный случай заражения человека диروفилариями. Наибольшее число случаев диروفилариоза отмечалось в конце 1990-х – начале 2000-х годов – 63% (n = 51), а их пик был зарегистрирован в 2000 и 2002 гг. – 13,6% (n = 11) и 11,1% (n = 9) соответственно. В большинстве случаев выставлялись неправильные диагнозы – 77,8%. Все описанные случаи являлись местными – пациенты никуда за пределы Астраханской области не выезжали. Диагноз диروفилариоз выставлялся на основании данных клинической картины, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторного исследования крови. Таким образом, проблема диروفилариоза остается актуальной на сегодняшний день, о чем свидетельствуют новые случаи заболевания человека; основным местом локализации являются области век, орбиты и волосистой части головы; диروفилариоз чаще отмечался у лиц женского пола, вследствие того, что в отличие от мужчин женщины более тщательно следят за своей внешностью; характерными признаками диروفилариоза являются гиперемия, отек, боль в месте локализации гельминта, а также миграция паразита под кожей; в большинстве случаев выставляются неправильные диагнозы.

**Ключевые слова:** диروفилариоз, микрофилярии, миграция паразита под кожей, гиперемия, отек, нематода.

**Для цитирования:** Аракельян Р. С., Ирдеева В. А., Окунская Е. И., Галимзянов Х. М., Деева Т. М. Ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по диروفилариозу человека в Астраханской области // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 41-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.008

## Retrospective and operational analysis of the epidemiological situation of human dirofilariasis in the Astrakhan region

R. S. Arakelyan<sup>\*, 1</sup>, V. A. Irdeeva<sup>\*, \*\*</sup>, E. I. Okunskaya<sup>\*\*\*</sup>, Kh. M. Galimzyanov<sup>\*</sup>, T. M. Deeva<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Astrakhan state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

<sup>\*\*</sup> City clinical maternity hospital of Astrakhan, Astrakhan, Russia

<sup>\*\*\*</sup> State medical institution Children's city polyclinic No. 3, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The aim of this study was retrospective and operative analysis of the epidemiological situation dirofilaria man in the Astrakhan region for the period from 1951 to 2019. So, it was analyzed 81 epidemiological map persons infected with dirofilaria and admission of ambulatory patients Helminthological center. In total, during the analyzed period from 1951 to 2019, 81 local cases of human dirofilariase infection were registered in the Astrakhan region. The largest number of cases of dirofilariasis was observed in the late 90s – early 2000s – 63% (n = 51). The largest number of cases of dirofilariasis was registered in 2000 and 2002 – 13.6% (n = 11) and 11.1% (n = 9), respectively. In most cases, incorrect diagnoses were made – 77.8%. All the described cases were local-patients did not go anywhere outside the Astrakhan region. The diagnosis of dirofilariasis was made based on the data of the clinical picture, epidemiological history and data from laboratory blood tests. Thus, the problem of dirofilariasis remains relevant today, as evidenced by new cases of human disease; the main location is the area of the eyelids, orbit and scalp; dirofilariasis was more often observed in women, due to the fact that,

<sup>1</sup> Контактная информация: rudolf\_astrakhan@rambler.ru

unlike men, they are more careful about their appearance; characteristic signs of dirofilariosis are hyperemia, edema, pain at the location of helminth, as well as the migration of the parasite under the skin; in most cases, incorrect diagnoses are made.

**Keywords:** dirofilariosis, microfilariae, parasite migration under the skin, hyperemia, edema, nematode.

**For citation:** Arakelyan R. S., Irdeeva V. A., Okunskaya E. I., Galimzyanov Kh. M., Deeva T. M. Retrospective and operational analysis of the epidemiological situation of human dirofilariosis in the Astrakhan region // *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 41-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.008

В последние годы во многих регионах Российской Федерации ежегодно происходит увеличение числа случаев заражения человека инфекционными и паразитарными заболеваниями. Особенно это касается регионов с довольно теплым и/или жарким климатом, к числу которых относится и Астраханская область, на территории которой в последние годы стали увеличиваться «комариные» или трансмиссивные инфекции. Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ), коксиеллез, лихорадка Западного Нила (ЛЗН) — вот неполный перечень трансмиссивных инфекций, которые в последние годы стали регистрироваться все чаще и чаще [5, 6, 9, 10]. К числу трансмиссивных инфекций можно отнести и малярию, случаи которой также продолжают регистрироваться у жителей Астраханской области [1], отличаясь от других трансмиссивных инфекций тем, что малярия является завозной инфекционной патологией в отличие от КГЛ, АРЛ, ЛЗН, коксиеллеза, арбовирусных менингитов и дирофиляриоза [7, 8].

Сегодня известно более 250 видов гельминтов, встречающихся у человека, из которых широко распространены около 50 видов. Для человека патогенны гельминты, относящиеся к двум типам — *Plathelminthes* и *Nemathelminthes*. Из круглых червей для человека патогенны около 100 видов. Одним из них является единственный выявляемый на территории стран СНГ трансмиссивный гельминтоз из группы филяриозов — дирофиляриоз [11, 13].

Дирофиляриоз (*diro* и *filum* в переводе с латинского — «злая нить») — трансмиссивный зоонозный биогельминтоз, обусловленный паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* в организме. Дирофилярия относится к семейству *Filariidae* и встречается в нескольких видах: *D. immitis*, *D. repens* и другие [11].

В Российской Федерации заболевание длительно считалось редким и эндемичным для южных регионов нашей страны. С конца 1990-х годов прошлого века отмечался рост диагностированных случаев дирофиляриоза у людей

и повышение внимания к этой проблеме. В 2003 г. гельминтоз был включен в СанПиН 3.2.133303 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации», а в 2004 г. главным санитарным врачом РФ Г. Г. Онищенко утверждены методические рекомендации МУЗ.2.1880-04 «Профилактика дирофиляриоза» [4].

Заражение людей происходит при сельскохозяйственных работах или отдыхе на природе, где есть пораженные животные и колонии комаров. Чаще всего это бывает в период активности насекомых (май — сентябрь). Человек заражается дирофиляриозом при укусе инфицированным комаром рода *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*. Источником заражения комаров являются инвазированные домашние собаки, а также кошки, реже — дикие плотоядные (волки, лисицы и др.). Передача инвазии человеку осуществляется комаром, зараженным инвазионными личинками дирофилярий [12].

Целью данной работы было провести оперативный и ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по дирофиляриозу человека в Астраханской области за период с 1951 по 2019 гг.

### Материалы и методы исследования

Исследовательская работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и на базе Гельминтологического центра ГБУЗ АО ДГП № 3.

Была проанализирована 81 эпидемиологическая карта лиц, инвазированных дирофиляриями, а также карты амбулаторного приема пациентов Гельминтологического центра.

Всего за анализируемый период с 1951 по 2019 гг. на территории Астраханской области был зарегистрирован 81 местный случай заражения человека дирофиляриями. Так, первый случай дирофиляриоза человека в Астраханской области был обнаружен Ш. И. Эпштейном в 1951 г. Паразит был извлечен хирургом Выхманом у жительницы села Нариманово Наримановского района Астраханской области [2].

Второй случай заболевания человека дирофиляриозом в Астрахани относится к 1954 г. (Ш. И. Эпштейн, Н. Г. Лычманов, 1954). Выписка из истории болезни: «Больной Ф., 42 лет, в декабре 1951 г. заметил на лбу справа, примерно на 3,5 см выше правой надбровной дуги, небольшую подвижную и безболезненную опухоль величиной с косточку вишни, которая в дальнейшем постепенно увеличивалась. После применения водочных компрессов опухоль временно уменьшалась, а после прекращения их вновь увеличивалась.

Однажды в марте 1952 г. утром Ф. заметил, что опухоль внезапно увеличилась и, достигнув размеров грецкого ореха, уже доходила до века глаза. После водочного компресса опухоль уменьшилась до прежних размеров и не достигла века. В дальнейшем по прекращении применения водочных компрессов опухоль всегда увеличивалась до размеров грецкого ореха. Больной не предъявлял других жалоб. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Со стороны внутренних органов выраженных патологических изменений не отмечается.

При рентгеноскопическом исследовании легких отмечается справа в корневой зоне на уровне II межреберья единичный обызвествленный очаг. Отмечается умеренное уплотнение аорты.

При осмотре у больного в области лба справа на 4 см выше надбровной дуги определяется опухоль плотнотканной консистенции величиной с лесной орех. Кожные покровы над опухолью не изменены. Опухоль при пальпации безболезненна и несколько подвижна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Восьмого июня больному под местной анестезией через поперечный разрез вылучена опухоль величиной с небольшую вишневую ягоду. В процессе выделения опухоли в связи с наличием спаек пришлось прибегнуть к режущему инструменту. После гемостаза рана зашита наглухо. Разрез удаленной опухоли показал, что она представляет собой кисту с плотными фиброзными стенками и жидким прозрачным содер-



жимым, в котором свободно находились 2 нематоды, свернувшиеся клубком.

В физиологическом растворе эти нематоды были доставлены в лабораторию филиала Института малярии, медицинской паразитологии и гельминтологии на водном транспорте. Одна из нематод была разорвана на 2 части, а вторая, неповрежденная, около 2 часов (до перенесения в жидкость Барбаталло) продолжала энергично двигаться, особенно при подогревании пробирки.

Поиски микрофилярий в крови больного дали отрицательный результат.

Нематода была определена как *D. repens*, что было подтверждено в гельминтологической лаборатории Академии наук СССР.

Состояние больного на момент извлечения гельминта было удовлетворительным» [2].

Таким образом, в 1954 г. данный случай явился вторым случаем заболевания, зарегистрированным в Астрахани, и десятым, описанным в русской литературе (Ш. И. Эпштейн, Н. Г. Лычанов, 1954) [2].

Накопление и систематизация случаев дирофиляриоза в Астраханской области начаты в 70-х годах прошлого века Е. И. Окунской, а в дальнейшем продолжены В. Ф. Постновой.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли среднюю арифметическую (М) и процентное выражение ряда данных (%).

## Результаты исследования

Как было ранее отмечено, за анализируемый период на территории Астраханского региона был зарегистрирован 81 случай дирофиляриоза у человека (табл. 1).

Как видно из приведенной таблицы, наибольшее число случаев дирофиляриоза отмечалось в конце 1990-х – начале 2000-х годов (1997–2004 гг.) – 63% (n = 51). Пик заболеваемости зарегистрирован в 2000 и 2002 гг. – 13,6% (n = 11) и 11,1% (n = 9) соответственно.

За период, предшествовавший 1990-м годам, в Астраханском регионе зафиксировано 27,2% (n = 22) случаев дирофиляриоза у человека. С 1997 по 2005 гг. число случаев заражения человека дирофиляриями увеличивается и достигает 62,9% (n = 50), а начиная с 2005 г. в регионе наметилась тенденция к снижению случаев заражения – 9,9% (n = 9). Причем, несмотря на то, что заболеваемость дирофиляриозом среди собак

Астраханской области продолжала оставаться напряженной (ежегодно отмечались случаи инвазирования дирофиляриями служебных собак), с 2012 по 2018 гг. у человека случаи дирофиляриоза не регистрировались [3].

В большинстве случаев дирофиляриоз отмечался у лиц женского пола и составил 79% (n = 64).

Возраст пациентов колебался от 11 месяцев до 78 лет. Дирофиляриоз регистрировался в основном у взрослого населения – 84% (n = 68), в т. ч. студенты вузов – 10,3% (n = 7), пенсионеры – 17,6% (n = 12) и лица, работающие в различных сферах производства, – 72,1% (n = 49) – они составили более половины всех зарегистрированных у взрослых случаев дирофиляриоза человека.

На долю детей от 11 месяцев до 17 лет приходилось 16% (n = 13) от числа всех случаев дирофиляриоза, в т. ч. доля детей школьного возраста составила 69,2% (n = 9) от числа всех случаев дирофиляриоза, зарегистрированных у взрослых, и 11,1% (n = 9) – от числа всех зарегистрированных в регионе случаев дирофиляриоза человека.

Доля детей дошкольного возраста составила 30,8% (n = 4) от числа случаев дирофиляриоза, зарегистрированных у взрослых, и 4,9% (n = 4) – от числа всех случаев дирофиляриоза.

Считается, что чаще всего гельминт локализуется в области глаз [12]. В описанных нами случаях он был замечен как в области глаз – 44,4% (n = 36), так и вне ее – 55,6% (n = 45).

Так, при глазном дирофиляриозе в большинстве случаев – 61,1% (n = 22) паразит локализовался непосредственно под кожей век и даже в области орбиты – 38,9% (n = 14).

При внеглазной локализации паразита, так называемом «подкожном дирофиляриозе», гельминт локализовался в области нижних конечностей – 11,1% (n = 5), в т. ч. в области верхней трети бедра, в области стопы и коленного сустава – по 20% (по n = 1), в области нижней трети голени – 40% (n = 2).

Также гельминт локализовался в большинстве случаев в области головы – 42,2% (n = 19), в т. ч. в области волосистой части головы – 36,8% (n = 7), в области лба – 31,6% (n = 6), в области надбровья – 15,8% (n = 3), в области виска – 10,5% (n = 2) и в области затылка – 5,3% (n = 1).

Кроме нижних конечностей и головы, гельминт локализовался в области грудной клетки – 11,1% (n = 5), в области живота и лица – по 2,2% (по n = 1).

Таблица 1  
Число зарегистрированных случаев дирофиляриоза в Астраханской области за 1951–2019 гг.

Годы	Число зарегистрированных случаев	ЗИ, %
1951	1	1,2
1954	1	1,2
1977	1	1,2
1978	1	1,2
1979	2	2,5
1980	1	1,2
1984	4	4,9
1985	2	2,5
1986	1	1,2
1987	1	1,2
1989	2	2,5
1991	1	1,2
1992	1	1,2
1994	3	3,7
1997	5	6,2
1998	5	6,2
1999	7	8,6
2000	11	13,6
2001	7	8,6
2002	9	11,1
2003	2	2,5
2004	5	6,2
2005	3	3,7
2010	1	1,2
2012	2	2,5
2018	1	1,2
2019	1	1,2
Всего	81	

На долю верхних конечностей приходилось 17,8% (n = 8), в т. ч. в области плеча и предплечья по 50% (по n = 4).

Также случаи дирофиляриоза отмечались у лиц с локализацией гельминта в области рта – 13,3% (n = 6), в т. ч. в области неба – 16,7% (n = 1) и в области внутренней поверхности щеки – 83,3% (n = 5).

Клинически дирофиляриоз протекал с характерной для данного заболевания симптоматикой – 100% (n = 81). Так, пациенты предъявляли жалобы на боль в месте локализации паразита – 79% (n = 64), гиперемии места локализации паразита – 92,6% (n = 75), отек пораженной области – 90,1% (n = 73), кожный зуд в месте локализации паразита – 63% (n = 51), инородное тело в глазу – 39,5% (n = 32). Все пациенты отмечали

миграцию паразита под кожей – 100% (n = 81).

В большинстве случаев выставлялись неправильные диагнозы – 77,8% (n = 63) (табл. 2).

Как видно из приведенной таблицы, в большинстве случаев пациентам был выставлен неправильный диагноз «атерома» – 49,2% (n = 31).

Правильный диагноз дирофиляриоз был выставлен только в 21% (n = 17). В одном случае пациент за медицинской помощью не обращался – паразит выделился самостоятельно при расчесе – 1,2% (n = 1).

Все описанные случаи являлись местными – пациенты никуда за пределы Астраханской области не выезжали. Большинство из них проживали в городской черте – 72,8% (n = 59).

Доля жителей сельских районов Астраханской области составила 27,2% (n = 22), в т. ч. у лиц, проживавших в Икрянинском районе, – 27,3% (n = 6), Ахтубинском, Красноярском, Наримановском и Приволжском –

по 13,6% (по n = 3), Камызякском – 9,1% (n = 2), Харабалинском районах Астраханской области и ЗАТО г. Знаменск – по 4,5% (n = 1).

При сборе эпидемиологического анамнеза большая часть пациентов – 77,8% (n = 63) причину заболевания указать правильно не могли – не помнили укус комара.

Клинический диагноз дирофиляриоз был выставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины и по результатам морфологического изучения извлеченного паразита.

Лабораторно (исследование крови методом «толстая» капля) диагноз был подтвержден только в одном случае – 1,2% (n = 1) – в препаратах крови в поле зрения были обнаружены микрофилярии.

После результатов исследования и лабораторного подтверждения паразит был удален хирургическим путем в различных ЛПУ Астраханского региона – 92,6% (n = 75). Самостоятельно паразит выделился у 7,4% (n = 6).

Размеры извлеченных гельминтов составляли от 70 до 170 мм – 92,6% (n = 75). В большинстве случаев размеры извлеченных гельминтов составляли более 100 мм – 64,2% (n = 52). Размер меньше 100 мм составлял 27,2% (n = 22). В одном случае – 1,2% (n = 1) у пациента было удалено два паразита размерами 70 и 150 мм. Также в лабораторию на контрольное исследование и подтверждение диагноза доставлялись фрагменты гельминта, удаленные пациентами самостоятельно, – 7,4% (n = 6).

Все удаленные паразиты доставлялись в паразитологическую лабораторию ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, где были описаны и идентифицированы как самка нематоды – *Dirofilaria repens*.

## Выводы

1. Проблема дирофиляриоза в Астраханской области остается актуальной на сегодняшний день, о чем свидетельствуют новые случаи заболевания человека.

2. Основным местом локализации дирофилярий являются области век, орбиты и волосистой части головы.

3. Дирофиляриоз чаще отмечался у лиц женского пола вследствие того, что в отличие от мужчин женщины более тщательно следят за своей внешностью.

4. Характерными признаками дирофиляриоза являются гиперемия, отек, боль в месте локализации гельминта, а также миграция паразита под кожей.

5. Как правило, в большинстве случаев дирофиляриоза выставляются неправильные диагнозы. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Алиева А. А., Бедлинская Н. Р., Чернышева А. Х., Стулова М. В., Аймашев Н. Б., Калашникова Т. Д. Сезонность распространения малярии в Астраханской области. В сб.: «Комаринные» паразитозы: эпидемиология, клиника, диагностика 2016. С. 11-16.
- [Aliyeva A. A., Bedlinskaya N. R., Chernysheva A. Kh., Stulova M. V., Aymashev N. B., Kalashnikova T. D. Sezonnost' rasprostraneniya malyarii v Astrakhanskoj oblasti. [Seasonality of malaria spread in the Astrakhan region.] V sb.: «Komarinnye» parazitozy: epidemiologiya, klinika, diagnostika 2016. Pp. 11-16.]
- Аракельян Р. С. Эпидемиолого-эпизотологические особенности дирофиляриоза на территории Астраханской обл. Дисс. ... к.м.н. ГОУ ВПО «Московская медицинская академия». М., 2008. [Arakel'yan R. S. Epidemiologo-epizootologicheskiye osobennosti dirofilariyoz na territorii Astrakhanskoy obl. [Epidemiological and epizootic features of dirofilariasis in the Astrakhan region.] Diss. ... k.m.n. GOU VPO «Moskovskaya meditsinskaya akademiya». M., 2008.]
- Аракельян Р. С., Аракельян А. С., Галимзянов Х. М., Заплетина Н. А., Карпенко С. Ф., Егорова Е. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика дирофиляриоза в Астраханской области // Научно-методический электронный журнал Концепт. 2014. № 20. С. 1286-1290.
- [Arakel'yan R. S., Arakel'yan A. S., Galimzyanov Kh. M., Zapletina N. A., Karpenko S. F., Yegorova Ye. A. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika dirofilariyoz v Astrakhanskoy oblasti [Clinical and epidemiological characteristics of dirofilariasis in the Astrakhan region] Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal Kontsept. 2014. № 20. Pp. 1286-1290.]
- Зумбулдзэ Н. Г., Хокканен В. М., Касымов Ф. О. Дирофиляриоз органа зрения в зоне умеренного климата // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 2. С. 125-130.
- [Zumbulidze N. G., Khokkanen V. M., Kasymov F. O. Dirofilariyoz organa zreniya v zone umernogo klimata [Dirofilariasis of the organ of vision in the temperate climate zone] Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2017. T. 9. № 2. Pp. 125-130.]
- Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И., Аракельян Р. С., Курятникова Г. К., Горева О. Н. Особенности клинических проявлений коксиеллеза в Астраханской области // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 1. С. 129.
- [Karpenko S. F., Galimzyanov Kh. M., Kantemirova B. I., Arakel'yan R. S., Kuryatnikova G. K., Goreva O. N. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy koksiielleza v Astrakhanskoy oblasti [Features of the clinical manifestations of coxiellosis in the Astrakhan region] Infektsionnyye bolezni. 2016. T. 14. № 1. P. 129.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Таблица 2

«Неправильные» диагнозы, выставленные пациентам при обращении их за медицинской помощью

Диагнозы	Число случаев	ЗИ, %
Аллергический отек	2	3,2
Атерома	31	49,2
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	1,6
Липома	12	19,0
Дракункулез	1	1,6
Инородное тело в глазу	2	3,2
Гранулема	1	1,6
Инфильтрат волосистой части головы	1	1,6
Неврит тройничного нерва	1	1,6
Новообразование	4	6,3
Паразитарная киста	1	1,6
Саркома	1	1,6
Токсикодермия	1	1,6
Тромбофлебит	2	3,2
Фиброматоз	1	1,6
Фурункул лобной области	1	1,6
Дирофиляриоз	17	21,0
Не обращались	1	1,2

# Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста

А. Х. Нурпейсова\*,<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Л. К. Алимова\*

Ж. Б. Понежева\*\*, доктор медицинских наук

И. В. Маннанова\*\*, кандидат медицинских наук

К. Н. Попова\*

А. И. Бикмухаметова\*

Д. Н. Проценко\*, кандидат медицинских наук

И. Н. Тюрин\*

А. М. Домкина\*

\* ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ, Москва, Россия

\*\* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** Оценены клинико-лабораторные показатели у больных молодого возраста, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом COVID-19. В исследование было включено 89 больных с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 18 до 44 лет, средний возраст —  $35,8 \pm 1,6$  года: 59 (66,3%) мужчин и 30 (33,7%) женщин. Клиническая картина заболевания у большинства пациентов характеризовалась наличием двусторонней вирусной пневмонии в 97% случаев. Сопутствующие заболевания имели место у 32 больных (36%), чаще всего в группе от 35 до 40 лет, при этом доля сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения составила 51%. Легкая степень тяжести регистрировалась у 3 (3,4%) больных, средняя — у 86 (96,6%) пациентов. У мужчин по сравнению с женщинами чаще наблюдались симптомы интоксикации (50,6% против 28,2%) и одышка (28,2% против 10,1%), сухой кашель, дисгевзия и потеря аппетита. У 73% больных регистрировали разной степени дыхательную недостаточность (ДН), у четверти (26%) не было признаков ДН. По данным КТ в момент госпитализации повреждение легочной ткани различной степени наблюдалось у 88% больных. В динамике у большинства пациентов отмечалось снижение степени повреждения легких, но в 30% случаев отсутствовал регресс поражения легких на момент окончания периода госпитализации. Установлено, что COVID-19 у пациентов молодого возраста протекает с высокой вероятностью развития осложнений в виде пневмонии, течение которой имеет доброкачественный характер. Отсутствие регресса вирусной пневмонии у более трети пациентов требует диспансерного наблюдения всех переболевших и мониторингования лабораторных параметров в динамике для выявления и оценки последствий перенесенной коронавирусной инфекции, а также необходимость дальнейшего углубленного изучения клинико-иммунологических особенностей течения COVID-19 в различных возрастных группах.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, молодые люди, пневмония, дыхательная недостаточность, компьютерная томография.

**Для цитирования:** Нурпейсова А. Х., Алимова Л. К., Понежева Ж. Б., Маннанова И. В., Попова К. Н., Бикмухаметова А. И., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Домкина А. М. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 45-50. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.009

## Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people

A. Kh. Nurpeisova\*,<sup>1</sup>, L. K. Alimova\*, Zh. B. Ponezheva\*\*, I. V. Mannanova\*\*, K. N. Popova\*, A. I. Bikmukhametova\*\*, D. N. Protsenko\*, I. N. Tyurin\*, A. M. Domkina\*

\* City Clinical Hospital № 40 Moscow Department of Health, Moscow, Russia

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

**Abstract.** Clinical and laboratory parameters in young patients hospitalized in an infectious hospital with a diagnosis of COVID-19 were evaluated. The study included 89 patients with a diagnosis of «covid-19 Coronavirus infection» aged 18 to 44 years, the average age was  $35,8 \pm 1,6$  years (59 (66,3%) men and 30 (33,7%) women). The clinical picture of the disease in most patients was characterized by the presence of bilateral viral pneumonia in 97% of cases. Concomitant diseases occurred in 32 patients (36%), most often in the group from 35 to 40 years, while the share of cardiovascular diseases and obesity was 51%. Mild severity was registered in 3 (3,4%) patients, average-in 86 (96,6%) patients. Men compared to women were more likely to have symptoms of intoxication (50,6% vs. 28,2%) and shortness of breath (28,2% vs. 10,1%), dry cough, dysgeusia and loss of appetite. In 73% of patients, respiratory failure (DN) was registered to varying degrees, and a quarter (26%) had no signs of DN. According to CT data, at the time of hospitalization, lung tissue damage of varying degrees was observed in 88% of patients. In dynamics, most patients showed a decrease in the degree of lung damage, but in 30% of cases there was no regression of lung damage at the end of the hospitalization period. COVID-19 in young patients is highly likely to develop complications in the form of pneumonia, the course of which is benign. The lack of regression of viral pneumonia more than one third of patients require follow-up all

<sup>1</sup> Контактная информация: aliya\_n2003@mail.ru



survivors and monitoring the laboratory parameters in dynamics for the identification and evaluation of consequences coronavirus infection and the need for further in-depth study of clinical and immunological characteristics of the course COVID-19 in different age groups.

**Keywords:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, young people, pneumonia, respiratory failure, computed tomography.

**For citation:** Nurpeisova A. Kh., Alimova L. K., Ponezhova Zh. B., Mannanova I. V., Popova K. N., Bikmukhametova A. I., Protchenko D. N., Tyurin I. N., Domkina A. M. Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people // *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 45-50. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.009

**К**оронавирусная инфекция, вызванная новым бета-коронавирусом SARS-CoV-2, появилась в Китае в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, поставив мировое здравоохранение перед сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом. Пандемия COVID-19 создала колоссальную нагрузку на системы здравоохранения и вызвала глобальный экономический кризис во всем мире.

В настоящее время общее число инфицированных на планете превысило 75 млн человек, зарегистрировано более 1,5 млн летальных исходов. Остается чрезвычайно напряженной ситуация и в РФ. Число инфицированных — около 2 млн, из них мы потеряли свыше 50 тысяч наших граждан. В январе 2021 г. ежедневный прирост заболевших сохранялся на уровне 20 тысяч и выше [1-3]. По данным национальной службы здравоохранения у 45% переболевших COVID-19 после выписки из больницы значительно снижено качество жизни и пациенты достаточно длительное время нуждаются в постоянной медицинской помощи и в реабилитации.

Масштабные исследования по определению наиболее подверженных риску заражения коронавирусом возрастных групп показывают, что заразиться могут люди в любом возрасте и ни у одной группы нет антител против нового коронавируса, так как человечество впервые столкнулось с этим патогеном. Примерно каждый пятый в мире рискует заболеть COVID-19 в тяжелой форме. При этом 22% населения Земли (1,7 млрд человек) имеют повышенные риски, связанные с наличием у них фоновых заболеваний, а еще 350 млн человек (4% населения Земли) даже при отсутствии фоновых заболеваний подвержены риску тяжелого течения COVID-19 с последующей госпитализацией [4].

Вероятность умереть от новой коронавирусной инфекции зависит от возраста, что вытекает из общемировой статистики. Так, средний возраст умершего человека в мире составляет 60 лет, около 80% смертей во всех странах приходится на пожилых. Более 60% погибших имели при жизни серьезные хронические заболевания в виде патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сахарного диабета (СД) и выраженных проявлений метаболического синдрома. В группу риска выделены и люди, которые в течение долгого времени зависимы от никотина. Средняя летальность в мире составляет около 3%, и это пациенты с пневмонией, а поражения других органов не так велики.

Однако статистика в разных странах может существенно отличаться. Так, в Китае в самом начале вспышки COVID-19 отмечалось, что среди госпитализированных больных было до 0,5% пациентов младше 50 лет, а большинство больных имели пожилой возраст. В период разгара пандемии число молодых людей стало нарастать и достигло около 20%. В США сейчас чаще болеют люди молодого и среднего возраста (до 55 лет), около 31% заболевших — лица старше 65 лет, они же составили 80% летальных исходов. В Италии данные аналогичные — большинство заболевших действительно имеют преклонный возраст, причем около половины пациентов

с летальным исходом были старше 60 лет. В то же время врачи из Южной Кореи сообщили, что в больницы поступает большое количество людей от 20 лет с тяжелыми симптомами.

В России процент смертности от коронавируса по возрасту варьирует в различных регионах, но более 40% людей, попавших в реанимацию с осложнениями, младше 40 лет. По официальным данным средний возраст заболевших по стране — 41 год, а максимальное количество смертей приходится на возрастную группу старше 65 лет [5].

Исследование факторов риска COVID-19 по данным 17 млн пациентов [6] выявило, что в группу высокого риска критических состояний и летальности входят люди старше 60 с такими сопутствующими заболеваниями, как диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Некоторые авторы отмечают, что с увеличением числа обследованных детей и молодых взрослых доля пациентов с бессимптомным и легким течением COVID-19 возрастает [7]. Пытаясь ответить на вопрос, кто по статистике чаще умирает от коронавируса, ученые учитывают не только возраст, но и пол. Мужчины заболевают и умирают в полтора раза чаще, чем женщины (2,8 против 1,7% соответственно). В Южной Корее статистика немного отличалась: чаще в больницы попадали женщины, однако тяжелее переносили болезнь пациенты мужского пола. Ученые полагают, что гендерные отличия обусловлены особенностями распространения никотиновой зависимости в популяции. Там, где больше курильщиков-мужчин, они болеют чаще и переносят болезнь тяжелее [8].

Высокая летальность и громадные социально-экономические последствия эпидемии COVID-19 требуют анализа имеющихся наблюдений и разработки методов эффективной терапии и профилактики осложнений. Известно, что возраст и сопутствующая патология могут быть факторами риска тяжелого течения COVID-19, и особенно подробно изучено влияние коморбидных состояний в группе риска. Так, к ней прежде всего относятся пожилые или лица с хроническими заболеваниями, но и у молодых людей без хронических заболеваний также могут возникнуть потенциально летальные осложнения, такие как молниеносный миокардит и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) [9, 10].

По данным Роспотребнадзора в России болезнь бессимптомно протекает у 23% пациентов, у 63% больных наблюдаются проявления острой инфекции верхних дыхательных путей, и у 14% больных возникает вирусная пневмония. По имеющимся в мире данным, риску тяжелого течения COVID-19 подвержены лица в возрасте 60 лет и старше, а также люди с сопутствующими заболеваниями. Именно в этой группе с риском развития тяжелого течения летальность достигает от 50% до 80% по официальной статистике разных стран. Нельзя забывать, что риск инфицирования и тяжелого течения болезни или летального исхода затрагивает всех и имеется во всех возрастных группах. Необходимы исследования для определения особенностей течения новой

коронавирусной инфекции в различных возрастных группах. В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ 2020 г., к лицам молодого возраста относятся люди в возрасте 18–44 лет. Предполагается, что у молодых людей заболевание протекает легко, но COVID-19 может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у человека любого возраста.

## Цель исследования

Оценить клинико-лабораторные показатели у больных молодого возраста, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом COVID-19.

## Материал и методы исследования

Простое описательное исследование, основанное на анализе электронных медицинских карт больных, содержащих полную информацию о течении заболевания и данные стандартных лабораторных и инструментальных методов обследования в условиях стационара. Исследование также включает в себя физикальное обследование и оценку жизненных показателей, пульсоксиметрию с измерением значения сатурации крови ( $SpO_2$ ), оценку состояния пациента по порядковой шкале клинического улучшения. Специфические методы исследования включали: исследование мазков из носоглотки и ротоглотки для проведения ПЦР на РНК *SARS-CoV-2* в динамике; компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК); на всем этапе отслеживался статус пациента в динамике.

В исследование были включены 89 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет, госпитализированных в инфекционный стационар (ГКБ № 40 «Коммунарка»). Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Критерии включения: возраст от 18 до 44 лет; подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента; наличие информированного согласия на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 45 лет; беременность; отсутствие подтвержденного диагноза COVID-19 у пациента и информированного добровольного согласия на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Оценка значимости изменений средних величин проводилась при помощи парного t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни.

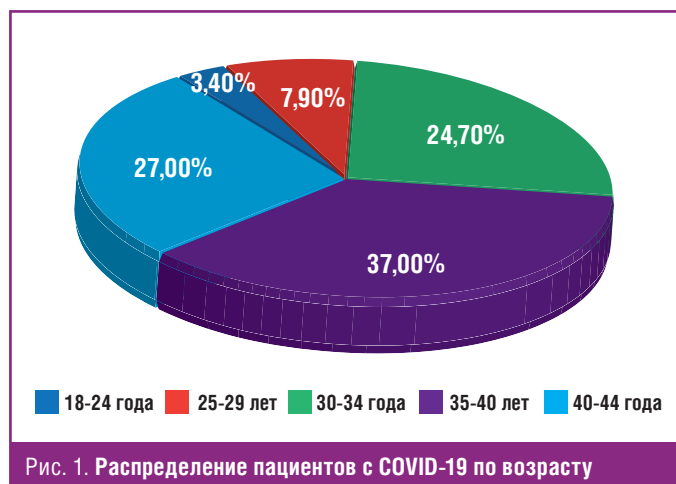


Рис. 1. Распределение пациентов с COVID-19 по возрасту

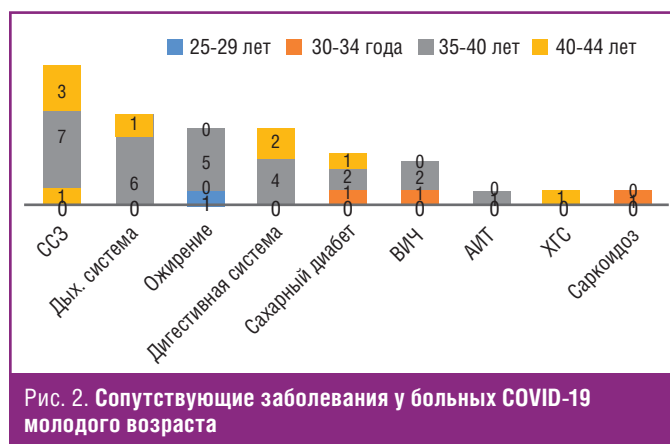


Рис. 2. Сопутствующие заболевания у больных COVID-19 молодого возраста

## Результаты исследования и обсуждение

На 37-й неделе работы ГКБ № 40 в статусе ковидного госпиталя (13.11.20 г.) госпитализированы 15 135 пациентов, из них с подтвержденным COVID-19 – 10 169 человек. На лечении находились 954 пациента, из них в ОРИТ – 242: на ИВЛ – 46, НИВЛ – 32,  $HFO_2$  – 32, ЭКМО – 2 человека [11]. Летальность от числа инфицированных составила 9,1%. Из общего числа госпитализированных больных в возрасте от 18 до 44 лет с подтвержденным инфицированием *SARS-CoV-2* на начало сентября 2020 г. было 577 человек. Летальность в этой возрастной группе составляла 2,95% (17 больных) [11].

Нами было проанализировано 89 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 44 лет со средней степенью тяжести течения COVID-19. Средний возраст пациентов составил  $35,8 \pm 0,6$  года. Большинство из госпитализированных пациентов этой возрастной группы были мужчины – 59 человек (66,3%) и 30 больных (33,7%) – женщины. Распределение по возрасту в группе наблюдения представлено на рис. 1.

Таким образом, в возрасте от 18 до 24 лет было 3 пациента, в группе 25–29 лет – 7 больных, от 30 до 34 лет – 22 человека, а максимальное количество были в возрасте от 35 до 39 лет – 33 пациента, от 40 до 44 лет включительно было 24 больных.

Менее половины пациентов имели сопутствующие заболевания (32 человека, из них мужчин – 22, женщин – 10). Среди сопутствующих заболеваний преобладали патология сердечно-сосудистой (11), дыхательной (7) и дигестивной систем (6), а также ожирение (6) и СД (4). Также регистрировались единичные случаи сопутствующей ВИЧ-инфекции, хронического вирусного гепатита С, саркоидоза легких, аутоиммунного тиреоидита. В группе пациентов от 18 до 24 лет сопутствующая патология не регистрировалась. Наиболее отягощенной по коморбидности была группа пациентов с 35 до 40 лет (рис. 2). Зачастую пациенты имели сочетанную сопутствующую патологию. Частота регистрации сопутствующей патологии в зависимости от возрастной группы представлена на рис. 2.

Наши данные при анализе сопутствующей патологии совпадают с опубликованными данными различных исследований в Китае и Италии, где авторы определили, что гипертония, диабет и ССЗ в анамнезе являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*. Отмечено, что возраст и мужской пол являются двумя дополнительными факторами, ассоциированными с инфекциями *SARS-CoV-2* [12–14]. По мнению некоторых авторов, анализ клинического течения выявил неблагоприятные прогностические факторы,

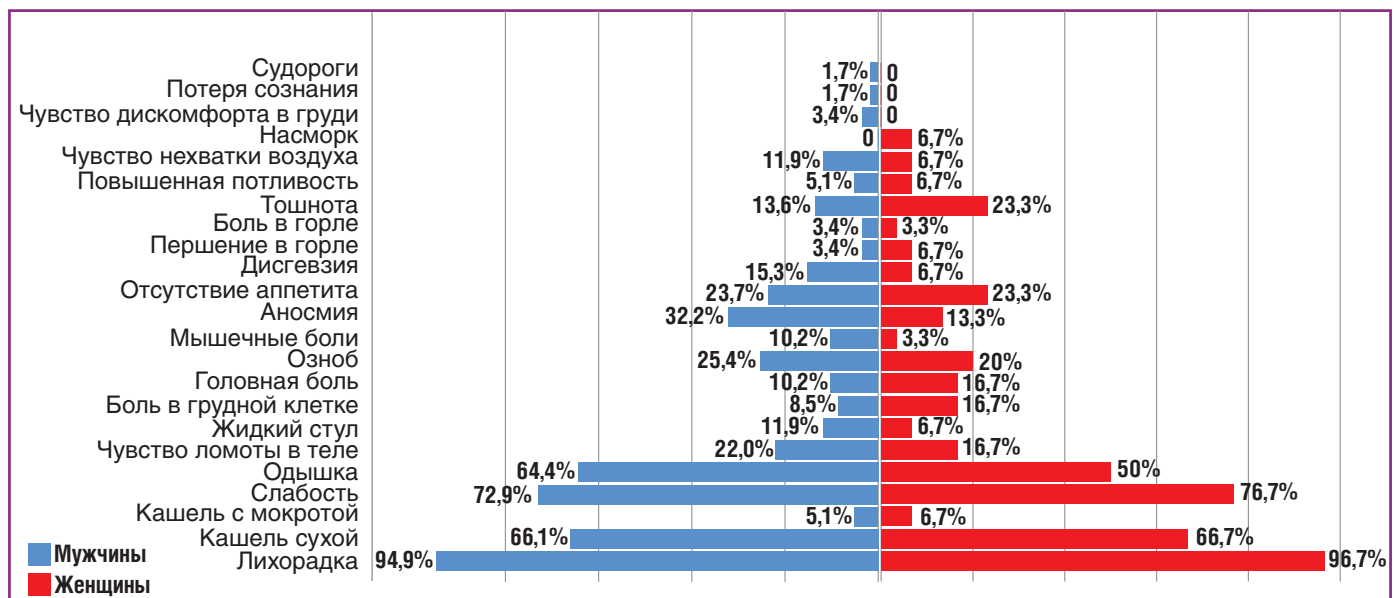


Рис. 3. Основные симптомы на момент госпитализации у больных COVID-19 в зависимости от пола

связанные с прогрессированием от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) до летального исхода: пожилой возраст, нейтрофилию и гиперкоагуляцию и более высокий уровень D-димера [15]. Похожие результаты были получены и другими исследователями, что позволило сделать вывод, что измененные параметры коагуляции и усиленный тромбоз являются предикторами плохого прогноза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [16]. Отмечается также, что гипертония и ССЗ в анамнезе значительно чаще отмечались среди пациентов с тяжелым течением инфекции [14]. В недавно проведенном исследовании 1591 инфицированного пациента из Италии средний возраст больных составил 63 года, мужчин было 82%, а удельный вес пациентов с артериальной гипертензией, диабетом и предыдущими ССЗ составил 49%, 17% и 21% соответственно [12]. Анализ в отделении интенсивной терапии показал, что умершие были старше и имели более высокую частоту гипертонии по сравнению с выжившими (63% против 40%,  $p < 0,001$ ) [12].

Анализ полученных данных показал, что обращение за амбулаторной помощью приходилось на начальный период болезни — 3-й день болезни ( $2,7 \pm 0,3$ , min-max 1-8). Наиболее

частыми первыми симптомами были: лихорадка с максимумом до  $39,7^\circ\text{C}$ , кашель, повышенная утомляемость, слабость, одышка. Характер кашля указывали разный: сухой отмечали 33 пациента, кашель с мокротой — 2, кашель без указания его вида — 38 человек.

В наших наблюдениях у больных молодого возраста инкубационный период составлял в среднем 4 дня (от 2 до 7 дней). Госпитализировались пациенты в среднем на  $6,8 \pm 2,3$  дня болезни (min — 3, max — 15).

Таблица 1  
Лабораторные показатели у пациентов молодого возраста с COVID-19 в динамике

Показатель	На момент поступления, $M \pm m$	На момент выписки из стационара, $M \pm m$
Гемоглобин, г/л	$142,8 \pm 2,0$	$133,8 \pm 2,3^*$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,9 \pm 0,08$	$4,7 \pm 0,08$
Гематокрит, %	$42,05 \pm 0,6$	$40,2 \pm 0,7$
Тромбоциты	$332,7 \pm 9,5$	$344 \pm 18,3$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,2 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$
Нейтрофилы, %	$66,2 \pm 1,8$	$54,1 \pm 1,7$
Эозинофилы, %	$0,6 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$
Базофилы, %	$0,2 \pm 0,07$	$0,4 \pm 0,07$
Палочкоядерные, %	$4,2 \pm 0,7$	Не определялись
Сегментоядерные, %	$65,2 \pm 1,6$	Не определялись
Лимфоциты, %	$22,0 \pm 1,2$	$32,5 \pm 1,6^*$
Моноциты, %	$7,5 \pm 0,4$	$11,1 \pm 0,5^*$
СРБ, мг/л	$62,2 \pm 8,0$	$13,5 \pm 2,1^*$
D-димер, нг/мл	$226,7 \pm 29,4$	$349 \pm 78,9$
Общий билирубин, мкмоль/л	$53,1 \pm 8,9$	$9,7 \pm 1,0^*$
АЛТ, ед/л	$11,9 \pm 1,3$	$87,1 \pm 15,3^*$
АСТ, ед/л	$45,9 \pm 5,7$	$59,8 \pm 11,7^*$

Примечание. \* Уровень значимости —  $p < 0,05$ .

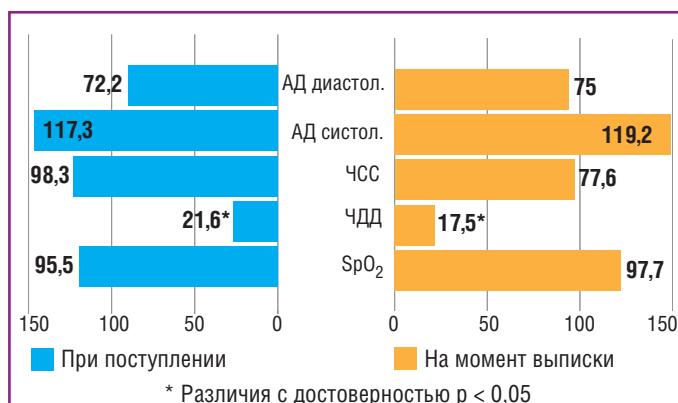


Рис. 4. Объективные показатели при поступлении и на момент выписки



В начальном периоде болезни наиболее частыми симптомами были: лихорадка (83–98%), сухой кашель (59–76%), одышка (31–55%), слабость и утомляемость (44%). У мужчин чаще, чем у женщин, регистрировались интоксикационный синдром, сухой кашель, одышка, аносмия, дисгевзия, потеря аппетита (рис. 3).

Менее распространенными симптомами в начале болезни были миалгии (3,3%), головная боль (16%), тошнота или рвота (23,3 %), но чаще встречались у женщин, чем у мужчин, боль в горле (5%), ринорея (4%), а вкусовые или обонятельные расстройства могли быть в 53% случаев.

Длительность одышки составляла 11 дней (9–16 дней), средняя продолжительность лихорадки – 10 дней (8–13 дней), кашель сохранялся в течение длительного времени – до 19 дней. При этом отмечалось, что 45% пациентов имели кашель при выписке. Объективные показатели при поступлении и в динамике отражены на рис. 4.

На догоспитальном этапе на прием антибиотиков (отдельно и с противовирусными и противомаларийными препаратами) указывали 56 человек (62,9%), прием только противовирусных – 5 (5,6%), только парацетамола – 2 (2,3%), только бромгексина – 1 (1,1%) человек. Несмотря на прием препаратов на амбулаторном этапе, пациенты были госпитализированы в стационар с пневмонией средней тяжести. Свежие данные указывают на то, что COVID-19 следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, центральную нервную, кроветворную и иммунную системы [16]. Метод ЭКГ-диагностики не относится к специфичным. По результатам нашего анализа у больных наблюдались следующие изменения: нарушение проводимости – у 15 (16,9%), диффузные изменения миокарда – в 12 (13,5%) случаев.

Из поступивших пациентов только один был в тяжелом состоянии, госпитализирован сразу в отделение реанимации и интенсивной терапии. Остальные пациенты при поступлении имели среднюю тяжесть состояния и госпитализировались в терапевтические отделения.

Количество койко-дней, проведенных в стационаре, составило  $10,6 \pm 1,4$  дня. Результаты анализа крови при поступлении и на момент выписки из стационара представлены в табл. 1.

Таблица 2 Основные параметры при КТ-2 и КТ-3 у больных молодого возраста с новой коронавирусной инфекцией		
Показатели	КТ-2	КТ-3
SpO <sub>2</sub>	95,9 ± 0,4	95 ± 0,7
ЧДД	21,4 ± 0,4	23,9 ± 0,9*
ЧСС	100,1 ± 2,3	104,5 ± 3,9
АД систолическое	118,0 ± 2,1	120 ± 2,2
АД диастолическое	73,9 ± 1,2	76 ± 2,1
Гемоглобин	144,1 ± 2,4	144 ± 3,1
Эритроциты	4,9 ± 0,1	5,1 ± 0,1
Тромбоциты	213,9 ± 12,3	251,8 ± 23,6
Лейкоциты, %	5,9 ± 0,4	6,4 ± 0,4
Сегментоядерные	65,9 ± 2,1	69,3 ± 4,4
Лимфоциты, %	21,4 ± 1,7	24,7 ± 3,9
СРБ	58,7 ± 9,8	98,0 ± 22,6
D-димер	290,6 ± 51,8	226,8 ± 27,6
Примечание. * Уровень значимости – $p < 0,05$ .		

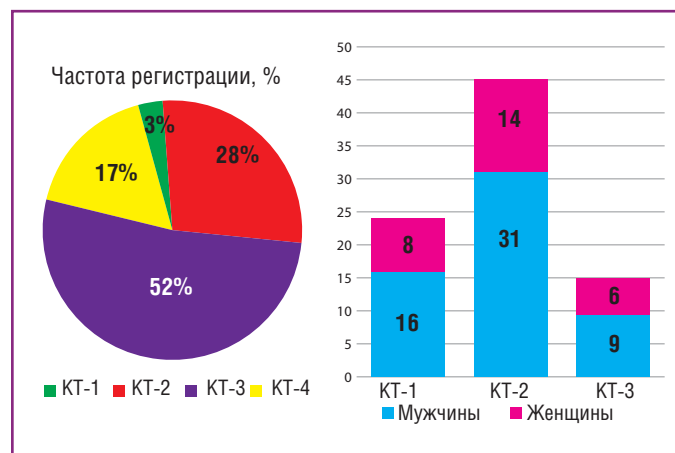


Рис. 5. Распределение больных COVID-19 по данным КТ

При поступлении (табл. 1) наиболее распространенным гематологическим изменением была лимфопения, наблюдавшаяся у 67% больных, максимально выраженное снижение количества лимфоцитов наблюдалось на 7–9 дни от начала заболевания и приходило в норму по мере выздоровления. Также отмечалась умеренная тромбоцитопения у 17%, лейкопения у 24% пациентов; повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 63%; менее распространенными нарушениями были повышенные уровни АЛТ, АСТ, креатинкиназы и D-димера. Сдвиги активности коагулограммы носили умеренный характер. У меньшей части пациентов отмечалась гиперкоагуляция по показателям активированного частичного тромбопластинового и протромбинового времени, более часто отмечалась дискоагуляция. Удлинение протромбинового времени выявлялось у 26%, у 34% пациентов отмечалась гиперфибриногенемия. Тромбоцитопения описана в 5–42% случаев, в среднем по данным метаанализа отмечалась у 36% больных. Учитывая участие тромбоцитов в противовирусной защите, это естественная динамика процесса. Тромбоцитопения (ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечалась у 5% пациентов.

При метаанализе 9 публикаций, содержащих данные о 1779 больных COVID-19, легкая тромбоцитопения ( $140 \times 10^9/\text{л}$ , среднее снижение на  $-31 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечалась у больных с более тяжелым течением и была ассоциирована с риском смертности и тяжелых осложнений с пятикратным относительным риском (OR 5,1) [8, 17–19]. Также многими исследователями отмечено, что более высокая температура, количество лейкоцитов и нейтрофилов в крови, уровень СРБ и D-димера, активность АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы могут указывать на тяжелое течение болезни [17–19]. В качестве факторов риска развития ОРДС при анализе данных 201 китайского пациента отмечались нейтрофилия, повышенный уровень D-димера и лактатдегидрогеназы [20–23], что указывает на заинтересованность механизмов избыточного свертывания и гемолiza в развитии этого процесса.

Известно, что одно из самых частых осложнений при COVID-19 – это развитие внебольничной полисегментарной пневмонии. При обследовании пациентов методом компьютерной томографии органов грудной клетки у 87 из 90 всех госпитализированных наблюдалась визуализация типичных билатеральных множественных участков альвеолярной инфильтрации, средней и высокой интенсивности, широким основанием прилежащих к костальной плевре или имеющих сливной характер; локализующихся преимущественно в периферических отделах

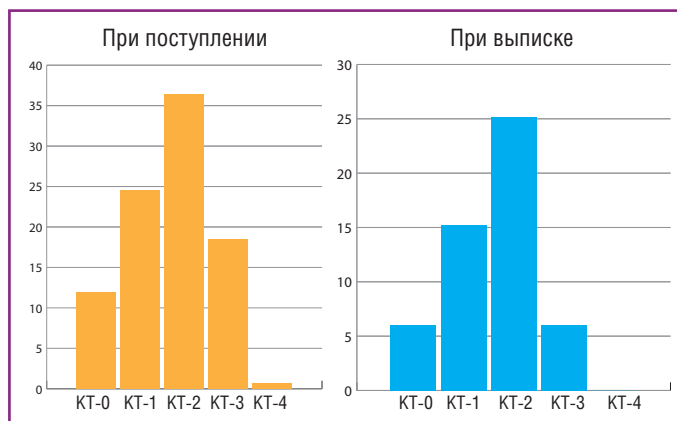


Рис. 6. Динамика состояния легких по данным КТ у больных молодого возраста с COVID-19

легочных полей (субплевральные и базальные отделы легких), участки уплотнения по типу «матового стекла».

Степень тяжести пневмоний устанавливалась в соответствии с принятой градацией по объему поражения легочной ткани и распределялась следующим образом: КТ-1 установлена у 24 человек, КТ-2 — у 45, КТ-3 — у 16 человек (рис. 5). У 3 пациентов — КТ-0, что, видимо, было связано с обращением на ранней стадии болезни (1-4 день).

Нами изучались объективные показатели и результаты лабораторных исследований у пациентов с пневмонией в зависимости от критерия рентгенологической тяжести КТ-2 и КТ-3. При этом значимых различий показателей при КТ-2 и 3 не было выявлено ( $p > 0,05$ ; табл. 2).

При течении пневмонии КТ-3 между основными объективными показателями у мужчин и женщин достоверной разницы не было. По уровню СРБ было выявлено преобладание данного показателя у женщин ( $p < 0,05$ ). Частота дыхательных движений (ЧДД) у мужчин и женщин при КТ-2 и КТ-3 статистически не различалась, а ЧДД в общей популяции при КТ-2 ( $21,4 \pm 0,4$ ) была достоверно меньше, чем при КТ-3 ( $23,9 \pm 0,9$ ) (Уэмп. = 204; U-критерия Манна—Уитни;  $p < 0,05$ ).

Динамика КТ-картины при выписке (рис. 6) указывает на отсутствие полного регресса вирусной пневмонии более чем у четверти больных: из 15 человек с КТ-3 на момент выписки КТ-2 — у 9 человек, КТ-1 — у 6 человек.

Лечение пациенты получали в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Выписка из стационара осуществлялась при клинико-лабораторном улучшении состояния пациентов.

Таким образом, в ходе исследования у пациентов молодого возраста обнаружена высокая доля развития осложнений в виде пневмонии. Значительный объем клинических данных и иммунологических исследований, а также эффективных различных схем терапии еще предстоит детально проанализировать и скоординировать с другими исследованиями.

На данном этапе развития эпидемии сложно переоценить роль методов ПЦР для этиологической верификации и результатов КТ для оценки повреждения легких, что позволяет оценить тяжесть течения, провести дифференциальную диагностику и определить прогноз болезни. Особенно возрастает эта роль в условиях ограниченных ресурсов и при большом количестве пациентов для своевременного определения тактики ведения пациента.

Течение пневмонии у пациентов молодого возраста имело доброкачественный характер при более раннем обращении в стационар. Отсутствие регресса вирусной пневмонии у трети пациентов молодого возраста с COVID-19 при среднетяжелом течении при выписке диктует необходимость диспансерного наблюдения всех переболевших новой коронавирусной инфекцией для выявления и оценки последствий болезни при необходимости своевременного лечения и реабилитации осложнений. Дальнейшее изучение механизмов иммунопатогенеза COVID-19 позволит улучшить прогноз течения и предотвратить осложнения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Коронавирус сегодня — статистика и мониторинг на карте онлайн (официальный сайт). [Доступ 13.11.2020]. Адрес: <https://koronavirustoday.ru>. [Koronavirus segodnya — statistika i monitoring na karte onlayn (ofitsial'nyy sayt)]. [Coronavirus today — statistics and monitoring on the map online (official website)]. [Dostup 13.11.2020]. Adres: <https://koronavirustoday.ru>.]
2. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом / Коммуникационный центр Правительства РФ [Доступ 13.11.2020]. Адрес: <https://stopkoronavirus.pf/>. [Otchet o tekushchey situatsii po bor'be s koronavirusom / Kommunikatsionnyy tsentr Pravitel'stva RF [Report on the current situation in the fight against coronavirus / Communication Center of the Government of the Russian Federation]] [Dostup 13.11.2020]. Adres: <https://stopkoronavirus.rf/>.]
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (официальный сайт). [Доступ 13.11.2020]. Адрес: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
4. Clark A., Jit M., Warren-Gash C., Guthrie B., Wang H., Mercer S. W. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study // Lancet Glob Health. 2020; 8: e1003-1017.
5. Смертность от коронавируса по возрасту [Доступ 13.11.2020]. Адрес: <https://coronavirus-u-detey.ru/554/smertnost-ot-koronavirusa-po-vozzrastu/>. [Smertnost' ot koronavirusa po vozrastu [Mortality rate from coronavirus by age] [Dostup 13.11.2020]. Adres: <https://coronavirus-u-detey.ru/554/smertnost-ot-koronavirusa-po-vozzrastu/>.]
6. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients // Nature. 2020; 584, 430-37.
7. Zhang Y. P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Chin J Epidemiol. 2020; 41: 145-151.
8. Jin J. M., Bai P., He W., Wu F., Liu X. F., Han D. M. et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality // Front Public Health. 2020; 8: 152.
9. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J Thromb Haemost. 2020; 18 (4): 844-847.
10. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // JAMA Cardiol. 2020; 5 (7): 831-840.
11. Показатели движения больных в ГКБ 40. Адрес: <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=2741964762702829&set=a.1554958401403477&type=3&theater>. [Pokazатели dvizheniya bol'nykh v GKB 40. [Indicators of movement of patients in GKB 40] Adres: <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=2741964762702829&set=a.1554958401403477&type=3&theater>.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

# Анемия хронических заболеваний

В. Ю. Павлова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

М. А. Смольков

ФГБУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

**Резюме.** Анемический синдром имеет очень широкое распространение среди населения и достаточно часто встречается в практической деятельности любых специалистов. Среди различных патогенетических вариантов анемия хронических заболеваний занимает второе место и диагностируется при многих патологических состояниях, таких как злокачественные и длительные воспалительные процессы. Данный вид анемии обнаруживается в 27% случаев среди других анемий, но следует отметить, что частота встречаемости этой анемии при некоторых хронических заболеваниях может достигать 100%. В статье приведены основные сведения о ведущих звеньях патогенеза и лечения анемии хронических заболеваний. В основе патогенеза лежит нарушение обмена железа: обмена гепцидина, ферропортина. Факторами, стимулирующими выработку гепцидина, являются воспалительные цитокины. Для диагностики данного вида анемии необходим тщательный сбор анамнеза и поиск длительно текущего хронического заболевания, оценка состояния обмена железа и уровня трансферрина, также необходимо дифференцировать данный вид анемии от железодефицитной. Различие между анемией хронического заболевания и железодефицитной в том, что для последней характерен абсолютный недостаток железа и оно недоступно молодым предшественникам эритроида. Значимым фактором является определение типа железодефицита после постановки диагноза анемии хронического заболевания. Основой терапевтического подхода к ее лечению является лечение основного заболевания. В случае, когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иными методами. Современная медицина предлагает 4 рациональных подхода к лечению анемии хронического заболевания: заместительную терапию компонентами крови, ферротерапию, применение стимуляторов эритропоэза, направленную цитокинотерапию.

**Ключевые слова:** анемия, анемия хронических заболеваний, патогенез анемии хронических заболеваний, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, онкология.

**Для цитирования:** Павлова В. Ю., Смольков М. А. Анемия хронических заболеваний // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 51-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010

## Anemia of chronic disease

V. Yu. Pavlova<sup>1</sup>, M. A. Smolkov

Kemerovo State Medical University of Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

**Abstract.** Anemic syndrome is very widespread among the population. Among the pathogenetic variants, anemia of chronic diseases ranks second among various pathogenetic processes, such as prolonged inflammatory processes. This type of anemia occurs in 27% of cases among other anemias, but it should be noted that the incidence of this anemia in some chronic diseases can reach 100%. The article provides basic information about the leading links in the pathogenesis and treatment of anemia of chronic diseases. The pathogenesis is based on a violation of iron metabolism: the exchange of hepcidin, ferroportin, factors that stimulate the production of hepcidin, inflammatory cytokines. To diagnose this type of anemia, it is necessary to carefully collect anamnesis and search for a long-term chronic illness, assess the state of iron metabolism and the level of transferrin, and it is also necessary to differentiate this type of anemia from iron deficiency. The difference between anemia of chronic disease and iron deficiency is that the latter is characterized by an absolute lack of iron, and it is inaccessible to young erythroid precursors. A significant factor is the determination of the type of iron deficiency after the diagnosis of anemia of chronic disease. The basis of the therapeutic approach to the treatment of anemia of chronic disease is the treatment of the underlying disease. In the case when this is not possible, it is necessary to compensate for the anemia by other methods. Modern medicine offers 4 rational approaches to the treatment of anemia of chronic disease: replacement therapy with blood components; ferrotherapy; the use of erythropoiesis stimulants; targeted cytokine therapy.

**Keywords:** anemia, chronic diseases, anemia of chronic diseases pathogenesis, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, oncology.

**For citation:** Pavlova V. Yu., Smolkov M. A. Anemia of chronic disease // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 51-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010

**А**немический синдром имеет очень широкое распространение среди населения и достаточно часто встречается в практической деятельности любых специалистов. Данные истинной распространенности достаточно сложно установить, так как это зависит от двух моментов: 1) факта обращения пациентов в медицинские учреждения; 2) того, каким образом будет закодировано это состояние в медицинской документации. Хорошо известен

тот факт, что в большинстве случаев анемия имеет вторичный генез.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), порядка 1,62 млрд человек, или 24,8% от общей численности населения планеты, страдают от различных патогенетических вариантов анемии. В 2008 г. был опубликован отчет ВОЗ по результатам анализа распространенности анемического синдрома, высокий его уровень обнаружился среди детей дошкольного возраста (76,1%), беременных (69,0%) и небеременных женщин (73,5%), более низкий уровень —

<sup>1</sup> Контактная информация: vera.4447.kem@mail.ru





среди детей школьного возраста (33,0%), мужчин (40,2%) и пожилых людей (39,1%) [1].

Со студенческой скамьи у большинства специалистов остаются данные о том, что развитие анемии напрямую ассоциируется с дефицитом железа. И действительно, железодефицитная анемия (ЖДА) занимает лидирующие позиции в этиологии анемического синдрома. Согласно данным последних лет, по частоте встречаемости из всех патогенетических вариантов анемий на второе место выходит анемия хронических заболеваний (АХЗ), и частота ее встречаемости прогрессивно увеличивается (рис. 1). На этот момент хотелось бы обратить особое внимание, так как при выявлении снижения уровня гемоглобина в общеврачебной практике специалисты чаще всего оперируют только диагнозом ЖДА.

Данный патогенетический вариант анемии обусловлен длительно текущим патологическим процессом вне состояния компенсации с развитием различных механизмов воспаления. В настоящее время наиболее изучены и приняты как этиологический фактор АХЗ такие патологические состояния, как различные инфекционные процессы: бактериальные, вирусные (хронические), грибковые и паразитарные. У данной категории пациентов этот вариант анемии встречается с частотой от 18% до 95%. Данный показатель будет зависеть от длительности и активности патологического процесса. Среди пациентов с различными злокачественными процессами (гемобластозами и солидными опухолями) — от 30% до 77%, при различных аутоиммунных заболеваниях — от 8% до 71%, при хронической болезни почек (ХБП) распространенность данного варианта анемии составляет до 50% [2].

Одним из наиболее изученных ведущих факторов развития АХЗ является повышенный синтез белка гепцидина. Гепцидин (*hepcidin*) — это небольшой 25-аминокислотный пептид печени, богатый цистеином, который действует как системный железорегулирующий гормон (регулирует транспорт железа из ткани в плазму); его уровень в значительной степени зависит от содержания железа в организме, наличия гипоксии и воспаления [3].

Ведущими факторами, стимулирующими выработку гепцидина, являются различные воспалительные цитокины, особенно интерлейкин ИЛ-6 — один из первичных индукторов экспрессии гепцидина, соответственно, синтез данного белка повышается при наличии активности патологического процесса. В обычных условиях высвобождение гепцидина из гепатоцитов и всасывание его в кишечнике происходит под действием нагрузки организма железом, но при воспалительных процессах выработку гепцидина больше не регулирует уровень железа (если он низкий в плазме, синтез гепцидина должен подавляться); в случае повышения уровня ИЛ-6 возрастает и секреция гепцидина [3].

Одна из особенностей регуляторного механизма гепцидина состоит в том, что он связывается с единственным белком, осуществляющим экспорт железа, — ферропортином. В результате данной реакции происходит индукция фосфорилирования аминокислот, которые расположены на внутриклеточной петле ферропортина, тем самым запускается сложная реакция интернализации комплекса гепцидин—ферропортин. В результате работы данных сложных механизмов происходит блокирование экспорта железа из макрофагов и гепатоцитов в плазму и возможности поглощать железо клетками эпителия двенадцатиперстной кишки.

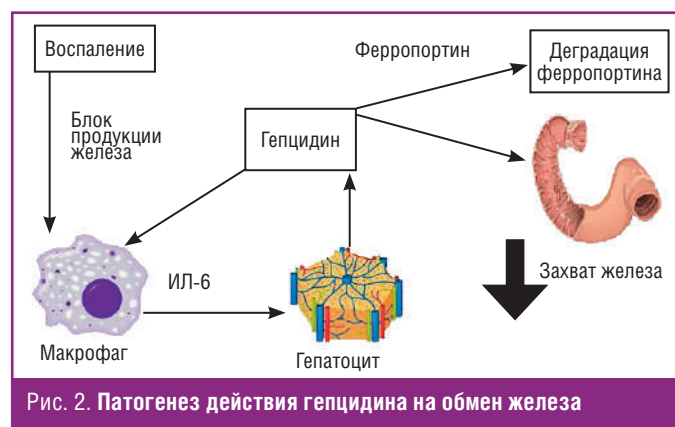
Другим важным патогенетическим механизмом развития АХЗ является неадекватно низкая продукция эндогенного эритропоэтина (ЭПО) в ответ на снижение уровня гемоглобина (Hb) вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. В то же время ЭПО-индуцированная пролиферация и дифференциация ранних предшественников эритроцитов снижается. Все вышеперечисленные механизмы совместно приводят к укорочению времени жизни эритроцитов (рис. 2) [4].

В некоторых источниках литературы данный вариант анемии относят к перераспределительному механизму ее развития, предполагающему перераспределение железа из сосудистого русла и функции построения гемоглобина на депонирование в макрофагах. В результате разнонаправленных особенностей концентрации железа в различных структурах организма развивается состояние так называемого «функционального дефицита железа». Данное состояние обусловлено тем, что даже при достаточной концентрации в организме железа, которое расположено в макрофагальном депо, оно становится недоступным для нормального эритропоэза [5].

При различных состояниях имеется ряд особенностей развития АХЗ.

### Развитие АХЗ при аутоиммунных заболеваниях

Патогенез АХЗ при аутоиммунных заболеваниях можно рассмотреть на примере наиболее часто встречающейся патологии подобного рода — ревматоидного артрита (РА). Согласно различным литературным данным, у пациентов с РА анемический синдром регистрируется в 30-70% случаев. В зависимости от особенностей патогенетических вариантов лидирующие позиции занимает АХЗ — 25-64% случаев, на втором месте по частоте находится ЖДА — 36-48,4%, и несколько реже регистрируется  $B_{12}$ -дефицитная анемия — 24-29%. В более редких случаях отмечаются другие варианты анемий — смешанные, различные варианты гемолитических, апластическая анемия [6, 7].



В патогенезе анемического синдрома при РА участвуют все те же механизмы, также уровень различных цитокинов и активность патологического процесса значительно возрастают по мере выраженности клинических проявлений РА (рис. 3) [6].

### Развитие АХЗ при ХБП

Одним из патогенетических вариантов, относящихся к АХЗ, является нефрогенная анемия, которая закономерно осложняет течение ХБП. Наибольшая частота регистрируется в случаях снижения клиренса креатинина до 40–60 мл/мин (III стадия ХБП по NKF-K/DOQI), но иногда и на более ранних стадиях заболевания. Раннее развитие данного варианта анемии наиболее характерно на фоне диабетической нефропатии [7].

В соответствии с изменением метаболизма железа при развитии почечной недостаточности анемия при ХБП относится к гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной в сочетании со снижением числа ретикулоцитов. Наибольшая частота встречаемости больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе, в частности, при отсутствии лечения уровень гемоглобина менее 10 г/дл обычно наблюдается более чем у 90% данной категории больных [7].

В отличие от РА, при данном варианте анемии ведущим фактором патогенеза является снижение продукции ЭПО вследствие нефросклероза. Также большое значение имеет уменьшение продолжительности срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (супрафизиологический гемолиз), из-за наличия уремических токсинов срок жизни нормальных эритроцитов снижается до 80 суток, что приводит к железодефициту. В соответствии с вышеуказанными механизмами нефрогенная анемия в большей степени относится к ЭПО-дефицитной с признаками гемолиза и дефицита железа. Существенное значение в усилении анемизации имеют некоторые элементы кровопотери, связанные как с самой процедурой диализа, которые условно можно отнести к проявлениям ятрогении (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, забор биоматериала крови на исследования), так и скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте в связи с развитием токсической тромбоцитопатии. В то же время адекватный гемодиализ, уменьшающий содержание уремических токсинов в сыворотке, включая возможные ингибиторы эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов [7].

Хотелось бы обратить внимание на особенность развития АХЗ на фоне диабетической нефропатии. При данном пато-

логическом состоянии отмечается раннее развитие канальцевой дисфункции еще при умеренном снижении уровня скорости клубочковой фильтрации, поражение на разных уровнях базальной мембраны канальцев и капилляров клубочка, что проявляется их утолщением, канальцевой гипертрофией, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, все это совместно приводит к нарушению синтеза ЭПО [9].

### Развитие АХЗ при онкопатологии

Распространенность анемического синдрома у больных с различными злокачественными новообразованиями варьируется в достаточно широких пределах — от 5% до 90%, а анемия легкой степени тяжести, особенно после проведения специализированной терапии, наблюдается у 100% пациентов. Распространенность анемии в значительной степени зависит от нескольких факторов: характера и распространенности опухолевого процесса, объема проводимой терапии, возраста пациента и сопутствующей патологии.

Развитие анемии при онкопатологии реализуется через те же механизмы, однако одним из значимых маркеров является фактор дифференцировки роста-15 (Growth differentiation factors, GDF-15). Это ингибитор лейкоцитарного интегрина и член суперсемейства трансформирующего фактора роста-β. Эта новая молекула имеет обратную связь с уровнями гепцидина в сыворотке у больных раком с ESA-резистентной анемией (erythropoiesis-stimulating agents, ESA — агенты, стимулирующие эритропоэз). Повышение уровня GDF-15 приводит к снижению уровня гепцидина и связано с метастазированием опухоли, ангиогенезом, прогрессированием и гемопоэзом. Предполагается, что это является основным механизмом анемии при воспалении, вызванном раком, поскольку уровень GDF-15 в сыворотке крови в значительной степени коррелирует со степенью анемии у онкологических больных [11].

### Диагностика АХЗ

Как и при любом патологическом состоянии, главным в первоначальной диагностике является тщательный сбор анамнеза, поиск ведущего провоцирующего фактора, в частности, патологического процесса с наличием длительной и повышенной секреции провоспалительных факторов. Если так называемое «фоновое» заболевание не выявлено, то диагноз АХЗ маловероятен, но если оно подтверждается, то АХЗ необходимо дифференцировать от ЖДА [12].

В дальнейшем при диагностическом поиске важна правильная интерпретация показателей общего анализа крови (ОАК) — обычно АХЗ нормохромная и нормоцитарная, а степень тяжести может варьировать в зависимости от прогрессирования сопутствующего заболевания. При легкой или умеренной степени тяжести первичных заболеваний концентрация Hb обычно не опускается ниже 100–110 г/л; при высокой степени активности уровень гемоглобина может снижаться до 70 г/л (что бывает очень редко). Особую настороженность должны вызывать случаи, когда степень снижения концентрации Hb не соответствует тяжести первичного заболевания, в таком случае необходимо искать другие этиологические факторы развития анемии, в первую очередь кровотечения и гемолиз [13].

Необходимо проводить оценку количества ретикулоцитов, которые имеют тенденцию к снижению как при АХЗ, так и при ЖДА. Морфологическое исследование периферической крови может предоставить информацию об основной

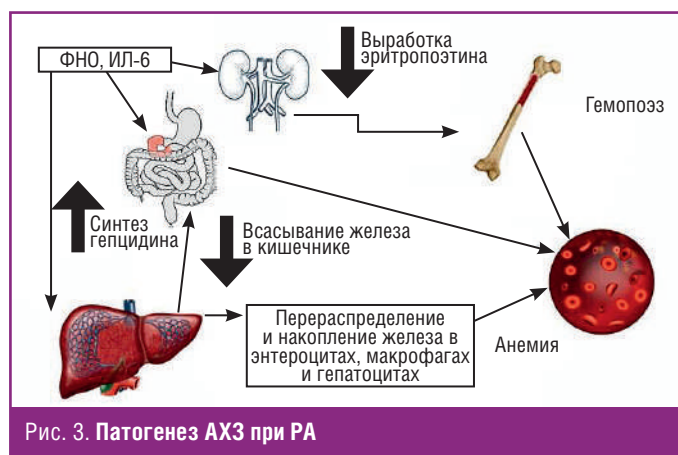


Рис. 3. Патогенез АХЗ при РА

причине АХЗ: тромбоцитозе (в случаях хронической кровопотери), хроническом воспалительном процессе (при длительном дефиците железа); токсических гранулах в нейтрофилах (при тяжелом сепсисе); гиперсегментированных нейтрофилах (при смешанном дефиците питательных веществ или дефиците фолиевой кислоты/ $B_{12}$ , обнаруженном при злокачественных состояниях) [12].

Диагностика АХЗ всегда требует полной оценки состояния обмена железа. В частности, для адекватной оценки запасов железа в организме возможно ориентироваться на уровень сывороточного ферритина, хотя он и не отражает истинные запасы железа в организме. Следовательно, если АХЗ не связано с истинным дефицитом железа, то оценка ферритина не эффективна. В некоторых сложных диагностических случаях кратковременная ферротерапия (~10 дней) может быть использована как тест на определение характера анемии: при ЖДА она приводит к повышению уровня Hb на 25–30 г/л, при АХЗ — только к незначительному его повышению и усугублению основного патологического процесса [13].

Основное различие между АХЗ и ЖДА состоит в том, что при ЖДА наблюдается абсолютный недостаток железа (уровень сывороточного ферритина менее 30 нг/мл), в то время как патогенез АХЗ является многофакторным, и железо недоступно молодым предшественникам эритроида [12].

Необходимо правильно выстраивать диагностические лабораторные признаки АХЗ с абсолютным дефицитом железа, так как данные показатели не имеют широкого распространения в рутинной практике, но очень важны для правильной верификации данного варианта анемии (в порядке значимости): 1) высокий уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ); 2) сниженное насыщение ТФ железом; 3) увеличение количества ТФ; 4) уменьшение количества железа и ферритина сыворотки. В частности, определение соотношения уровня РРТФ к логарифму уровня ферритина может иметь диагностическую значимость в плане потребности в железе для эритропоэза. Соотношение менее 1 наблюдается при АХЗ с функциональным дефицитом железа, в то же время соотношение более 3 указывает на абсолютный дефицит железа. Значимым показателем при АХЗ является определение количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов для определения доступности железа клеткам эритропоэза. Повышенное их количество свидетельствует о недостатке железа, а значит, эритроцит работает в условиях его дефицита. На это могут указывать такие показатели, как снижение среднего содержания Hb в одном эритроците — mean concentration hemoglobin (MCH) и среднего объема эритроцита — mean corpuscular volume (MCV). Важным признаком истинного дефицита железа является уменьшение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу) [12–14].

## Лечение АХЗ

Основой терапевтического подхода к лечению АХЗ является лечение основного заболевания, т. е. уменьшение активности воспалительного компонента. В случае, когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иными методами.

В современной медицине существует 4 рациональных подхода к лечению АХЗ:

- 1) заместительная терапия компонентами крови;
- 2) ферротерапия;
- 3) применение стимуляторов эритропоэза;
- 4) направленная цитокиноterapia.

**Заместительная терапия** компонентами крови (в частности, использование эритроцитарной массы) остается важным, но краткосрочным терапевтическим вмешательством, дающим быстрый эффект. Показанием к проведению заместительной терапии у пациентов с хроническими вариантами анемий является не уровень гемоглобина, а наличие признаков гипоксии. В большинстве случаев показанием к терапии является снижение уровня гемоглобина до 65 г/л, который может ассоциироваться с декомпенсацией сердечной деятельности. При длительном стаже заболевания пациенты достаточно хорошо адаптируются к низкому уровню гемоглобина, что требует другого подхода к терапии в отличие от пациентов с остро развивающейся анемией. В некоторых случаях заместительная терапия может применяться у больных АХЗ с уровнем гемоглобина менее 80 г/л или при более высоком уровне гемоглобина при АХЗ, осложненной кровотечением. Однако частые трансфузии ассоциируются с увеличением летальности главным образом вследствие перегрузки железом, а также развития осложнений иммунологического типа [14].

**Ферротерапия** может не иметь достаточного эффекта при АХЗ, учитывая, что в основе ее патогенеза лежит относительный, а не абсолютный дефицит железа в предшественниках эритроцитов. Кроме того, некоторые микроорганизмы и опухолевые клетки используют избыток железа для клеточной пролиферации. В таком случае желание добиться коррекции уровня гемоглобина может привести к прогрессии заболевания или усилению клинических проявлений. Известно, что железо оказывает ингибирующее действие на иммунную систему путем подавления IFN- $\gamma$ -опосредованных путей (interferon-gamma-mediated signaling pathway), а также увеличивает выработку гидроксильных радикалов, которые вызывают повреждение тканей и эндотелия [12].

Так как гепцидин блокирует абсорбцию железа в кишечнике, лечение АХЗ пероральными препаратами железа нецелесообразно, также оно будет неэффективно в случае поражения органов желудочно-кишечного тракта, исходя из этого целесообразным является парентеральное назначение препаратов железа [14].

Препаратами выбора для парентерального введения являются: железа III гидроксид полимальтозный комплекс, железа III гидроксид декстрановый комплекс, железа III гидроксид сахарозный комплекс. Наиболее прогрессивный вариант для парентерального введения — железа карбоксимальтозат.

## Применение стимуляторов эритропоэза

Эритропоэтин стимулирует пролиферацию эритроидных предшественников, эритроцитарных бурсобразующих единиц, воздействуя на костный морфогенетический белок. Механизм действия стимуляторов эритропоэза включает важный патогенетический механизм — уменьшение антипролиферативного эффекта провоспалительных цитокинов. Также препараты эритропоэтина стимулируют повышенное поглощение железа и синтез гема в эритроидных предшественниках. Стимуляторы эритропоэза рекомендуется использовать в сочетании с препаратами железа, для улучшения эффекта ЭПО. При АХЗ (независимо от пола пациента) целевым уровнем гемоглобина следует считать уровень не менее 100 г/л. Наиболее оправдано назначение стимуляторов эритропоэза при неадекватной его продукции, например при ХБП. Рекомендуются стартовая доза может в некоторой степени отличаться для различных молекул эритропоэтинов, например, для эритропоэтина альфа стандартно



рекомендуемая доза составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю в последующие 4 недели в случае недостаточного эффекта. Так называемым «классическим режимом терапии» является дозировка 10 000 МЕ 3 раза в неделю [12].

В настоящее время на фармакологическом рынке представлены различные молекулы препаратов из группы стимуляторов эритропоэза: эритропоэтин- $\alpha$ , эритропоэтин- $\beta$ , дарбэпоэтин- $\alpha$ , метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин- $\beta$ . При назначении необходимо это учитывать, прикладывая максимальные усилия для того, чтобы пациенты получали один и тот же препарат, для минимизации риска развития резистентности.

## Направленная цитокиноterapia

Существует экспериментальное лечение АХЗ, направленное на цитокины или звено «гепцидин – ферропортин» и различные его регуляторы. Анти-ИЛ-6 агенты и другие антицитокиновые препараты, достоверно снижающие уровень ИЛ-6, уже одобрены и используются для лечения некоторых воспалительных заболеваний.

## Заключение

АХЗ имеет сложный многофакторный и многокомпонентный механизм развития, в основе которого лежат: нарушение метаболизма железа, повышенная выработка регулирующего белка гепцидина, нарушение процессов пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина. В связи с особенностями механизма развития данного варианта анемии необходимо правильно определять основные подходы к ее терапии. В первую очередь максимальные усилия должны быть направлены на лечение основного заболевания (снижение активности выработки провоспалительных факторов), важно вовремя определять показания для назначения агентов, усиливающих эритропоэз и доступность железа. Несмотря на все полученные на сегодня данные о достижениях в терапии этой патологии, необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития АХЗ, что будет способствовать разработке более оптимальных этапов диагностического поиска и определению оптимальных терапевтических режимов ее коррекции. Современные направления коррекции АХЗ связывают с рядом возможных прогрессивных методов, к которым относятся: применение хелатов железа для усиления выработки ЭПО; использование препаратов из разряда антагонистов гепцидина с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе; применение гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при наличии воспалительных и провоспалительных маркеров; воздействие на генетический аппарат для коррекции выработки провоспалительных цитокинов, принимающих участие в реализации АХЗ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005; WHO Global Database on Anemia Geneva. Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli et al., editors. World Health Organization; 2008. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1) Accessed: May 6, 2020.

2. Князькова И. И. Анемия хронических заболеваний // Здоров'я України 21 сторіччя. 2016; 5 (378): 48-49.  
[Knyaz'kova I. I. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy [Anemia of chronic diseases] Zdorov'ya Ukraïni 21 storichchya. 2016; 5 (378): 48-49. (In Russ.)]
3. Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases // Eur J Intern Med. 2014; 25 (1): 12-17. PMID: 23988263. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.
4. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease / N Engl J Med. 2005; 352 (10): 1011-1023. PMID: 15758012. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
5. Means R. T. Jr. The anaemia of infection // Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000; 13 (2): 151-162. PMID: 10942618. DOI: 10.1053/beha.1999.0065.
6. Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Калинин Н. В., Шевелев А. Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения // ПМЖ. 2013; 21 (21): 1069-1072.  
[Vatutin N. T., Smirnova A. S., Kalinkina N. V., Shevelev A. N. Anemiya u bol'nykh revmatoidnym artritom: osobennosti patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Anemia in patients with rheumatoid arthritis: features of pathogenesis, diagnosis and treatment] RMZh. 1913; 21 (21): 1069-1072. (In Russ.)]
7. Шило В. Ю., Добронравов В. А., Земченков А. Ю. и др. Ассоциация нефрологов России; Российское Диализное Общество; Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек». М., 2014.  
[Shilo V. Yu., Dobronravov V. A., Zemchenkov A. Yu. et al. Assotsiatsiya nefrologov Rossii; Rossiyskoe Dializnoe Obshchestvo; Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Natsional'nye rekomendatsii. Diagnostika i lechenie anemii pri khronicheskoy bolezni pochek. [Association of Nephrologists of Russia; Russian Dialysis Society; Scientific Society of Nephrologists of Russia. National guidelines «Diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease.»] Moscow, 2014. (In Russ.)]
8. Raj D. S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease // Semin Arthritis Rheum. 2009; 38 (5): 382-388. PMID: 1833687. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.
9. Лехмус Т. Ю., Гермаш Е. И., Лехмус В. И., Халитова Г. Г. Патогенез анемии при хронической болезни почек и методы ее коррекции // Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (2): 54-55.  
[Lekhmus T. Y., Germash E. I., Lekhmus V. I., Khalitova G. G. Patogeneza anemii pri khronicheskoy bolezni pochek i metody ee korrektsii [Pathogenesis of anemia in chronic disease of the kidneys and methods of its correction] // Bashkortostan Medical Journal. 2009; 4 (2): 54-55. (In Russ.)] DOI: 10.0000/cyberleninka.ru/article/n/patogeneza-anemii-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek-i-metody-ee-korrektsii.
10. Gaspar B. L., Sharma P. Das R: Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations // Hematology. 2015; 20 (1): 18-25.  
DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000161.
11. Jiang F., Yu W. J., Wang X. H. et al. Regulation of hepcidin through GDF-15 in cancer-related anemia // Clin Chim Acta. 2014; 428: 14-19. PMID: 24384540. DOI: 10.1016/j.cca.2013.10.015.
12. Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review // Med Princ Pract. 2017; 26 (1): 1-9. DOI: 10.1159/000452104.
13. Сахин В. Т., Маджанова Е. Р., Крюков Е. В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018; 13 (1): 45-53.  
[Sakhin V. T., Madzhanova E. R., Kryukov E. V. et al. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: osobennosti patogeneza i vozmozhnosti terapevticheskoi korrektsii (obzor literatury i rezultaty sobstvennykh issledovaniy) [Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research)] // Oncohematology. 2018; 13 (1): 45-53. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
14. Kennedy R., Ovsyannikova I., Haralambieva I. et al. Genome-wide SNP associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients // Immunogenetics. 2014; 66 (7-8): 493-499. PMID: 24811271. DOI: 10.1007/s00251-014-0776-3.

## Особенности течения гриппа у некоторых категорий неврологических больных

Е. Г. Демьяновская\*, \*\*, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

А. С. Васильев \*\*, кандидат медицинских наук

\* ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва, Россия

\*\* ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва, Россия

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы, связанные с особенностями течения гриппа на фоне неврологических заболеваний: грипп при эпилепсии и других состояниях, характеризующихся повышенной судорожной готовностью, грипп при некоторых патологиях периферической нервной системы, грипп при нервно-мышечных заболеваниях и рассеянном склерозе, грипп и сосудистая церебральная патология. У ряда пациентов с заболеваниями нервной системы инфицирование вирусом гриппа и развитие инфекционного процесса сопровождаются повышенным риском утяжеления течения заболевания, ухудшения прогноза, появления потребности в госпитализации, неблагоприятного исхода инфекции. Обсуждается целесообразность и приоритетность вакцинопрофилактики гриппа у лиц с конкретными нозологиями, относящимися к компетенции невролога. Вакцинопрофилактика во многих случаях признается эффективной мерой предупреждения тяжелого течения гриппа у неврологических больных и развития осложнений. Клиницисту необходимы углубленные знания показаний и ограничений вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с патологией нервной системы.

**Ключевые слова:** грипп, неврологические заболевания, вакцинация.

**Для цитирования:** Демьяновская Е. Г., Васильев А. С. Особенности течения гриппа у некоторых категорий неврологических больных // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 56-60. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.011

## Features of the course of influenza in some categories of neurological patients

E. G. Demianovskaya\*, \*\*, <sup>1</sup>, A. S. Vasiliev\*\*

\* State Budgetary Healthcare Institution «Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

\*\* Federal state budgetary institution of additional professional education «Central State Medical Academy» Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** The article discusses issues related to the peculiarities of the course of influenza against the background of neurological diseases: influenza in epilepsy and other conditions characterized by increased convulsive readiness, influenza in some pathologies of the peripheral nervous system, influenza in neuromuscular diseases and multiple sclerosis, influenza and cerebral vascular pathology. In a number of patients with diseases of the nervous system, contact with influenza virus and infectious process are accompanied by an increased risk of the disease exacerbation, worsening the prognosis, need for hospitalization, and poor outcomes. The expediency and priority of influenza vaccine prophylaxis in persons with specific nosologies that are within the competence of a neurologist are discussed. In many cases, in neurological patients, vaccination is recognized as an effective measure to prevent the severe course of influenza and complications emergence. Doctors need in-depth knowledge of the indications and limitations of influenza vaccination in patients with nervous system disorders.

**Keywords:** influenza, neurological diseases, vaccination.

**For citation:** Demianovskaya E. G., Vasiliev A. S. Features of the course of influenza in some categories of neurological patients // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 56-60. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.011

**Н**ейротропные свойства некоторых вирусов и как следствие их склонность к поражению центральной и периферической нервной системы (НС) хорошо известны и описаны в литературе. Кроме вирусов, оказывающих целенаправленное повреждающее действие практически исключительно на нейроны (примером может быть вирус клещевого энцефалита), патологии НС могут быть вызваны известными вирусами, для которых нейротропность является скорее нетипичным свойством. Здесь уместно упомянуть вирусы кори, простого герпеса, иммунодефицита человека и т. д. Кроме того, в настоящее время известно, что респираторные вирусы также могут вызывать патологию НС. Так, достаточно подробно описаны неврологические осложнения гриппа, включая деменцию, эпилептиформные

приступы, цереброваскулярные заболевания, фебрильные судороги, токсическую энцефалопатию, энцефалит, менингит, поперечный миелит, субарахноидальные кровоизлияния [1, 2]. Так сложилось, что учащение случаев развития симптоматики, характерной для болезни Паркинсона и «летаргического энцефалита», было зарегистрировано именно после пандемии «испанского» гриппа 1918 г. [3]. РНК вируса гриппа и антигены возбудителя обнаруживаются в клетках головного мозга, а также ганглиях блуждающего и тройничного нервов на самых ранних стадиях инфекции [4]. Показаны возможность распространения вируса гриппа путем ретроградного аксонального транспорта, его способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, индуцировать выработку цитокинов, а также макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию нервной ткани [5]. Таким образом, помимо прямого повреждающего действия на нейроны, вирус гриппа может

<sup>1</sup> Контактная информация: gamovaeg@mail.ru

вызывать патологические хемокин-индуцированные реакции — так, H3N2 не способен реплицироваться в центральной нервной системе (ЦНС), однако он может повышать уровень ФНО- $\alpha$  в гиппокампе, а также потенцировать разрастание микроглии [6]. Однако большинство авторов признают, что и сегодня точный механизм повреждающего действия вируса гриппа на элементы центральной и периферической НС остается неясным.

Логично предположить, что неблагоприятные эффекты взаимодействия НС с вирусом гриппа носят реципрокный характер. Течение сезонного и пандемического гриппа у пациентов с уже имеющимися неврологическими заболеваниями может иметь свои значительные особенности. В реальной клинической практике наличие хронической патологии центральной или периферической НС может иметь большое значение для тактики ведения пациента и прогноза. Однако в литературе присутствуют весьма скудные описания особенностей течения гриппа на фоне неврологических заболеваний. Также предметом многолетней дискуссии остается целесообразность и приоритетность вакцинопрофилактики гриппа у лиц с конкретными нозологиями, относящимися к компетенции невролога.

### **Грипп при эпилепсии и других состояниях, характеризующихся повышенной судорожной готовностью**

Из всех неврологических симптомов при гриппе чаще всего описываются фебрильные судороги [7]. Норвежские исследователи установили, что наличие уже установленного ранее диагноза эпилепсии существенно повышает риск госпитализации при инфицировании сезонным гриппом. Эпилепсия была зарегистрирована у 5,3% (эпидсезон 2017–2018) и 4,4% (эпидсезон 2018–2019) детей, госпитализированных с гриппом [8]. Учитывая данные о том, что в Норвегии, Великобритании, Финляндии эпилепсия диагностируется у 0,5% детей в общей популяции, различие представляется довольно значимым. Таким образом, среди больных эпилепсией риск госпитализации по поводу гриппа повышен. В США эпилепсия признана значимым фактором риска тяжелого течения и повышенного риска смертельных исходов гриппа у детей из-за большей вероятности развития дыхательной недостаточности [9].

Исследование, проведенное в Баварии, показало, что хронические неврологические расстройства регистрируются у 8,2% детей, госпитализируемых по поводу гриппа. Наряду с другими сопутствующими патологиями (бронхиальная астма, ожирение) при заболеваниях НС пациентам чаще требовалась респираторная поддержка в виде подачи кислорода и искусственной вентиляции легких [10]. Австралийские авторы указывают на повышенный риск развития при респираторных инфекциях у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) неконтролируемых судорожных приступов, при которых в свою очередь может усиливаться слюноотделение. Гиперсаливация особенно характерна для генерализованных тонико-клонических припадков. Повышенное слюноотделение и снижение уровня сознания увеличивают риск аспирации. Принимаемые противоэпилептические препараты, главным образом из-за их побочного действия в виде седативного эффекта, также увеличивают риск аспирации. Кроме того, бензодиазепины, особенно клоназепам, сами по себе усиливают слюноотделение. Поэтому при ведении пациентов с эпилепсией и тяжелым течением гриппа необходимо уделять внимание оптимизации противоэпилептической терапии, что может уменьшить

риски респираторного заболевания за счет снижения вероятности аспирации [11].

По данным исследования, проведенного на Тайване, у взрослых эпилепсия была отнесена к разряду состояний, достоверно увеличивающих риск летального исхода при сезонном гриппе во всех возрастных группах (в том числе у взрослых и пациентов старшего возраста), особенно в период эпидемического подъема заболеваемости [12].

### **Грипп при некоторых патологиях периферической НС**

Заболевания периферической НС обычно упоминаются совместно с гриппом в контексте осложнений гриппозной инфекции [13]. Особенно часто в литературе описываются связанные с гриппом случаи развития синдрома Гийена–Барре (СГБ) [14]. Не вызывает сомнений ключевая роль вируса гриппа в индукции синтеза аутоантител, направленных на антигены периферической НС. В частности, об этом свидетельствует выявление в крови пациентов во время острой стадии развития синдрома антител к периферическому миелину, способных фиксировать комплемент [15]. Предполагается, что также мишенью аутоиммунного процесса являются конъюгаты клеточных мембран, например ганглиозиды. А перенесенная гриппозная инфекция служит провоцирующим фактором, запускающим аутоиммунную реакцию. Кроме того, в нескольких работах было показано, что грипп или гриппоподобное заболевание могут также вызывать развитие синдрома Миллера–Фишера, который характеризуется патогенетическими механизмами, аналогичными таковым при СГБ [16].

В литературе описан случай клинического ухудшения при инфицировании гриппом у пациента, страдающего синдромом Льюиса–Самнера (ЛСС) [17]. ЛСС считается асимметричным сенсомоторным вариантом хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) с преимущественно дистальным поражением конечностей и электрофизиологическими признаками мультифокальных блоков моторной проводимости. Вовлечение черепных нервов регистрируется редко. Пациент 57 лет страдал КСС в течение длительного времени (14 лет), клиническое течение было описано как стабильное, клинические проявления 45/48 баллов по шкале iRODS (легкие). На фоне пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), продолжающейся в течение 4 дней, у пациента развился левосторонний периферический парез лицевых мышц с выраженным преобладанием в нижней половине, дисфагия, дисфония, парез мышц шеи, сенсомоторная дисфункция левой руки и резко усугубился моторный дефицит в правой нижней конечности (к симптому «висящей стопы» добавились нарушение подошвенного сгибания и разгибания в коленном суставе). Состояние оказалось настолько тяжелым и ухудшалось так стремительно, что было заподозрено нарушение мозгового кровообращения, которое не подтвердилось при нейровизуализации в динамике. Электрофизиологическое обследование подтвердило обострение ХВДП с появлением увеличения латентности лицевого нерва, больше слева. Обострение начало купироваться на 2-й день от начала, а на 6-е сутки противовирусной терапии состояние улучшилось практически до прежнего статуса даже без применения иммуномодуляторов и кортикостероидов. Однако купирование нельзя было назвать полным, и спустя 3 месяца балл по шкале iRODS составлял 42/48. Авторы предполагают, что имел место вирусный неврит, который может развиваться из-за способности вируса гриппа блокировать функционирование натриевых каналов.



Диабетическая полинейропатия при гриппе обсуждается в основном в свете того, что пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют повышенный риск госпитализации и тяжелого течения инфекции по сравнению с лицами, не страдающими СД [18]. СД признан одним из часто встречающихся фоновых состояний и фактором риска осложнений гриппа H1N1 [19].

### Грипп при нервно-мышечных заболеваниях

Миалгия является одним из самых частых внегочных проявлений гриппа [20]. Вирус гриппа обладает тропизмом к мышечным клеткам, особенно незрелым, поэтому грипп-ассоциированные миозиты не являются редкостью в педиатрической практике, но поражения двигательных единиц встречаются и у взрослых. Большей склонностью к поражению мышц характеризуется грипп В [21]. В эксперименте во время гриппозной инфекции в скелетно-мышечной ткани повышалась экспрессия генов, участвующих в воспалении, и наиболее выраженной и длительной пиковой активностью этот процесс характеризовался у возрастных особей [22]. У людей повышение содержания креатинфосфокиназы в крови коррелировало с худшими исходами гриппа (длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, увеличение частоты легочных и внегочных осложнений) [23]. Это дает серьезные основания предполагать более тяжелое течение гриппа у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

Действительно, в литературе описан клинический случай инфицирования гриппом у пациентки 5 лет со спинальной мышечной атрофией. Заболевание отличалось фульминантным дебютом, крайне тяжелым течением, ранним развитием признаков нарушения витальных функций (частота сердечных сокращений — 200 ударов в минуту и более, частота дыхания — 64 в минуту, насыщение крови кислородом — 66%), и, несмотря на своевременную госпитализацию и активное лечение в реанимационном отделении, наблюдался летальный исход. Авторы отмечают, что данная пациентка не была вакцинирована против гриппа [24].

Известно, что инфекции верхних дыхательных путей могут усугублять симптомы и в некоторых случаях провоцировать развитие миастенического криза [25]. Однако миастения является разновидностью иммунопатологического состояния с неврологическими проявлениями, когда вакцинация против гриппа должна проводиться с большой осторожностью. Эксперты Британской ассоциации неврологов считают, что у пациентов с миастенией любая вакцинация должна рассматриваться только по жизненным показаниям. Следует также учитывать, что при проведении иммуносупрессивной терапии эффективность вакцинации может быть снижена. Живые вакцины абсолютно противопоказаны при наличии миастении, введение аттенуированных вакцинных препаратов сопряжено с повышенным риском эксацербации заболевания. Но пациентам, нуждающимся в иммуносупрессивной терапии, при необходимости все же можно провести необходимую вакцинопрофилактику. Могут быть рассмотрены вакцинация против гриппа, а также пневмококка, *Haemophilus influenzae* и *Varicella zoster*, согласно региональному календарю прививок. Если возможно, при миастении следует планировать вакцинацию (с анализами крови для оценки иммунного ответа) до начала иммуносупрессивной терапии [26].

### Грипп и рассеянный склероз

Пациенты с рассеянным склерозом (РС) в силу физических ограничений и получения иммуномодулирующей терапии подвержены повышенному риску инфекционных заболеваний

и связанного с этим ухудшения неврологической функции. Действительно, после перенесенного гриппа регистрируется повышение частоты обострений у больных РС, которое связывают с воздействием медиаторов воспаления и активацией демиелинизирующего процесса [27]. Возможны как кратковременные ухудшения функции, так и стойкие последствия — вероятно, последние являются результатом необратимой демиелинизации. Показано, что вирусные инфекции связаны с клинической активностью РС, следовательно, инфекционные заболевания, такие как грипп, могут вызвать рецидивы и резкое ухудшение неврологических функций [28]. Пациенты с РС при заболевании гриппом чаще нуждаются в госпитализации, чем люди в общей популяции [29]. Между тем вакцинация против гриппа может предотвратить этот неблагоприятный сценарий [30]. Поэтому в некоторых странах среди больных РС доля вакцинирующихся против гриппа выше, чем в целом среди населения. Это позволяет снизить частоту обострений РС и госпитализаций, связанных с гриппом, что было подтверждено данными ретроспективного исследования 2008–2014 гг. с включением 6755 пациентов с РС [31].

Кроме истинных обострений, которые может стимулировать грипп, известен симптом Ухтоффа — преходящее кратковременное ухудшение неврологических функций у пациентов с РС в ответ на повышение температуры тела. Точный механизм этого феномена остается неясным. Вероятно, он обусловлен сочетанием структурных и физиологических изменений в аксонах ЦНС при демиелинизации. Состояние является доброкачественным, от истинного обострения РС его отличает отсутствие отрицательной динамики на МРТ головного мозга, положительный эффект гипотермии и длительность не более 24 часов [32].

### Грипп и сосудистая церебральная патология

В литературе нет указаний на оценку риска развития повторных нарушений мозгового кровообращения при гриппе, хотя эти данные представляют большой интерес в практическом плане. Так как менингоэнцефалит не относится к частым и типичным внегочным проявлениям гриппа, вероятно, риск ухудшения заболеваний церебральных сосудов ожидается ниже, чем при герпетической инфекции. Кроме того, в отличие от вирусов герпес-группы для гриппа доступна вакцинопрофилактика, которая, по некоторым данным, снижает риск повторного инсульта. Так, при поступлении в стационар по поводу инсульта или транзиторной ишемической атаки лишь 6% пациентов, регулярно вакцинирующихся против гриппа, указывают на наличие предшествующих церебральных сосудистых событий, в то время как среди сравнимой по возрасту и месту проживания популяции этот показатель составлял около 19% [33]. Выполненное в Германии исследование дизайна «случай-контроль» показало, что пациенты, поступавшие в стационар по поводу ишемического или геморрагического инсульта или транзиторной ишемической атаки, значимо реже указывают на вакцинацию против гриппа в анамнезе как во время последней прививочной кампании, так и в предшествующие сезоны по сравнению со здоровыми добровольцами того же пола и возраста и проживающими на той же территории [33].

### Обсуждение: фокус на вакцинации

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют регулярную вакцинацию против гриппа в качестве первого и очень важного шага по профилактике этой инфекции и возможного развития тяжелых осложнений, которые она

способна вызвать у пациентов с хроническими неврологическими расстройствами [34]. Консультативный комитет по практике иммунизации США (United States Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) официально признает заболевания НС фактором риска тяжелого течения гриппа и рекомендует вакцинацию [35]. В целом в клинической практике этой рекомендации можно следовать, но с некоторыми оговорками.

Изложенный выше материал дает представление о том, что у некоторых категорий пациентов невролога рекомендация вакцинации против гриппа может считаться безусловной. Это, например, пациенты с сосудистой патологией головного мозга. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 439 пациентов, комплексный показатель сердечно-сосудистых исходов МАСЕ (смерть или госпитализация по поводу острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности или инсульта) был достоверно ниже у участников, прошедших вакцинацию против гриппа [36]. Однозначная рекомендация проходить вакцинопрофилактику касается и пациентов с расстройствами НС, развивающимися в результате СД. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA), CDC, а также ACIP рекомендуют лицам, страдающим СД, вакцинацию против сезонного гриппа, а Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует пациентам с СД дополнительную иммунизацию против гриппа H1N1 путем однократного введения вакцины, чтобы минимизировать заболеваемость и смертность, связанные с данным возбудителем у этой категории больных [37, 38].

Вакцинация против гриппа также рекомендуется детям с эпилепсией в связи с достоверно повышенным риском усиления судорожной активности на фоне вирусных инфекций, провоцирующих повышение температуры тела [39]. Исследования показывают, что этой рекомендации не следуют. Например, в Австралии примерно у 20% детей с ДЦП график плановых вакцинаций не соблюдается, что более чем в 2 раза превышает процент «нарушений» в общей популяции (около 8%). Наиболее часто пренебрегают вакцинацией против кори, паротита и краснухи, затем от полиомиелита и АКДС (дифтерии, столбняка и коклюша) [40]. Против гриппа вакцинируют в среднем лишь каждого второго ребенка с хронической патологией НС [41].

Одним из активно обсуждаемых вопросов является целесообразность вакцинопрофилактики гриппа у больных с РС в связи с опасениями развития обострения РС [42]. Риск рецидива после вакцинации против гриппа (сезонной и пандемической) рассматривался в нескольких исследованиях, которые не выявили связи между вакцинацией против гриппа и повышенным риском развития РС у взрослых [43, 44]. Пациентам с РС не рекомендуется введение живой аттенуированной вакцины [45]. Глюкокортикоиды, терифлуномид, интерферон бета, ритуксимаб и натализумаб не ухудшают иммунный ответ после вакцинации против гриппа [46–49]. Но из соображений безопасности после пульс-терапии рекомендуется отложить вакцинацию как минимум на 2 недели. Применение митоксантрона, финголимода, азатиоприна может ухудшить иммуногенность и эффективность вакцины против гриппа [50–52]. Пациентам, получающим митоксантрон/циклофосфамид, вакцинацию следует проводить между курсами приема препарата. При иммуносупрессивной терапии рекомендуется определение титра антител через 4 недели после вакцинации. Если титр антител не повышается, рекомендуется рассмотреть повторное введение вакцинного препарата [45].

При миопатиях позиция относительно вакцинации против гриппа зависит от конкретной нозологии. Так, при миопатии Салиха рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и другие иммунизации, связанные с респираторными инфекциями [53]. При миастении введение любых вакцинных препаратов проводится с большой осторожностью, живые вакцины противопоказаны, о чем подробно говорилось выше.

## Заключение

Таким образом, знание современных рекомендаций и позиции ведущих профессиональных сообществ по вопросу вакцинации неврологических больных против гриппа является реальной необходимостью для клинициста, работающего с данной группой пациентов. Но по данным онлайн-опроса, проведенного Всемирной федерацией неврологии, уровень подготовки в этом направлении оставляет желать лучшего. Большинство (82,7%) из 184 опрошенных неврологов заявили, что рекомендуют вакцинацию против гриппа пациентам с миастенией, но при этом менее половины респондентов (42,7%) рекомендуют ее при СГБ [54]. Парадоксальный пример, когда мировая практика противоречит рекомендациям, прямо изложенным CDC. Это свидетельствует о недостаточной информированности неврологов по вопросам вакцинопрофилактики гриппа и определяет необходимость включения данного раздела в программы образования врачей. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Radžišauskienė D., Vitkauskaitė M., Žvinytė K., Mameniškienė R. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A(H1N1)v, and seasonal influenza A // *Brain Behav.* 2021; 11 (1): e01916. DOI: 10.1002/brb3.1916.
2. Vlajinac H., Džoljic E., Maksimovic J., Marinkovic J., Sipetic S., Kostic V. Infections as a risk factor for Parkinson's disease: A case-control study // *International Journal of Neuroscience*, 2013; 123: 329–332. 10.3109/00207454.2012.760560.
3. Taubenberger J. K. The origin and virulence of the 1918 «Spanish» influenza virus // *Proc Am Philos Soc.* 2006; 150: 86–112.
4. Park C. H., Ishinaka M., Takada A., Kida H., Kimura T., Ochiai K., et al. The invasion routes of neurovirulent A Hong Kong 483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice // *Arch. Virol.* 2002; 147: 1425–1436. 10.1007/s00705-001-0750-x.
5. Bohmwald K., Gálvez N. M. S., Ríos M., Kalergis A. M. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections // *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 386. Published 2018 Oct 26. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
6. Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., Gerhauser I., Baumgärtner W., Geffers R., et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function // *J. Neurosci.* 2018; 38: 3060–3080. 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018.
7. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: A literature review // *Travel Med Infect Dis.* 2008; 6: 114–124.
8. Hauge S. H., Bakken I. J., de Blasio B. F., Håberg S. E. Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017–2019 // *BMC Infect Dis.* 2020; 20 (1): 769. Published 2020 Oct 19. DOI: 10.1186/s12879-020-05486-6.
9. Keren R., Zaoutis T. E., Bridges C. B., Herrera G., Watson B. M., Wheeler A. B., et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection // *Jama.* 2005; 294 (17): 2188–2194. DOI: 10.1001/jama.294.17.2188.
10. Wieching A., Benser J., Kohlhauser-Vollmuth C., Weissbrich B., Streng A., Liese J. G. Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany // *BMC Res Notes.* 2012; 5: 304. Published 2012 Jun 18. DOI: 10.1186/1756-0500-5-304.

11. Marpole R., Blackmore A. M., Gibson N., Cooper M. S., Langdon K., Wilson A. C. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy // *Front Pediatr*. 2020; 8: 333. Published 2020 Jun 24. DOI: 10.3389/fped.2020.00333.
12. Weng T. C., Chiu H. R., Chen S. Y., Shih F. Y., King C. C., Fang C. C. National retrospective cohort study to identify age-specific fatality risks of comorbidities among hospitalised patients with influenza-like illness in Taiwan // *BMJ Open*. 2019; 9 (6): e025276. Published 2019 Jun 24. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025276.
13. Hayase Y., Tobita K. Influenza virus and neurological diseases // *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997; 51 (4): 181-184. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1997.tb02580.x. PMID: 9316161.
14. Yamana M., Kuwahara M., Fukumoto Y., Yoshikawa K., Takada K., Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 21: e575.
15. Hughes R. A., Hadden R. D., Gregson N. A., Smith K. J. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome // *J Neuroimmunol*. 1999; 100: 74-97.
16. Hara M., Morita A., Ichihara K., et al. Miller Fisher syndrome associated with influenza A infection // *Intern Med*. 2012; 51: 2621-2623.
17. Peleg A. Y., Weeraratna T., McCarthy J. S., Davis T. M. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control // *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23: 3-13.
18. Miller A. C., Subranian R. A., Safi F., Sinert R., Zehtabchi S., Elamin E. M. Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients // *J Intensive Care Med*. 2011; 27: 25-31.
19. Luís Ribeiro, Ana Monteiro, João Martins. Hyperacute relapse of Lewis-Sumner syndrome during influenza A (H1N1) virus infection // *BMC Neurol*. 2020; 20: 427. Published online 2020 Nov 24. DOI: 10.1186/s12883-020-02008-4.
20. Gibson S. B., Majersik J. J., Smith A. G., Bromberg M. B. Three cases of acute myositis in adults following influenza-like illness during the H1N1 pandemic // *Journal of neurosciences in rural practice*. 2013; 4: 51-54.
21. Servidei S., Miranda A. F., Gamboa E. T. Infectivity of influenza B virus in cultured human muscle // *Acta Neuropathol*. 1987; 73: 67-76.
22. Bartley J. M., Pan S. J., Keilich S. R., et al. Aging augments the impact of influenza respiratory tract infection on mobility impairments, muscle-localized inflammation, and muscle atrophy // *Aging (Albany NY)*. 2016; 8 (4): 620-635. DOI: 10.18632/aging.100882.
23. Borgatta B., Perez M., Rello J., Vidaur L., Lorente L., Socías L., Pozo J. C., Pozo J., Garnacho-Montero J., Rello J. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection // *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1152-1161.
24. Li T., Qi N., Gao X., Yu H. Rescue of four pediatric patients with severe influenza A (H3N2) in Weifang, China // *J Int Med Res*. 2018; 46 (11): 4800-4805. DOI: 10.1177/0300060518792795.
25. Kalita J., Kohat A. K., Misra U. K. Predictors of outcome of myasthenic crisis // *Neurol Sci*. 2014; 35: 1109-1114.
26. Sussman J., Farrugia M. E., Maddison P., et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines // *Practical Neurology*. 2015; 15: 199-206.
27. Buljevac D., Flach H. Z., Hop W. C., et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations // *Brain*. 2002; 125 (Pt 5): 952-960. DOI: 10.1093/brain/awf098.
28. Williamson E. M., Berger J. R. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics // *CNS Drugs*. 2015; 29 (3): 229-244. DOI: 10.1007/s40263-015-0226-2.
29. Marrie R. A., Elliott L., Marriott J., et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis // *Neurology*. 2014; 83 (10): 929-937. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000753.
30. Mailand M. T., Frederiksen J. L. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review // *J Neurol*. 2016. DOI: 10.1007/s00415-016-8263-4.
31. Ghaderi S., Berg-Hansen P., Bakken I. J., Magnus P., Trogstad L., Håberg S. E. Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway // *Eur J Epidemiol*. 2020; 35 (4): 355-362. DOI: 10.1007/s10654-019-00595-2.
32. Panginikkod S., Rayi A., Rocha Cabrero F., Rukmangadachar L.A. Uhthoff Phenomenon. 2020 Oct 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. PMID: 29261916.
33. Grau A. J., Fischer B., Barth C., Ling P., Lichy C., Buggle F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke // *Stroke*. 2005; 36 (7): 1501-1506.
34. Grohskopf L. A., Sokolow L. Z., Broder K. R., Olsen S. J., Karron R. A., Jernigan D. B., et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines // *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65: 1-54.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014 // *MMWR Recomm Rep*. 2013; 62: 1-43.
36. Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *Eur Heart J*. 2011; 32 (14): 1730-1735.
37. American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes-2011 // *Diabetes Care*. 2011; 33: S11-61.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) The Pink Book: Chapters Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 12th Edition. 2011.
39. Chiu S. S., Tse C. Y., Lau Y. L., Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures // *Pediatrics*. 2001; 108 (4): E63. DOI: 10.1542/peds.108.4.e63.
40. Greenwood V. J., Crawford N. W., Walstab J. E., Reddihough D. S. Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population // *J Paediatr Child Health*. 2013; 49: 137-41. DOI: 10.1111/jpc.12097.
41. Smith M., Peacock G., Uyeki T. M., Moore C. Influenza vaccination in children with neurologic or neurodevelopmental disorders // *Vaccine*. 2015; 33 (20): 2322-2327. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.03.050.
42. McNicholas N., Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination // *J Neurol*. 2011; 258 (8): 1545-1547.
43. Auriel E., Gadoth A., Regev K., Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance // *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1-2): 102-103.
44. Mailand M. T., Frederiksen J. L. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review // *J Neurol*. 2016. DOI: 10.1007/s00415-016-8263-4.
45. Baghbanian S. M. Influenza vaccination in patients with multiple sclerosis is possible with some considerations // *Iran J Neurol*. 2016; 15 (2): 109-110.
46. Schwid S. R., Decker M. D., Lopez-Bresnahan M. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a // *Neurology*. 2005; 65 (12): 1964-1966.
47. Vagberg M., Kumlin U., Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients // *Neurol Res*. 2012; 34 (7): 730-733.
48. Bar-Or A., Freedman M. S., Kremenchtzky M., Menguy-Vacheron F., Bauer D., Jodl S., et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis // *Neurology*. 2013; 81 (6): 552-558.
49. Van Assen S., Holvast A., Benne C. A., Posthumus M. D., van Leeuwen M. A., Voskuyl A. E., et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab // *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 75-81.
50. Olberg H. K., Cox R. J., Nostbakken J. K., Aarseth J. H., Vedeler C. A., Myhr K. M. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study // *Mult Scler*. 2014; 20 (8): 1074-1080.
51. Kappos L., Mehling M., Arroyo R., Izquierdo G., Selmaj K., Curovic-Perisic V., et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis // *Neurology*. 2015; 84 (9): 872-879.
52. Abu-Shakra M., Press J., Varsano N., Levy V., Mendelson E., Sukenik S., et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 2002; 29 (12): 2555-2557.
53. Hackman P., Savarese M., Carmignac V., et al. Salih Myopathy. 2012 Jan 12 [Updated 2019 Apr 11]. In: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
54. Электронный ресурс <https://wfneurology.org/2019-08-18-aan-neurology-today> Дата обращения 08.02.2021 г. [Elektronnyy resurs [Electronic resource] <https://wfneurology.org/2019-08-18-aan-neurology-today> Data obrashcheniya 08.02.2021.]



ЭФФЕКТИВНОЙ МЕРОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ГРИППА И ЕГО  
ОСЛОЖНЕНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ ВАКЦИНАЦИЯ

Ультрикс® | Квадри | ФОРТ

РУ № ЛП-005594 ОТ 19 ИЮНЯ 2019 Г.

## ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



### ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества – антигены вирусов гриппа – получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах



### СОСТАВ

Первая российская вакцина для профилактики гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа, всего в одной дозе вакцины содержится 60 мкг антигенов. Без консервантов, стабилизаторов и адъювантов



### РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации



### ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины Ультрикс® Квадри формирует стойкий длительный иммунитет

# Пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19»

Е. О. Гируцкая

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия

**Резюме.** В феврале 2021 г. в онлайн-режиме состоялась пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19». На ней рассказывалось о результатах проспективного открытого сравнительного наблюдательного исследования по оценке влияния смеси специализированного питания на способность пациентов с COVID-19 к восстановлению здоровья. Исследование проводилось под эгидой Национальной ассоциации клинического питания и метаболизма на базе 5 центров в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Омске. Согласно его результатам, к стандартным методам ведения больных стоит добавить нутритивную поддержку: в специализированном питании нуждаются около 60-70% пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, восстановление, нутритивная поддержка.

**Для цитирования:** Гируцкая Е. О. Пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19» // *Лечащий Врач*. 2021; 3 (24): 62-63. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.012

## Press conference «Nutritional care in COVID-19»

E. O. Girutskaya

*The Lechaschy Vrach Journal, Moscow, Russia*

**Abstract.** In February 2021, an online press conference entitled «Nutritional care in COVID-19» was held. It presented the results of a prospective, open-label, comparative observational study evaluating the effect of specialty food mix on the ability of COVID-19 patients to recover. The study was conducted under the auspices of the National Association for Clinical Nutrition and Metabolism at 5 centers in Moscow, St. Petersburg, Yekaterinburg and Omsk. According to its results, nutritional support should be added to the standard methods of patient management: about 60-70% of patients with COVID-19 need specialized nutrition.

**Keywords:** coronavirus infection, recovery, nutritional support.

**For citation:** Girutskaya E. O. Press conference «Nutritional care in COVID-19» // *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 62-63. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.012

8 февраля 2021 г. на территории Инновационного центра «Сколково» при поддержке компании «Нутриция» состоялась пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19», на которой были представлены результаты первого в России клинического исследования о влиянии специализированных продуктов питания на восстановление пациентов с COVID-19.

**Ведущая онлайн-конференции Катерина Гордеева**, писатель, журналист и лауреат премии ТЭФИ, обратила внимание слушателей на широкое, но достаточно одностороннее освещение темы лечения и восстановления больных с COVID-19.

Средства массовой информации и медицинские специалисты говорят преимущественно о профилактике заболевания и о возможностях консервативной терапии, но мало затрагивают важный вопрос о дополнительных средствах и мерах, которые могут ускорить выздоровление и минимизировать негативные последствия заболевания, а также способствовать восстановлению физической активности.

Так, в дополнение к стандартным методам ведения пациентов стоит уделять пристальное внимание нутритивной поддержке больных COVID-19. Пациенты с коронавирусом часто страдают потерей аппетита и/или потерей вкуса, что значительно ограничивает поступление в организм важнейших макро- и микронутриентов, необходимых для восстановления, и, следовательно, препятствует скорейшему восстановлению.



**СВИРИДОВ Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, президент Национальной ассоциации организации клинического питания и метаболизма (RSPEN), заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

**Профессор, д.м.н. Сергей Викторович Свиридов**, президент Национальной ассоциации организации клинического питания и метаболизма (RSPEN), отметил, что с началом пандемии мощные усилия медицинских специалистов были направлены на разработку комплексного подхода к лечению данного заболевания, оптимизацию медикаментозной терапии, которая также должна быть мультимодальной.

Не вызывает сомнений, что коррекция белково-энергетической недостаточности является неотъемлемой частью комплексной интенсивной терапии у больных тяжелой инфекцией. С этой целью разработаны специальные средства нутритивной поддержки, включая методы энтерального и парентерального питания.

Одним из направлений является применение специализированных продуктов питания в виде сипинга, что предусматривает пероральный прием питательных смесей через трубочку мелкими глоточками. Данные питательные смеси являются высокоэффективными методами коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов, которые по тем или иным

причинам не могут обеспечить достаточного поступления белков, энергии и других питательных веществ в организм за счет обычного питания.

Накопленный опыт в использовании сипингового питания у пациентов хирургического, неврологического, пульмонологического и других профилей заставил предположить эффективность нутритивной поддержки и у больных COVID-19. В условиях вирусной инфекции и особенно при присоединении бактериальной инфекции, которые способствуют развитию полиорганной недостаточности и печальных исходов, роль клинического питания чрезвычайно важна. Без адекватного поступления белков, микронутриентов, витаминов успех медикаментозной терапии будет сомнительным.

Сергей Викторович отметил, что введение лечебного питания должно происходить на самых ранних стадиях болезни и продолжаться после выписки из стационара от нескольких недель до полугода. Раннее начало нутритивной терапии обеспечивает ее наибольший эффект.

При легком течении, если прием пищи в рамках обычного диетического стола обеспечивает нужды пациента, дополнительная поддержка не столь необходима. Но уже при течении средней тяжести, когда риск возникновения белково-энергетической недостаточности становится катастрофически велик, специальная нутритивная поддержка имеет решающее значение. Так, по мнению профессора, в специализированном питании нуждаются около 60-70% пациентов.



**КРЫЛОВ Кирилл Юрьевич**, руководитель клиники нутрициологии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ст. н. с. отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России

Доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, к.м.н. Кирилл Юрьевич Крылов рассказал о результатах проспективного открытого сравнительного наблюдательного исследования в двух группах по оценке влияния смеси специализированного питания (ONS) Нутридринк® 200 мл на способность пациентов с COVID-19 к восстановлению здоровья

Россия — одна из 16 стран-участниц данного исследования первой представила его итоги.

Исследование проводилось под эгидой Национальной ассоциации клинического питания и метаболизма на базе 5 центров в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Омске. 205 пациентов были включены в исследование, из них 185 были рандомизированы в две группы: 90 человек находились на обычном рационе питания в стационаре, и 95 получали дополнительно две бутылочки Нутридринк® 200 мл. В ходе исследования оценивались качество жизни пациентов и способность к увеличению их реабилитационного потенциала. В частности — насколько быстро пациенты переставали нуждаться в респираторной поддержке, с какой скоростью увеличивалась мышечная сила и насколько сокращалось время, проведенное в стационаре.

Пациенты принимали перорально специализированное энтеральное питание методом сипинга: маленькими глоточками, в течение 20–30 минут. Промежуточные результаты собирали на 14–21 день при выписке из стационара, после чего пациентам из исследовательской группы выдавался домашний запас специализированного питания Нутридринк® с указанием принимать его до 28-го дня с момента включения в исследование.

Анализ результатов показал статистически значимое увеличение реабилитационного потенциала и улучшение субъективного состояния пациентов в части физического здоровья по опросникам качества жизни SF-36 из группы получающих Нутридринк®. Также статистически значимо выше были показатели мышечной силы кисти, определенные методом динамометрии. Пациенты, получавшие Нутридринк®, в среднем на полтора дня меньше зависели от респираторной поддержки, а срок их госпитализации оказался на 3 дня меньше, что не только отражается на качестве жизни больных, но и значительно экономит средства системы здравоохранения в целом.



**ЕГОФАРОВ Nail Мансурович**, руководитель научно-медицинского отдела и доступа продуктов на рынок компании Nutricia СНГ

Ниль Мансурович Егофов, руководитель научно-медицинского отдела и доступа продуктов на рынок компании Nutricia СНГ, подробно рассказал о компании и ее миссии, а также о продукте Нутридринк®, который использовался в исследовании.

Компания «Нутриция» — одна из крупнейших международных компаний по производству продуктов специализированного питания для взрослых и детей и крупнейший международный импортер специализированного питания в Россию. Компания входит в группу компаний «Данон», основная цель которой — производить качественное питание для здоровья людей. Продукт Нутридринк® был создан в научно-исследовательском центре в Утрехте, Нидерланды, ученые которого не только тщательно проанализировали клинический опыт и последние рекомендации специалистов, но и учли пожелания пациентов.

Нутридринк® предназначен для пациентов, которым требуется повышенное количество белка и энергии для ускорения реабилитации после болезни. В 200 мл продукта содержится 300 ккал и 12 г белка. При тяжелом течении COVID-19 Нутридринк® можно использовать как в качестве единственного источника питания (5–7 бутылочек в день), так и в качестве дополнения к основной диете (2–3 бутылочки в день), что подтверждает его сбалансированную формулу. Сегодня линейка Нутридринк® представлена клубничным, ванильным, шоколадным и банановым вкусами. Ванильный вкус может использоваться у детей старше 3 лет с осторожностью.

В состав продукта входят белки, жиры, углеводы, витамины А, В, С, D, Е, омега-3, омега-6 жирные кислоты, минералы, комплекс каротиноидов. Различные компоненты способствуют синтезу иммуноглобулинов, обладают иммуномодулирующим, антиоксидантным, противовоспалительным свойствами. Сбалансированный состав микро- и макронутриентов помогает справиться с вирусом и ускорить процесс восстановления.

Доцент Крылов К. Ю. подчеркнул, что лечебное питание для пациентов с COVID-19 является неотъемлемым компонентом лечения, не менее важным, чем медикаментозная терапия. Профессор Свиридов С. В. согласился с коллегой, дополнив, что Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма работает над включением специализированного питания в рекомендации Минздрава РФ.

Ссылка на видеоконференцию <https://www.youtube.com/watch?v=BrrdLVyM8jk>  
Финальный отчет по исследованию размещен на сайте компании Enrollme <https://about.enrollme.ru/2021/01/29/news17/>  
Ссылка на сайт компании: <https://nutricia-medical.ru/>

#### Литература/References

1. Ware J. E., Kosinski M., Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales // A user's manual. 2001. С. 1994.

## НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА – НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА<sup>1</sup>

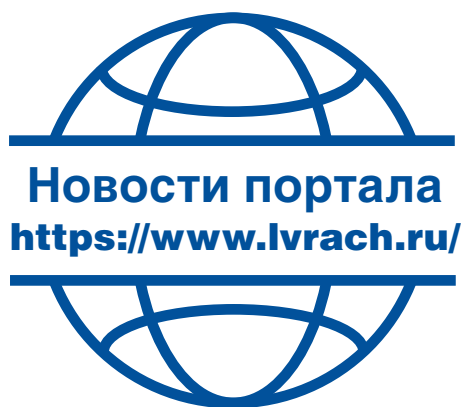
**УСКОРЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА<sup>2</sup>**

Ваниль Банан Клубника Шоколад

1 Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.  
2 Gariballa S.E. et al. A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial of Nutritional Supplementation After Acute Stroke. JPN, 1998, 22(5), 315-319.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ





**О коронавирусной инфекции.** Она все реже становится ведущей темой медицинских новостей. Согласно официальной статистике, уровень заболеваемости приближается к осеннему, еще до начала «второй волны». По всему миру активно проходит вакцинация, передовой опыт форсированной иммунизации населения демонстрирует Израиль. В России темпы охвата вакцинацией населения значительно ниже, несмотря на то, что разработчики «Спутник V» в начале февраля опубликовали в журнале *The Lancet* результаты 3-й фазы исследования препарата – они продемонстрировали высокие показатели эффективности, иммуногенности и безопасности, в том числе в группе добровольцев в возрасте старше 60 лет.

Другая важная работа, посвященная COVID-19, представлена в журнале *Frontiers in Endocrinology*. Использование метформина за некоторое время до болезни было ассоциировано с трехкратным уменьшением смертности у пациентов с коронавирусной инфекцией и страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД). Как именно метформин улучшает витальный прогноз, пока недостаточно понятно. Предполагается, что снижение смертности может быть опосредовано противовоспалительными и антитромботическими эффектами препарата.

**О сахарном диабете и ожирении.** Немецкие коллеги представили новый подход в оценке предиабета, выделив 6 подтипов этого состояния. Новая классификация сможет при помощи таргетированных превентивных вмешательств предотвратить манифестацию СД и развитие осложнений этого заболевания. Подтипы были выделены на основании ключевых метаболических параметров: глюкозы крови, секреции и активации инсулина, уровня жира в печени и общего распределения жировой ткани, а также липидов крови и генети-

ческого риска. В трех группах наблюдался низкий риск развития СД и его осложнений (между собой они преимущественно отличались по массе тела), оставшиеся подтипы были ассоциированы с высоким риском. При этом в 6-м подтипе повреждение почек наступало еще до установления диагноза СД. По другую сторону от предиабета находятся его тяжелые проявления. Но и на них можно найти управу – результаты РКИ метаболической хирургии указывают, что этот метод лечения может быть эффективнее медикаментозных средств и мероприятий по изменению образа жизни у пациентов с тяжелым СД в долгосрочной перспективе. Более того – у более чем трети хирургически пролеченных пациентов наблюдалась ремиссия СД на протяжении 10-летнего периода наблюдения. В каком-то смысле метаболическая хирургия позволила «излечить» этих пациентов от СД 2 типа.

**О циркадных ритмах.** Они синхронизируют все процессы в организмах человека и животных с естественными ритмами окружающей среды. Исследования продемонстрировали, что нарушение циркадных ритмов из-за недосыпания, смены часовых поясов или ночной работы связано с увеличением заболеваемости некоторыми видами рака, включая рак простаты. В частности, один из факторов циркадных ритмов, CRY-1, влияет на прогрессирование данного онкологического заболевания. Исследователи предполагают, что циркадный фактор может стать новой мишенью в терапии рака простаты. В другой работе был проведен анализ большого количества данных, связанных с активностью им-

мунной системы млекопитающих. В результате было показано, что защитные способности иммунитета могут зависеть от циркадных ритмов. Те же выводы были сделаны в ходе отслеживания уровня энергии, генерируемой митохондриями, и определенными ритмами, зафиксированными в этом процессе. Циркадное регулирование иммунной системы может иметь важное значение для лечения различных заболеваний, эффективности вакцин и здравоохранения в целом. Но некоторые фундаментальные работы красивы и сами по себе, без привязки к практической значимости. Одно из таких исследований было приурочено к 100-летию одного из важнейших фундаментальных открытий в онкологической биохимии – эффекту Варбурга. В журнале *Science* была опубликована работа, в которой ученые предложили новое объяснение этому феномену благодаря комплексу генетических и биохимических экспериментов.

**О предикторах развития алкоголизма.** Результаты исследования, опубликованные в журнале *American Journal of Psychiatry*, указывают, что высокая чувствительность к эйфорическим и другим положительным эффектам алкоголя может определять риск развития алкоголизма у молодых людей после 20-30 лет. Хотя эти заключения могут показаться интуитивно понятными и очевидными, они противоречат существующим теориям аддиктивности. В этих теориях утверждается, что зависимые люди на самом деле не любят употреблять объект своей зависимости и просто не могут остановиться.

**О мобильной связи 5G.** В публикации из журналов сети *BMJ* коллектив ученых призывает проявить осторожность и остановить глобальное развертывание систем нового поколения мобильной связи 5G, пока не появятся окончательные и убедительные данные об их безопасности. Основной вывод исследователей – человечеству следует лучше изучить это явление с медицинской и эпидемиологической точек зрения, прежде чем проводить масштабные внедрения технологии.

Подготовил Илья Левашов

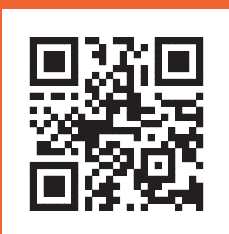


К сожалению, в № 11 2020 по техническим причинам допущена опечатка. На стр. 52 в списке авторов статьи вместо «Г. Ф. Саидова» следует читать «С. Ф. Галимова». Приносим извинения.



• **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ** • **СТАТЬИ** • **ИССЛЕДОВАНИЯ** • **КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ**  
Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

## ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



<https://vk.com/public141934954>

<https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/>

## ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!





