

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

# КТЖ

№1 / 2022 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

# №1

№1 / 2022 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

## Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

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

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

## №1, 2022 г.

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

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

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

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

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

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

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 14.03.2022 г.

Розничная цена свободная

## Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

## Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

## Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

## Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

## Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

## Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

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

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

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

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

## #1, 2022

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

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

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

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

**Phone:** +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

**Russian scientific-practical journal**

**Editor-in-Chief**

IL Kliaritskaia, Simferopol

**Assistant of editor-in-chief**

YA Moshko, Simferopol

**Executive secretary**

IA Iskova, Simferopol

**Executive editor**

EV Maksimova, Simferopol

**Editorial Board**

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

**Editorial Council Members**

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

## Содержание

## Лекции и обзоры

- Острые неварикозные верхние гастроинтестинальные кровотечения: современная диагностическая и лечебная тактика .....5  
*И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Максимова, И.Д. Крутиков*
- Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы).....15  
*А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова*

## В помощь практическому врачу

- Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации по остеопорозу и российской ассоциации геронтологов и гериатров. ....21  
*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, Е.А. Ульянова*
- Актуальные проблемы в лечении сердечной недостаточности по материалам Руководства Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. ....27  
*Т.Н. Мудрицкая, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Э.Ю. Турна*
- Современные взгляды на клинические особенности андрогенетической алопеции у мужчин и женщин.....35  
*Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян*

## Оригинальные исследования

- Особенности реструктуризации нейтрофильных гранулоцитов при язвенном колите .....40  
*Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова, А.А. Евглевский*
- Особенности течения мукозита полости рта у больных тревожной направленности на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта .....47  
*А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец*
- Особенности течения мукозита полости рта у больных с гармоничной психологической реакцией на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта .....50  
*А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец*
- Острая эмпиема плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 .....53  
*М.М. Гришин, В.А. Черноротов, Ю.А. Зайцев, М.Н. Гришин*
- Митохондриальная нейропротекция при болезни Альцгеймера, опосредованная применением глицитина, в эксперименте .....59  
*Д.И. Поздняков*
- Современные трансформации зависимостей студентов медицинских вузов .....65  
*Н.В. Самойлова, Г.А. Костяев*
- Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию (COVID-19).....72  
*Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, И.Л. Кляритская, И.Г. Ульченко, О.В. Котолупова*

# Contents

## Lectures and Reviews

Acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: modern diagnostic and therapeutic strategy.....5

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

Diabetic nephropathy: issues of epidemiology, terminology, pathogenesis, clinical picture and treatment (review of literature) ..... 15

*A.E. Bagry, M.V. Khomenko, O.I. Shverova*

### To help the practitioner

Falls in elderly and senile patients. Joint clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis and the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians .....21

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

Topical problems in the treatment of heart failure adapted from the European Society of Cardiology Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute and Chronic Heart Failure 2021.....27

*T.N. Mudritskaya, Yu.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.Yu. Turna*

Modern views on male and female variants of androgenetic alopecia.....35

*R.R. Muratova, S.O. Emirsanova, D.V. Prokhorov, M.Y. Kuznetzova, M.B. Ispiryayn.*

### Original articles

Features of neutrophil granulocyte restructuring in ulcerative colitis .....40

*E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova, A.A. Evglevsky*

Features of the course of oral mucositis in patients with anxiety on the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.....47

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

Features of the course of oral mucositis in patients with a harmonic psychological response against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.....50

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

Acute empyema of the pleural cavity in patients with coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 .....53

*M.M. Grishin, V.A. Chernorotov, Yu.A. Zaitsev, M.N. Grishin*

Mitochondrial neuroprotection in Alzheimer's disease, mediated by the glycitein administration, in an experiment .....59

*D.I. Pozdnyakov*

Modern transformations of addictions of medical students.....65

*N.V. Samoilova, G.A. Kostyaev*

Diffusing capacity of the lungs in patients with viral pneumonia (COVID-19).....72

*N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, I.L. Kliaritskaia, I.G. Ulchenko, O.V. Kotolupova*

# Острые неварикозные верхние гастроинтестинальные кровотечения: современная диагностическая и лечебная тактика

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Максимова, И.Д. Крутиков

## Acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: modern diagnostic and therapeutic strategy

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.V. Maksimova, I.D. Krutikov

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

**Ключевые слова:** кровотечение гастроинтестинальное, диагностика, лечение, эндоскопические методы

### Резюме

Острые неварикозные верхние гастроинтестинальные кровотечения: современная диагностическая и лечебная тактика

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Максимова, И.Д. Крутиков

Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта без варикозного расширения вен, или острое неварикозное верхнее гастроинтестинальное кровотечение (ОНВВГИК) можно охарактеризовать как кровотечение, которое развивается в пищеводе, желудке или проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Пептические язвы, вызванные инфекцией *Helicobacter pylori* или приемом НПВП или низких доз аспирина, являются наиболее частой причиной. Благодаря значительным достижениям в профилактике и лечении ОНВВГИК за последние 20 лет, заболеваемость и смертность, связанные с ОНВВГИК, снижаются. Однако эта патология до сих пор остается важной клинической проблемой. Например, заболеваемость в США в 2012 г составляла 67 на 100 000 человек. ОНВВГИК требуют неотложной медицинской помощи, поскольку смертность при этих состояниях составляет от 1 до 5%. После проведения реанимационных мероприятий и первоначальной оценки ранняя (в течение 24 часов) диагностическая и лечебная эндоскопия вместе с внутрижелудочным контролем pH с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) составляют основу врачебной тактики при ОНВВГИК. С ростом популяции пожилых лиц, постоянно получающих антиагреганты или антикоагулянты препараты, ведение пациентов с ОНВВГИК усложняется, поскольку необходимо сбалансировать риск между желудочно-кишечными кровотечениями и сердечно-сосудистыми осложнениями.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

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

**Крутиков Илья Дмитриевич**, студент 5го курса Ростовский государственный медицинский университет, i.krutikov@icloud.com

Наилучшим профилактическим подходом у лиц с повышенным риском развития ОНВВГИК может быть выявление факторов риска и профилактика кровотечения. Тактика лечения включает непрерывное назначение ИПП в высоких дозах и, при выявлении *H. pylori*, его эрадикацию. У пациентов с риском ОНВВГИК, которые получают НПВП или низкие дозы аспирина, также показано применение ИПП и/или применение селективных ЦОГ-2 НПВП.

В статье рассмотрены эндоскопические методы диагностики и лечения ОНВВГИК, в том числе инъекции адреналина или склерозантов, биполярная электрокоагуляция, диатермокоагуляция, биполярные кровоостанавливающие щипцы, гемостатические материалы, гемоклипы или эндо-клипы, применение гемостатического порошка и спрея; охарактеризована их эффективность при ОНВВГИК в соответствии с рекомендациями ESGE.

Ключевые слова: кровотечение гастроинтестинальное, диагностика, лечение, эндоскопические методы

## Abstract

### Acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage modern diagnostic and therapeutic strategy

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

For several decades, endoscopy has been the main method for assessing and treating upper gastrointestinal bleeding.

Acute upper gastrointestinal bleeding without varicose veins, or acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding (AUNVGIIH), can be characterized as bleeding that originates in the esophagus, stomach, or proximal duodenum. Peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection or NSAIDs or low-dose aspirin are the most common cause. Due to significant advances in the prevention and treatment of AUNVGIIH over the past 20 years, morbidity and mortality associated with AUNVGIIH are declining. However, this pathology still remains a clinical problem. For example, the incidence in the United States in 2012 was 67 per 100,000 people. NVUHIH require urgent medical care, since the mortality rate for these conditions is from 1 to 5%. After resuscitation and initial assessment, early (within 24 hours) diagnostic and therapeutic endoscopy, together with intragastric pH control with proton pump inhibitors (PPIs), form the basis of medical management in AUNVGIIH. With an increasing population of older people chronically treated with antiplatelet or anticoagulant drugs, the management of patients with AUNVGIIH becomes more challenging as the risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events must be balanced.

The best prophylactic approach in individuals at increased risk of developing AUNVGIIH may be to identify risk factors and prevent bleeding. Treatment tactics include continuous high-dose PPIs and, if *H. pylori* is detected, its eradication. PPIs and/or selective COX-2 NSAIDs are also indicated in patients at risk of AUNVGIIH who are receiving NSAIDs or low-dose aspirin.

The article discusses endoscopic methods for the diagnosis and treatment of AUNVGIIH, including injections of adrenaline or sclerosants, bipolar electrocoagulation, diathermocoagulation, bipolar hemostatic forceps, hemostatic materials, hemoclips or endoclips, the use of hemostatic powder and spray; their efficacy in AUNVGIIH was characterized in accordance with the ESGE recommendations.

Keywords: gastrointestinal bleeding, diagnosis, treatment, endoscopic techniques

Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта без варикозного расширения вен, или острое неварикозное верхнее гастроинтестинальное кровотечение (ОНВВГИК) — это кровотечение, которое развивается в пищеводе, желудке или проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Наиболее частой причиной этой патологии являются пептические язвы, вызванные инфекцией *Helicobacter pylori* и приём НПВП или низких доз аспирина. Несмотря на то, что, благодаря достижениям в профилактике и лечении ОНВВГИК за последние 20 лет, заболеваемость и смертность, связанные с ОНВВГИК, снижаются, эта патология остается серьёзной клинической проблемой. Например, заболеваемость ОНВВГИК в США в 2012 г. составляла 67 на 100 000 человек. ОНВВГИК требуют неотложной медицинской помощи, так как

смертность при этом состоянии составляет от 1 до 5%. С ростом популяции пожилых лиц, получающих антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты, лечение ОНВВГИК усложняется, поскольку необходимо балансировать риск между желудочно-кишечными кровотечениями и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Верхние острые гастроинтестинальные кровотечения клинически обычно проявляются кровавой рвотой, меленой, а в случае профузных кровотечений — даже гематокезией, тяжёлым общим состоянием больного, нарушениями гемодинамического статуса пациента и требуют неотложных диагностических и лечебных мероприятий.

Наша статья посвящена обзору текущих методов обследования и лечения гастроинтестинальных неварикозных кровотечений эндоскопическими ме-

годами. Одним из наиболее важных источников по данной проблеме являются обновлённые рекомендации ESGE от 2021 года [1]. Приведенные в нашей статье рекомендации опираются в первую очередь на этот источник.

Ниже мы приводим некоторые наиболее значимые этиологические факторы ОНВВГИК.

### **Этиологические факторы острых неварикозных верхних гастроинтестинальных кровотечений (ОНВВГИК)**

#### **Острые верхние гастроинтестинальные кровотечения, причиной которых являются язвы**

Кровотокающие пептические язвы являются этиологическим фактором большинства случаев острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2]. Н. pylori вызывает нарушение слизистого барьера и оказывает прямое воспалительное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Обычно кровотечение начинается из видимого сосуда, диаметр которого колеблется от 0,3 до 1,8 мм.

#### **ОНВВГИК, связанные с рвотой**

Рвота любой этиологии может привести к разрыву слизистой оболочки нижнего отдела пищевода или верхнего отдела желудка. Тяжесть кровотечения определяется глубиной разрыва. В редких случаях рвота может привести к полному разрыву стенки пищевода (синдром Бурхаве), ведущему к кровотечению, попаданию воздуха в средостение, левостороннему плевральному выпоту или инфильтрату левого легкого и подкожной эмфиземе.

#### **Синдром Мэллори-Вейса**

На разрывы при синдроме Мэллори-Вейса приходится 8-15% острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ [3, 4]. Kenneth Mallory и Soma Weiss впервые описали этот синдром в 1929 году [5]. Иногда массивный ОНВВГИК возникает в результате разрыва слизистой оболочки кардиального отдела желудка. При синдроме Мэллори-Вейса вследствие сильной рвоты возникают линейные разрывы слизистой оболочки. Они могут также быть следствием позывов на рвоту или сильного кашля. Все эти факторы создают быстрое увеличение градиента между внутрижелудочным и внутригрудным давлением, что приводит к разрыву слизистой оболочки желудка или нижней части пищевода из-за сильного растяжения желудочно-пищеводного перехода [6]. В 80-90% случаев это единичный разрыв слизистой оболочки размером от 1,75 до 2,5 см по малой кривизне желудка дистальнее желудочно-пищеводного

перехода. [5].

### **Острое стресс-ассоциированное заболевание слизистой оболочки при ОНВВГИК, или стрессовая язва**

Острое заболевание слизистой оболочки, связанное со стрессом, или стрессовая язва, возникает в результате предрасполагающих клинических состояний, которые нарушают локальный защитный барьер слизистой оболочки и влияют на такие факторы защиты, как слизь, бикарбонаты, кровотока и синтез простагландинов. Любой патологический процесс, нарушающий баланс этих факторов, приводит к развитию эрозий и язв слизистой оболочки желудка.

Основными патогенетическими механизмами здесь являются снижение кровотока слизистой оболочки внутренних органов и изменение кислотности желудка.

Стрессовые язвы чаще всего наблюдаются у пациентов, перенесших шок, множественные травмы, острый респираторный дистресс-синдром, острую почечную недостаточность или сепсис.

#### **Синдром Дъелафуа при ОНВВГИК**

Синдром Дъелафуа, назван в честь французского хирурга Paul Georges Dieulafoy, описавшего это состояние в 1898 году. Этот синдром представляет собой сосудистую мальформацию проксимального отдела желудка, обычно в пределах 6 см от желудочно-пищеводного перехода по малой кривизне желудка. Однако он может наблюдаться в любом месте желудочно-кишечного тракта. На это поражение приходится от 2 до 5% острых эпизодов ОНВВГИК [7].

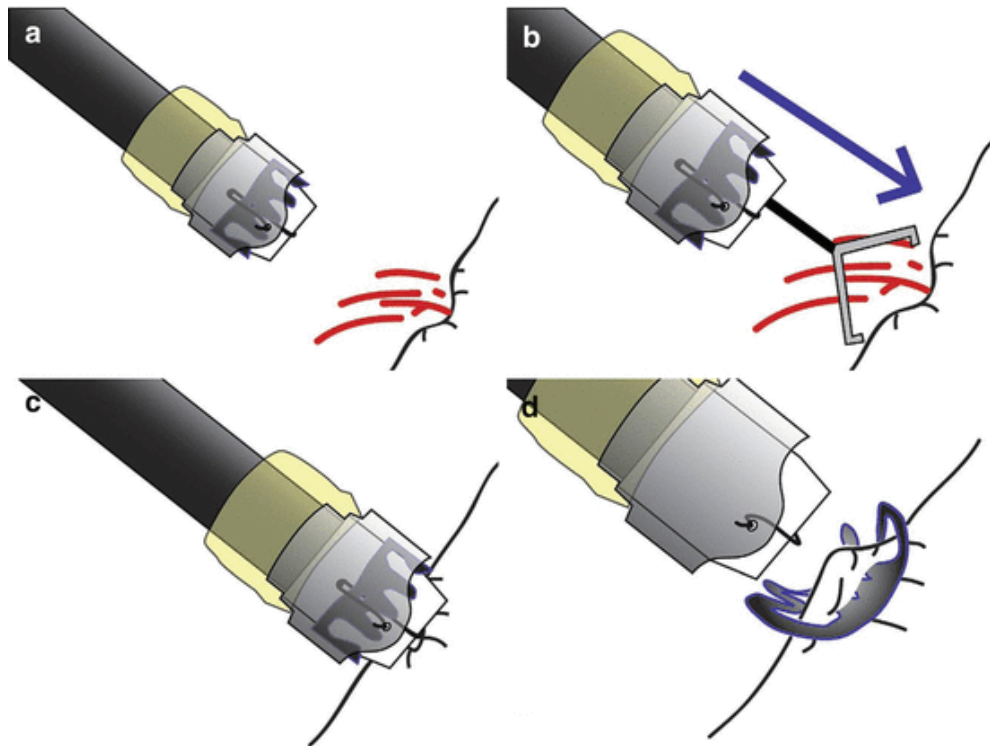
Эндоскопически это поражение выглядит как крупный изъязвленный подслизистый сосуд. Из-за большого размера сосуда кровотечение может быть массивным. Разрыв сосуда обычно происходит на фоне хронического гастрита, употребление алкоголя связано с поражением Дъелафуа.

В обзоре 149 случаев установлено, что поражение Дъелафуа в основном возникало у мужчин в возрасте от среднего и пожилого возраста [8].

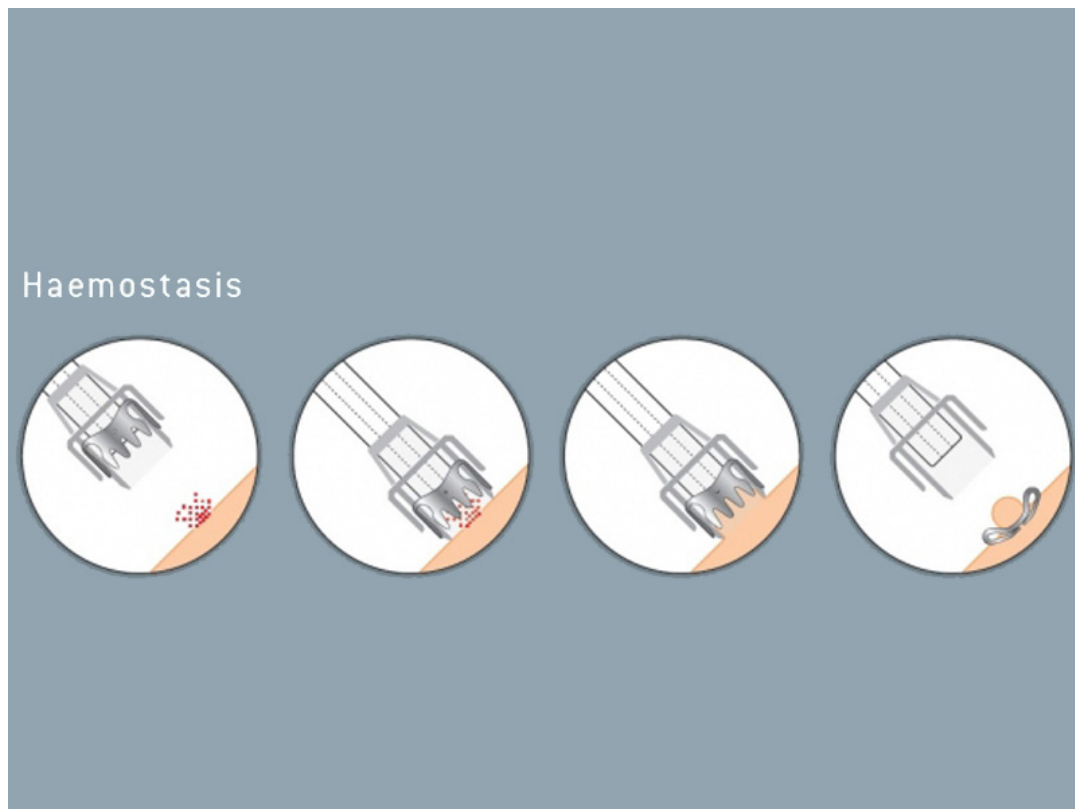
#### **Приём НПВП и развитие ОНВВГИК**

НПВП часто вызывают язву желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетическим механизмом является ингибирование циклооксигеназы, что вызывает снижение синтеза простагландинов слизистой оболочки и приводит к нарушению защиты слизистой оболочки. Установлено, что ежедневное использование НПВП вызывает примерно 40-кратное увеличение риска образования язвы желудка и 8-кратное повышение риска образования язвы двенадцатиперстной кишки [9].

Длительное применение НПВП приводит к 20%-ной частоте развития изъязвления слизистой обо-



**Рис 1. Остановка язвенного кровотечения при помощи системы клипирования Over The Scope Clip (OTSC) Ovesco Endoscopy AG [19]**



**Рис 2. Методика проведения гемостаза при ООНВВГИК с применением системы клипирования Over The Scope Clip (OTSC) Ovesco Endoscopy AG [20]**

лочки ЖКТ [10].

Ряд обсервационных исследований, рандомизированных клинических исследований и мета-анализов подтверждают тот факт, что ранняя эндоскопическая гемостатическая терапия значительно снижает частоту рецидивирующих кровотечений, потребность в неотложной хирургии и смертность у пациентов с ОНВВГИК. Этот эффект наиболее выражен у пациентов с высоким риском кровотечений [11-16].

Затрудняют эндоскопическое лечение ОНВВГИК такие факторы, как пожилой возраст пациентов, наличие у них сопутствующей патологии и применение ими антитромботических и антикоагулянтных средств. Это усложнение компенсируется появлением современных эндоскопических технологий и применением методов лечения, основанных на доказательной медицине. Тем не менее, смертность от кровотечений из пептических язв пока остаётся значительной [17, 18].

### ***Мероприятия, проводимые перед эндоскопическим лечением***

#### **Первоначальная оценка пациента и гемодинамическая реанимация**

Пациенту с острым кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо немедленно провести оценку его гемодинамического статуса, а затем следует быстро восполнить внутрисосудистый объём. Если у него наблюдается гемодинамическая нестабильность, то вначале следует вводить кристаллоидные растворы.

#### **Тактика переливания эритроцитов**

При ОНВВГИК могут использоваться две тактики переливания эритроцитарной массы. 1) Ограничительная трансфузионная тактика направлена на поддержание минимального уровня гемоглобина (обычно от 70 г/л до 90 г/л) с триггером для начала переливания, когда гемоглобин падает ниже 70 г/л.

2) Либеральная трансфузионная тактика направлена на поддержание более высокого уровня гемоглобина (обычно от 100 г/л до 120 г/л, с порогом для начала переливания, когда гемоглобин падает ниже 100 г/л).

При развитии у пациента ОНВВГИК и отсутствии у него сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе гемодинамически стабильным пациентам ESGE рекомендует рестриктивную стратегию переливания эритроцитов. Посттрансфузионная целевая концентрация гемоглобина при ОНВВГИК составляет 70-90 г/дл.

Гемодинамически стабильным пациентам при ОНВВГИК и наличии сопутствующих острых или хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, показана более либеральная стратегия перелива-

ния эритроцитов. Здесь пороговым значением гемоглобина, требующим начала переливания эритроцитарной массы, ESGE предлагает считать уровень  $\leq 80$  г/л. Целевая концентрация гемоглобина после переливания желательна  $\geq 100$  г/л.

### **Стратификация риска пациента**

При острых верхних гастроинтестинальных кровотечениях для предэндоскопической стратификации риска рекомендовано использование шкалы Глазго-Блатчфорда (Glasgow-Blatchford Bleeding Score, GBS). Пациенты с  $GBS \leq 1$  имеют очень низкие риски повторного кровотечения, смертности в течение 30 дней или потребности в госпитализации. Таких больных можно безопасно лечить в амбулаторных условиях.

### **Тактика при ОНВВГИК у пациентов, применяющих антитромботические препараты (антиагреганты и антикоагулянты)**

Пациентам с острыми ОНВВГИК, которые принимают низкие дозы аспирина в качестве монотерапии с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, прием аспирина следует временно прекратить. Возобновить прием аспирина можно после тщательной переоценки его клинических показаний.

Пациентам с острыми ОНВВГИК, которые принимают низкие дозы аспирина в качестве монотерапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, прием аспирина прерывать не следует. Если по какой-либо причине прием аспирина был прерван, его следует возобновить как можно скорее, предпочтительно в течение 3-5 дней.

У пациентов с ОНВВГИК, получающих двойную антитромбоцитарную терапию для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, прием аспирина не следует прерывать. Прием второго антитромбоцитарного препарата следует временно прекратить, но возобновить его как можно скорее, предпочтительно в течение 5 дней. Таким больным также рекомендуется консультация кардиолога.

Больным с ОНВВГИК, принимающим антиагреганты, не рекомендуется рутинное переливание тромбоцитов.

Больным с ОНВВГИК ESGE не рекомендует применение транексамовой кислоты.

Пациентам со стабильной гемодинамикой, принимающим антагонисты витамина К, у которых развилось ОНВВГИК, следует отменить антикоагулянты.

Больным с ОНВВГИК, принимающим антагонисты витамина К, у которых наблюдается нестабильность гемодинамики, следует вводить низкие дозы витамина К, в сочетании с применением свежезамороженной плазмы. Вместе с тем, все эти мероприятия не должны приводить к отсрочке эндоскопиче-



**Рис. 3. Система для клипирования Over The Scope Clip (OTSC) Ovesco-Endoscopy с колпачком (cap-mounted clip).**



**Рис. 4. Эндоскопическая клипса для остановки кровотечений Over The Scope Clip (OTSC) Ovesco Endoscopy AG**

ского исследования, и, при необходимости, эндоскопического гемостаза.

У пациентов с острым ОНВВГИК, принимающих прямые пероральные антикоагулянты, такие, как дабигатран (Pradaxa), ривароксабан (Xarelto), аписабан (Eliquis), эдоксабан (Savausa), бетриксабан (Bevuxxa), следует воздержаться от их приема и не откладывать проведение эндоскопии. При тяжёлом продолжающем кровотечении следует рассмотреть возможность использования препаратов для реверсии действия прямых пероральных антикоагулянтов, например, препарата Idarucizumab (Praxbind), или Andexanet alfa (Andexxa). Как альтернативную тактику можно использовать внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса

(Протромплекс 600).

### **Лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) при ОНВВГИК**

Для пациентов с ОНВВГИК ESGE предлагает проводить предэндоскопическую терапию высокими дозами внутривенных ингибиторов протонной помпы чтобы смягчить эндоскопические стигмы и, таким образом, уменьшить потребность в эндоскопическом лечении. Однако применение ИПП не должно задерживать проведение эндоскопического исследования и лечения.

## Соматостатин и аналоги соматостатина

Больным с ОНВВГИК не рекомендуется применение соматостатина и его аналога октреотида.

## Аспирация через назогастральный/орогастральный зонд и промывание

Рутинное использование назогастральной или орогастральной аспирации/лаважа у пациентов с острой ОНВВГИК не рекомендуется.

## Эндотрахеальная интубация

Рутинное применение профилактической эндотрахеальной интубации с целью защиты дыхательных путей, которая бы предшествовала эндоскопическому исследованию у пациентов с ОНВВГИК, не рекомендуется.

Профилактическая эндотрахеальная интубация для защиты дыхательных путей перед эндоскопией верхних отделов ESGE рекомендуется только отдельным пациентам с ОНВВГИК, имеющим соответствующие показания, например, пациентам с продолжающейся активной кровавой рвотой, возбуждением или энцефалопатией, а также при невозможности адекватно контролировать проходимость дыхательных путей.

## Прокинетики препараты

В некоторых европейских странах в качестве прокинетики используют эритромицин. ESGE рекомендует внутривенное введение эритромицина перед эндоскопией у отдельных пациентов с клинически тяжелым или текущим активным ОНВВГИК.

## Эндоскопическое лечение

### Сроки проведения эндоскопии верхних отделов ЖКТ

ESGE рекомендует следующие определения сроков проведения эндоскопии верхних отделов ЖКТ: срочное  $\leq 12$  часов, раннее  $\leq 24$  часов и отсроченное  $> 24$  часов.

После восстановления гемодинамики пациента ESGE рекомендует проводить раннюю ( $\leq 24$  часов) эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Срочная ( $\leq 12$  часов) эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ОНВВГИК не рекомендуется, так как по сравнению с ранней эндоскопией результаты лечения пациентов не улучшаются.

Также не рекомендуется проведение экстренной ( $\leq 6$  часов) эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так как это может привести к осложнениям.

## Эндоскопическая диагностика

У всех пациентов с ОНВВГИК из пептической язвы, для дифференциации эндоскопических стигм низкого и высокого риска следует использовать классификацию Forrest.

При наличии пептических язв со струйным кровотечением или просачиванием крови кровотечением (F1a и F1b, соответственно) или с некровоточащим видимым сосудом (F1Ia) рекомендуется проведение эндоскопического гемостаза, поскольку эти поражения имеют высокий риск персистирующего или рецидивирующего кровотечения.

При пептических язвах с тромбом-«часовым» (F1Ib) ESGE рекомендует эндоскопическое удаление тромба. После удаления сгустка любое выявленное активное кровотечение (F1a или F1b) или некровоточащий видимый сосуд (F1Ia) следует подвергнуть эндоскопическому гемостазу.

Не рекомендуется проводить эндоскопический гемостаз у пациентов с пептическими язвами, имеющими вид плоского пигментированного пятна (F1Ic) или с чистым основанием (F1II), поскольку эти стигмы имеют низкий риск осложнений. Такие пациенты могут быть выписаны из больницы в ускоренном порядке.

При диагностике ОНВВГИК рутинное использование технологии капсульной эндоскопии также не рекомендуется.

## Эндоскопические методы гемостаза [18]:

Для достижения гемостаза при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ было разработано множество эндоскопических методов:

- Инъекции адреналина или склерозантов
- Биполярная электрокоагуляция
- Наложение резиновых колец
- Диатермокоагуляция
- Тампонада постоянным давлением зонда
- Биполярные кровоостанавливающие щипцы
- Аргоноплазменная коагуляция
- Лазерная фотокоагуляция
- Применение гемостатических материалов, в том числе биологических клеев и тканевых клеев
- Применение гемоклипс/эндоклипс
- Применение гемостатического порошка/спрея
- Не все эти методы могут быть использованы при ОНВВГИК. Наиболее эффективные из них мы рассмотрим далее.

## Эндоскопическая терапия язвенных кровотечений

### F1a, F1b (активное кровотечение)

а) для пациентов с активно кровоточащими язвами (F1a, F1b), ESGE рекомендует комбинированную терапию с использованием инъекций адреналина в сочетании с ещё одним методом гемостаза, например, диатермокоагуляцией или наложением клипс.

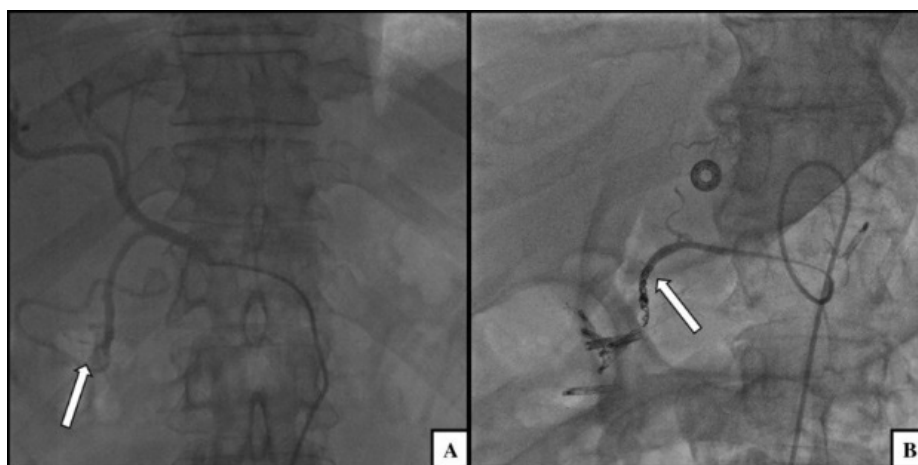


Рис. 5. Транскатетерная артериальная эмболизация при кровоточащей дуоденальной язве [21]



Рис. 6. Приспособление для порошкового гемостаза при ОНВВГИК Hemospray® Endoscopic Hemostat Cook Medical

б) ESGE полагает, что при активно кровоточащих язвах (F1a, F1b), особенно язвах размером > 2 см, с крупным видимым сосудом > 2 мм или расположенных в сосудистой зоне высокого риска (например, гастродуоденальной, левой желудочной артерии), а также при глубоких или фиброзных язвах, в качестве терапии первой линии следует использовать эндоскопический гемостаз с помощью системы OTSC.

#### *F1a (некровотокающий видимый сосуд)*

При язве с некровотокающим видимым сосудом (F1a), показана контактная или бесконтактная электрокоагуляция, наложение клипс или инъекции склерозирующих препаратов, применяемые как в виде монотерапии, так и в сочетании с инъекциями адреналина.

Инъекции адреналина в качестве эндоскопической монотерапии использовать не рекомендуется. Их следует сочетать с другим, дополнительным, методом эндоскопического гемостаза.

#### *Постоянное кровотечение из язвы верхних отделов ЖКТ*

Постоянное кровотечение ESGE рекомендует характеризовать как продолжающееся активное кровотечение, рефрактерное к стандартным методам гемостаза.

Для пациентов с постоянным кровотечением, рефрактерным к стандартным методам гемостаза, ESGE рекомендует рассмотреть возможность использования местного гемостатического спрея/ порошка или наложение клипсы с помощью OTSC системы.

Больным с постоянным кровотечением, рефрактерным ко всем методам эндоскопического гемостаза, возможно применение транскатетерной ангиографической эмболизации (ТАЭ).

### **Хирургическое вмешательство**

Хирургическое вмешательство показано в тех случаях, когда ТАЭ недоступна, или после неудачно проведенной ТАЭ.

При кровотечении из пептической язвы в качестве альтернативного варианта эндоскопического гемостаза ESGE рекомендует рассмотреть возможность использования гемостатических щипцов.

### **Ведение пациентов в период после эндоскопического лечения**

#### **Лечение ингибиторами протонной помпы**

Пациентам, которым был осуществлён эндоскопический гемостаз, рекомендовано лечение высокими дозами ИПП. Такая же тактика применяется и у пациентов со стигмами язвы FIIb (тромб-«часовой»), которые не получали эндоскопического лечения.

Терапию ИПП следует продолжать в течение 72 часов после проведения эндоскопии, в виде начального внутривенного болюса с последующей непрерывной инфузией (например, болюсом в/в 80 мг, затем 8 мг/час). Как альтернативная схема может рассматриваться терапия высокими дозами ИПП, назначаемая внутривенно болюсно два раза в день или перорально два раза в день.

#### **Контрольная эндоскопия**

После проведенного эндоскопического лечения ОНВВГИК рутинная контрольная эндоскопия не рекомендуется.

#### **Лечение рецидивирующих кровотечений**

ESGE рекомендует следующее определение понятия рецидивирующего кровотечения: это кровотечение, возникшее после первоначального успешного эндоскопического гемостаза.

Пациентам с клиническими признаками рецидивирующего кровотечения следует провести повторную эндоскопию верхних отделов ЖКТ, при необходимости – с повторной гемостатической терапией.

При неудаче этой второй попытки эндоскопического гемостаза следует рассмотреть возможность транскатетерной ангиографической эмболизации (ТАЭ). Хирургическое вмешательство показано в тех случаях, когда ТАЭ недоступна или после неудачной ТАЭ.

Для пациентов с клиническими признаками рецидивирующего кровотечения из пептической

язвы следует рассмотреть возможность импозирования метода наложения клипсы с колпачком (sarg-mounted clip). В случае неудачи данной повторной попытки эндоскопического гемостаза следует рассмотреть возможность транскатетерной ангиографической эмболизации (ТАЭ). Хирургическое вмешательство показано, когда ТАЭ недоступна в местном масштабе или после неудачно проведенной ТАЭ.

#### **Диагностика и лечение Helicobacter pylori при ОНВВГИК**

У пациентов с ОНВВГИК, вызванном пептической язвой, ESGE рекомендует провести исследование на наличие Helicobacter pylori в неотложных условиях (при индексной эндоскопии) и, при обнаружении H. pylori, начать соответствующую антигеликобактерную терапию.

Пациентам с отрицательным результатом тестирования на H. pylori при первичной эндоскопии рекомендуется провести повторное тестирование на геликобактериоз.

После завершения антигеликобактерной терапии ESGE рекомендует обязательно убедиться в успешной эрадикации H. pylori.

#### **Двойная антитромбоцитарная терапия и назначение ИПП**

Больным с острым ОНВВГИК, которым требуется постоянная двойная антитромбоцитарная терапия, в качестве профилактического средства следует назначать ИПП.

#### **Возобновление антикоагулянтной терапии: антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты**

Пациентам, перенесшим ОНВВГИК, например, при кровотечении из пептической язвы, которым требуется постоянное лечение антикоагулянтами, антикоагулянтную терапию следует возобновить, сразу же, как только кровотечение будет остановлено, предпочтительно не позднее 7 дней после кровотечения, учитывая риск развития у них тромбоэмболических осложнений. В этом контексте следует учитывать более быстрое начало действия прямых пероральных антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К.

#### **Применение ИПП**

У пациентов, нуждающихся в постоянной антикоагулянтной терапии и имеющих в анамнезе ОНВВГИК, для профилактики гастроудоденальной патологии, ESGE рекомендует приём ингибиторов протонной помпы.

## Литература

1. Gralnek Ian M et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NUGIH); European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53 DOI <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>
2. Lam KL, Wong JC, Lau JY. Pharmacological treatment in upper gastrointestinal bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015 Dec. 1013(1004):1369-1076.
3. Stabile BE, Stamos MJ. Surgical management of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Mar. 1029(1001):1189-1222.
4. Michel L, Serrano A, Mallory RA. Mallory-Weiss syndrome. Evolution of diagnostic and therapeutic patterns over two decades. *Ann Surg.* 1980 Dec. 1192(1006):1716-1021.
5. Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy.* 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1995.
6. Jensen DM, Machicado GA, Hirabayashi K. Randomized controlled study of 1003 different types of hemoclips for hemostasis of bleeding canine acute gastric ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2006 Nov. 1064(1005):1768-1073.
7. Larson G, Schmidt T, Gott J, Bond S, O'Connor CA, Richardson JD. Upper gastrointestinal bleeding: predictors of outcome. *Surgery.* 1986 Oct. 1100(1004):1765-1073.
8. Reilly HF 3rd, al-Kawas FH. Dieulafoy's lesion. Diagnosis and management. *Dig Dis Sci.* 1991 Dec. 1036(1012):1702-1007.
9. Corson JD, Williamson RCN, eds. *Surgery.* London, UK: Mosby-Year Book; 2001
10. Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Development and validation of a new questionnaire for the evaluation of upper gastrointestinal symptoms in the elderly population: a multicenter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Feb. 1065(1002):1174-1008
11. Cai JX, Saltzman JR. Initial assessment, risk stratification, and early management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018 Jul. 28(3):261-75.
12. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2012 Mar. 107(3):345-60; quiz 361.
13. Jeong N, Kim KS, Jung YS, Kim T, Shin SM. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med.* 2019 Feb. 37(2):277-80.
14. Lim LG, Ho KY, Chan YH, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2011 Apr. 43(4):300-6.
15. Tai CM, Huang SP, Wang HP, et al. High-risk ED patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage undergoing emergency or urgent endoscopy: a retrospective analysis. *Am J Emerg Med.* 2007 Mar. 25(3):273-8.
16. Schacher GM, Lesbros-Pantoflickova D, Ortner MA, Wasserfallen JB, Blum AL, Dorta G. Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. *Endoscopy.* 2005 Apr. 37(4):324-8.
17. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Dec. 149(7):1731-1741.e3.
18. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015 Oct. 47(10):a1-46.
19. <https://abdominalkey.com/otsc-system-in-all-possible-applications/>
20. [https://i0.wp.com/www.endotherapeutics.com.au/wp-content/uploads/Onesco-OTSC\\_Haemostasis.jpg?fit=800%2C600&ssl=1](https://i0.wp.com/www.endotherapeutics.com.au/wp-content/uploads/Onesco-OTSC_Haemostasis.jpg?fit=800%2C600&ssl=1)
21. [https://www.researchgate.net/figure/Transcatheter-arterial-embolization-for-bleeding-duodenal-ulcer-a-Angiography-showing-a\\_fig2\\_340415253/download](https://www.researchgate.net/figure/Transcatheter-arterial-embolization-for-bleeding-duodenal-ulcer-a-Angiography-showing-a_fig2_340415253/download)

# Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы)

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова

## Diabetic nephropathy: issues of epidemiology, terminology, pathogenesis, clinical picture and treatment (review of literature)

A.E. Bagry, M.V. Khomenko, O.I. Shverova

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, ДНР

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, сахарный диабет, протеинурия, сердечно-сосудистые заболевания

### Резюме

Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова

Диабетическая нефропатия является одним из классических микрососудистых осложнений сахарного диабета. Она развивается при сахарном диабете 1 типа примерно в 30% случаев, а при сахарном диабете 2 типа – в 40% случаев. Диабетическая нефропатия составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) в мире. Удельный вес лиц с диабетической нефропатией в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), достигает 40%. Диабетическая нефропатия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. Ведущей причиной смерти лиц с диабетической нефропатией являются сердечно-сосудистые заболевания. Ключевым патологическим фактором в развитии диабетической нефропатии является устойчивая гипергликемия. Диагностика диабетической нефропатии базируется, главным образом, на клинико-лабораторных данных. Обзор посвящен вопросам эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, основным терапевтическим подходам при диабетической нефропатии в соответствии с международными рекомендациями.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет, протеинурия, сердечно-сосудистые заболевания.

**Багрий Андрей Эдуардович** – д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, проректор по последипломному образованию и лечебной работе ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: bagrya@mail.ru

**Хоменко Марина Владимировна** – к. мед. н., доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mv.homenko@mail.ru

**Шверова Олеся Игоревна** – ассистент кафедры внутренних болезней №2, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: alesyashverova@mail.ru

**Abstract****Diabetic nephropathy: issues of epidemiology, terminology, pathogenesis, clinical picture and treatment (review of literature)***A.E. Bagry, M.V. Khomenko, O.I. Shverova*

Diabetic nephropathy (DNP) is one of the classic microvascular complications of diabetes mellitus (DM). It develops in type 1 diabetes in about 30% of cases, and in type 2 diabetes in 40% of cases. DNP is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) worldwide. The proportion of people with DNP in the structure of patients receiving treatment with kidney replacement therapy (dialysis, transplantation) reaches 40%. DNP is associated with a significant deterioration in cardiovascular prognosis.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with DNP. A key pathological factor in the development of DNP is persistent hyperglycemia. Diagnosis of DNP is based mainly on clinical and laboratory data. The review is devoted to the issues of epidemiology, pathogenesis, clinical picture, main therapeutic approaches for diabetic nephropathy in accordance with international recommendations.

**Key words:** diabetic nephropathy, diabetes mellitus, proteinuria, cardiovascular diseases.

**Введение**

Диабетическая нефропатия (ДНП) (Рис.1) – это понятие, объединяющее комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно-связанных с устойчивой гипергликемией и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием артериальной гипертензией (АГ) и снижением функции почек [1, 5, 9].

**Эпидемиология**

ДНП является одним из классических микроскопических осложнений сахарного диабета (СД); она развивается при СД 1 типа примерно в 30% случаев, а при СД 2 типа – в 40% случаев. Развитие ДНП обычно отмечается через 10-15 лет от начала СД 2 и через 20-40 лет – от начала СД 1 типа. ДНП составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [13, 17] в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), достигает 40%. ДНП ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза; ведущей причиной смерти лиц с ДНП являются сердечно-сосудистые заболевания [13]. Основными факторами риска развития ДНП считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение [1, 4-6, 11].

**Вопросы терминологии**

ДНП представляет один из вариантов гломерулярных хронических болезней почек (ХБП) [8, 9, 13]. Определение, классификация ХБП, а также формула подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлены на рисунке 2 [5-6].

На рисунке 3 показаны соотношения между СД, ХБП, ХБП при СД и ДНП. Как видно из рисунка, ХБП

имеется у значительной части лиц с СД [8] (до 70-75%), но лишь у 30-40% больных СД поражение почек представлено как ДНП [13] (остальные случаи приходятся на долю инфекций мочевыводящей системы (ИМС), а также иных вариантов ХБП, например, гломерулонефрита и др.). Среди лиц с ДНП может быть выделена также категория больных, имеющих комбинацию ДНП с другими ХБП [4, 11, 17].

Термин «диабетическая нефропатия» в течение нескольких последних лет является предметом достаточно оживленной дискуссии. Ранее поражение почек, присущее СД (как 1, так и 2 типов), считали достаточно однородным патологическим состоянием. При этом альбуминурию/протеинурию рассматривали не только как важнейшее следствие СД, но и как ключевой фактор гломерулярного повреждения («альбуминурия-центрическая» модель патогенеза). В настоящее время, однако, показано, что примерно у 30-50% больных с СД 1/2 типов при уровнях СКФ <60 мл/мин экскреция альбумина с мочой не превышает норму (т.е. менее 30 мг/сут, иными словами, у них имеется нормоальбуминурия) [12]. В нескольких сообщениях было показано, что поражение почек у лиц с СД при сниженной СКФ с нормоальбуминурией представлено не преимущественным поражением клубочков, но вовлечением сосудов, канальцев и интерстиция почек [5]. На этом основании рядом специалистов были выделены так называемые варианты «нормоальбуминурического поражения почек при СД» и «прогрессирующего снижения почечной функции без альбуминурии», а суммарно о поражениях почек при СД эти эксперты предпочитают говорить как о «диабетической болезни почек» [9, 20].

Авторы крупнейших международных Рекомендаций по данному вопросу (специалисты European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association, National Kidney Foundation, International Society of Nephrology), во избежание путаницы, используют термин «ХБП при СД», подчеркивая, что в части случаев поражение почек у лиц с СД может не иметь прямой связи

**ДНП – классическое микрососудистое осложнение СД 1 и 2 типов**

Характеризуется преимущественным поражением клубочков почки

Также вовлечены сосуды, канальцы и интерстиций почек

ДНП развивается у 30-40% лиц с СД 1 и 2 типов

ДНП – ведущая причина развития ТСПН. Среди лиц на диализе ДНП – у 40%

Клинические проявления ДНП развиваются чаще через 10-15 лет от начала СД

**Клинические проявления:**

- На начальных этапах часто бессимптомно, есть клиника СД.
- Представлена альбуминурия / протеинурия (возможно развитие НС).
- Цилиндрурия, возможно – микрогематурия.
- Постепенно снижается СКФ, развивается АГ, прогрессирует почечная недостаточность.

**Морфология - узелковый (нодулярный) гломерулосклероз:** склероз мезангиума, увеличение мезангиального матрикса, утолщение стенок капиллярных петель, гиалиноз

**Пример морфологии ДНП:** Диабетический гломерулосклероз с отложением гомогенного эозинофильного вещества в клубочках, запустеванием канальцев и умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 100



Рис. 1. Диабетическая нефропатия (ДНП)

**Пример морфологии ДНП:** Проплиферация мезангиальных клеток, начальное отложение липогигантинина с избыточным образованием мембраноподобного вещества в межклубочковом пространстве. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 400



**Пример морфологии ДНП:** Диабетический гломерулосклероз с отложением резко ШИК-положительного вещества в клубочках и по ходу базальных мембран канальцев. PAS-реакция. Увеличение X 100



Рис. 1.1. Морфология ДНП

В отечественной и мировой нефрологии широко используется понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП)

**ХБП – это (либо 1, либо 2):**

1. Существующее на протяжении ≥3 мес заболевание почек с соответствующими маркерами поражения почек, независимо от того, есть ли снижение функции почек или нет. Эти маркеры поражения почек:
  - протеинурия > 150 мг/сут или гематурия, эритроцитарные цилиндры, зернистые цилиндры, лейкоцитарные цилиндры, двоякопреломляющие жировые тела
  - и/или изменения, выявляемые при биопсии почек
  - и/или изменения, выявляемые при инструментальном исследовании (поликистоз, гидронефроз, стеноз почечных артерий и др.)
2. Существующее на протяжении ≥ 3 месяцев снижение функции почек – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, независимо от наличия других маркеров поражения почек

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин
1	≥ 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	< 15

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{вес (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{0,81 \times \text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

ХБП – мировая эпидемия: ХБП у ≈10% лиц общей популяции и у ≈30-40% людей в возрасте > 60 лет

Рис. 2. Определение и классификация ХБП, подсчет СКФ (Кокрофт)

**Соотношение СД, ХБП, ХБП при СД и ДНП:**



**Терминология:** ДНП + другие ХБП (например, ДНП + ИМС)

Ряд экспертов в странах Европы и США используют термин «диабетическая болезнь почек», подразумевая возможность преимущественного поражения не клубочков, но сосудов, канальцев и интерстиция почек (клинически – с нормоальбуминурией, в сочетании со сниженной СКФ)

В этих странах также применяют понятие «ХБП при СД», для обозначения, например, ГН при СД, ИМС при СД

В отечественной литературе принят термин ДНП

Рис. 3. Вопросы терминологии (ДНП, ХБП при СД, адаптировано из Wada T., Feruruichi K., Kashiwara N., 2021)

с диабетом (например, при сопутствующем гломерулонефрите и др.). Отечественные эксперты продолжают широко применять традиционный термин «ДНП»; он далее используется и в настоящей статье [4, 5].

## Патогенез

Как видно из рисунка 4, ключевым патологическим фактором в развитии ДНП является устойчивая гипергликемия [1, 4]. Наряду с возможной генетической предрасположенностью [6, 13] (меньшее, чем обычно, количество нефронов в почках и др.),

устойчивая гипергликемия является основой формирования целого ряда сложных и пока не вполне изученных патологических механизмов, повреждающих различные почечные структуры (мезангиальные, тубулярные, интерстициальные и сосудистые) [5]. Гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликозилирования, активации полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, повышению оксидативного стресса, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой [6] и симпатической нервной систем, нарастанию инсулинорезистентности тканей и эндотелиальной дисфункции. Перечисленные эффекты усиливаются

при наличии традиционных факторов сосудистого риска (ожирение, курение, метаболический синдром). В совокупности воздействие этих факторов определяет формирование гломерулярной гиперfiltrации (на начальном этапе) и гломерулярной гипертензии. В последующем нарушается механизм ауторегуляции тонуса приносящих артериол клубочков почек, из-за чего системное АД непосредственно влияет на интрагломерулярное давление и гломерулярная гипертензия из транзиторной становится постоянной [4, 9, 11, 12].

Формирующимся нарушениям подоцитов (эпителиальных клеток клубочка) с развитием подоцитопатии отводится важное место в развитии альбуминурии. Альбуминурия, в свою очередь, рассматривается как важный механизм дальнейшего прогрессирования гломерулярного поражения с формированием узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, увеличения мезангиального матрикса, гломерулярного гиалиноза, тубуло-интерстициального фиброза [12, 17]. На этом этапе типично развитие протеинурии и АГ, которые дополнительно стимулируют процессы повреждения почечных структур, способствуют снижению функции почек, вплоть до выраженной и терминальной стадий почечной недостаточности [1, 8, 11].

Выделяют следующие гистологические классы ДНП [17-19]: I – небольшие неспецифические изменения при световой микроскопии в сочетании с утолщением гломерулярной базальной мембраны при электронной микроскопии; IIa – умеренное увеличение мезангиального матрикса; IIb – выраженное увеличение мезангиального матрикса; III –  $\geq 1$  убедительного участка узелкового гломерулосклероза (поражения Киммельстиль-Вильсона); IV – отчетливый диабетический гломерулосклероз в  $> 50\%$  клубочков [5, 9]. Важно отметить, что в структурах клубочков почки у лиц с ДНП при иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии депозиты иммунных комплексов и компонентов комплемента не выявляются.

АГ у лиц с ДНП в сочетании с другими присущими СД механизмами (активация нейрогуморальных систем, эндотелиальная дисфункция, гипер- и дислипидемия, системное воспаление, протромботические изменения) [7] приводят к значительному увеличению сердечно-сосудистого риска [6, 8, 23] (ИБС, аритмии, такие как фибрилляция предсердий, ХСН и др). Так, показано, что среди лиц с ДНП летальные исходы значительно чаще обусловлены сердечно-сосудистыми причинами, чем интоксикацией вследствие ТСПН [4, 6, 9, 13].

## Диагностика

Диагностика ДНП базируется, главным образом, на клинико-лабораторных данных (анамнез СД, данные общеклинических исследований мочи, соотношение альбумин-креатинин мочи, оценка показателей общего анализа крови, уровней кре-

атинина крови с подсчетом СКФ [13], определение HbA1C [24], параметров липидного спектра, электролитов, измерение АД, УЗИ почек, установление особенностей сердечно-сосудистого риска и др.) [4-6, 23]. Необходимо подчеркнуть, что прижизненное морфологическое исследование почечной ткани (биопсия почки) [5, 8] лицам с ДНП проводится редко – преимущественно в случаях, когда требуется проведение дифференциальной диагностики с другими гломерулярными поражениями (гломерулонефрит, амилоидоз) [22]. При отсутствии сомнений в диагнозе ДНП гистологические особенности почечной ткани существенной дополнительной информации для выбора лечебной тактики обычно не предоставляют [1].

## Показаниями к биопсии почки у лиц с ДНП могут быть [17]:

- наличие нефротического синдрома у больного с давностью СД  $< 5$  лет или с сохраненной функцией почек;
- необъяснимая устойчивая микрогематурия (особенно с эритроцитарными цилиндрами);
- необъяснимое быстрое ухудшение функции почек при ранее стабильных ее значениях;
- невозможность исключить иные поражения почек (например, гломерулонефриты, как первичные, так и при системных заболеваниях соединительной ткани или амилоидоз), особенно если нет диабетической ретинопатии.

## Клиническая картина

Начальный этап развития ДНП (гломерулярная гиперfiltrация) [12] протекает без клинических проявлений (и без альбуминурии), продолжительность этого бессимптомного периода может варьировать от 5 до 15 (при СД 1 типа) лет.

В последующем повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных, увеличивается экскреция альбумина с мочой (развивается альбуминурия) [22]. Далее формируется явная ДНП, характеризующаяся развитием протеинурии от минимальной до большой (в этом случае имеет место нефротический синдром), возможно – микрогематурии, цилиндрурии, развитием или усугублением АГ.

Постепенно снижается СКФ, вплоть до выраженной и тяжелой почечной недостаточности (ХБП 3-5 стадий). В клинической картине (особенно при СД2 типа) нередко широко представлены присущие диабету в целом и ДНП в особенности различные сердечно-сосудистые осложнения [6, 23], включая ИБС, нарушения ритма, ХСН, а также иные макро- и микрососудистые осложнения диабета [5, 8, 11, 14].

## Общий взгляд на лечебную тактику

Как видно из рисунка 5, к числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с ДНП относят: [2-6, 8-15] 1) изменения образа жизни [20]; 2) кон-



Рис. 4. Схематическое представление патогенеза ДНП



Рис. 5. Основные лечебные подходы при ДНП

троль АД [28]; 3) блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 4) лечение гиперлипидемии [30]; 5) назначение ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; 6) контроль гликемии [21, 24, 26, 27], включая при СД 1 типа назначение препаратов инсулина и аналогов инсулина, а при СД 2 типа – метформина, иНГЛТ-2 [29] и, возможно, аргПП-1 [16, 25].

По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в лечении больных с ДНП все большее значение приобретают лечение анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем – методы замещения функции почек: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки [1, 5, 9, 12-14, 20].

### Литература

- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология*. 2015; 19(1):1561-6274.
- Дедов И. И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9 выпуск -дополненный) // *Сахарный диабет*. Москва. 2019; С. 68-78.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых – клинические рекомендации // *Российская ассоциация эндокринологов*. Москва. 2020; 23(25):80-92.
- Шестакова М.В., Глазунова А.М., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет с поражением почек – клинические рекомендации // *Российская ассоциация эндокринологов*. Москва. 2016; С. 6-37.
- Пенатенко Г. А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19: учебное пособие // *Донецк*. 2021; С. 187-198.
- Bonora E., DeFronzo R. *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders* // New York: Springer. 2018; Pp. 203-229.
- Durruty P., Sanzana M., Sanhueza L. *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus* // *Type 2 Diabetes*. 2019; Pp. 1-18.
- Poretsky L. *Principles of Diabetes Mellitus* // New York: Springer.

2009; Pp. 425-442.

- Holt R.I.G., Cockram C., Flyvbjerg A. et al. *Textbook of Diabete* // Great Britain: Wiley Blackwell. 2017; Pp.566-579.
- Stocker Cl. J. *Type 2 Diabetes Methods and Protocols* // United States: Humana Press.2020; Pp. 1-30.
- Lerma E., Batuman V. *Diabetes and Kidney Disease* // New York: Springer. 2014; Pp. 9-239.
- Bronlee M., Aiello L.P., Sun J.K. et al. *Complications of diabetes mellitus*. // *Williams Textbook of Endocrinology – 14th Edition*. 2020; 1478-1488.
- Ortega M-R., Rodriguez-Diez R., Lavoz C. *Special Issue “Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment”*. *J Clin Med*. 2020; 17;9(3):813.
- Haneda M., Utsunomiya K., Koya D. et al. *A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy*. *Diabetes Investig*. 2015; 6(2):242-6.
- 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.
- Buse J., Wexler D., Tsapas A. et al. *2019 Update to: 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*. 2020; 43(2):487-493.
- Oi C., Mao X., Zhang Z. et al. *Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy*. *Diabetes Res*. 2017; 2017:8637138.
- Junichi H., Kengo F., Masayuki Y. et al. *A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy*. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0190923.
- Tervaert Th., Mooyaar A., Amann K. et al. *Pathologic classification of diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(4):556-63.
- Sulaiman M.K. *Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management*. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 23;11:7.
- Holman R., Paul S., Bethel M. et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577-89.
- Furuchi K., Shimizu M., Hara A. et al. *Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan*. *InternMed*. 2018; 57(23):3345-3350.
- Cosentino F., Grant P., Aboyans V. et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *Eur Heart J*. 2019; 41(2):255-323.
- Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R.P. et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2545-59.
- Boer De L., Caramori M., Chan J. et al. *Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment*. *Kidney Int*. 2020; 98(4):839-848.

26. Patel A., MacMahon S., Chalmer J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-72.
27. 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(2):129-39.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1-S87.
29. Mather A., Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl.* 2011; (120): S1-6.
30. Goldberg R.B, Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43(8):1673-1678.

# Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации по остеопорозу и российской ассоциации геронтологов и гериатров.

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

## Falls in elderly and senile patients. Joint clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis and the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians

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

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

**Ключевые слова:** падения, пожилой и старческий возраст, профилактика

### Резюме

### Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Совместные

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

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

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [25u@rambler.ru](mailto:25u@rambler.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

**Жукова Наталья Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [natalizhukova3@rambler.ru](mailto:natalizhukova3@rambler.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Ульянова Елизавета Андреевна**, студентка 1 медицинского факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» : [lisa.som@mail.ru](mailto:lisa.som@mail.ru)

## клинические рекомендации российской ассоциации по остеопорозу и российской ассоциации геронтологов и гериатров.

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

Актуальность совместных клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу и Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Падения у пациентов» обусловлена тем, что падения у пациентов старших возрастных групп в настоящее время являются одним из ведущих гериатрических синдромов, во многом определяющих дальнейший прогноз пациента и его способность к независимому, автономному самообслуживанию.

Падения в пожилом возрасте является многофакторным синдромом, тесно связанным с другими гериатрическими синдромами. Развитию падений способствуют многообразные биологические, клинические, поведенческие, социально-экономические факторы, а также факторы внешней среды. При правильно проводимой профилактике, падения у пациентов пожилого и старческого возраста можно предотвратить. Оценка риска падений обязательна для всех амбулаторных и госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Пациента с высоким риском падений рекомендуется направлять на консультацию к врачу-гериатру для многофакторной оценки риска падений и построения индивидуальной программы профилактики.

Ключевые слова: падения, пожилой и старческий возраст, профилактика

### Abstract

## Falls in elderly and senile patients. Joint clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis and the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians

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

The relevance of the joint clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis and the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians «Falls in patients» is due to the fact that falls in patients of older age groups are currently one of the leading geriatric syndromes, largely determining the patient's further prognosis and his ability to independent, autonomous self-care.

Falls in old age is a multifactorial syndrome closely related to other geriatric syndromes. Various biological, clinical, behavioral, socio-economic factors, as well as environmental factors contribute to the development of falls. With proper prevention, falls in elderly and senile patients can be prevented. An assessment of the risk of falls is mandatory for all outpatient and hospitalized elderly and senile patients. It is recommended to refer a patient with a high risk of falls to a geriatrician for a multifactorial assessment of the risk of falls and the construction of an individual prevention program.

Keywords: falls, elderly and senile age, prevention

**В** 2020 году Министерством здравоохранения Российской Федерации утверждены совместные клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу и Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» [1]. Актуальность обсуждения и формирования данного протокола обусловлена тем, что падения у пациентов старших возрастных групп в настоящее время являются одним из ведущих гериатрических синдромов, во многом определяющих дальнейший прогноз пациента и его способность к независимому, автономному самообслуживанию [2]. При этом само понятие падения определяется как происшествие, при котором пациент внезапно оказывается на полу, на земле или другой ровной поверхности. Исключение составляют ситуации, когда падение обусловлено ударом, синкопальным состоянием, эпилептическим припадком или параличом [1,2]. Подчеркивается, что падения в пожилом возрасте является многофакторным синдромом, тесно связанным с другими гериатрическими синдромами. При этом развитию падений способствуют много-

образные биологические, клинические, поведенческие, социально-экономические факторы, а также факторы внешней среды. В то же время, при правильно проводимой профилактике, падения у пациентов пожилого и старческого возраста можно предотвратить [3].

Среди биологических факторов падений важнейшее место занимают физиологические изменения многих органов и систем, обусловленные возрастом пациента. Это снижение остроты зрения, нарушения аккомодации, изменения слуха, вестибулярные нарушения, снижение тактильной, вибрационной чувствительности, нарушения равновесия, снижение мышечной силы и объема движений в суставах [4].

Падениям способствуют так же разнообразные клинические факторы. К основным из них относятся: остеопороз, дегенеративные изменения позвоночника и суставов, саркопения, последствия нарушений мозгового кровообращения, когнитивные нарушения, сахарный диабет с вероятностью гипогликемических состояний, ишемия миокарда, вариабельность артериального давления, ортостатиче-

**Рекомендуемые методы исследования при многофакторной оценке риска падений**

1. Анамнез: детализация анамнеза падений Уровень физической активности Лекарственный анамнез Изменения зрения и слуха, смена очков и/или слухового аппарата Другие факторы риска падений
2. Физическое исследование АД, ЧСС, нарушения ритма, ортостатическое изменение АД Острота зрения Неврологическая оценка, проприоцепция Состояние опорно-двигательного аппарата (стопа, голеностопные, коленные и тазобедренные суставы, мышечный тонус и т.д.) Оценка обуви
3. Исследование физического функционирования и походки
4. Оценка когнитивных функций
5. Оценка питания
6. Оценка страха падения
7. Концентрация витамина Д в сыворотке
8. Оценка домашней обстановки на предмет риска падений

ская гипотензия, нарушения ритма сердца [1, 4, 5].

Падениям могут способствовать некоторые факторы окружающей среды, например, недостаточное освещение, отсутствие поручней, скользкая поверхность пола; и такие социальные и поведенческие факторы, как одинокое проживание, низкая физическая активность, социальная изоляция.

Защита от падений включает в себя обеспечение доступной и безопасной среды, коррекцию поведенческих факторов с исключением вредных привычек, ограничением алкоголя, достаточной физической активностью и поддержанием нормальной массы тела, а также максимальную минимизацию модифицируемых физиологических и клинических факторов риска [1, 4].

Эпидемиологические наблюдения показывают, что более, чем у 30% лиц пожилого возраста эпизодически случаются падения. При этом возможные травмы, связанные с падениями у пациентов пожилого и старческого возраста являются пятой по частоте причиной смерти, уступая только сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям, инсульту и болезням бронхолегочной системы. Падения являются ведущей причиной несмертельных переломов у лиц старше 65 лет, значительно ухудшая качество жизни пациентов [6].

Классификация падений предполагает их оценку в зависимости от факторов риска и последствий в виде травм. Так, в зависимости от факторов, приведших к падению, выделяют случайные падения, связанные с факторами внешней среды, например, не заметил препятствие на полу; прогнозируемые падения, обусловленные известными физиологическими и клиническими факторами, например, нарушением равновесия; и непрогнозируемые падения,

обусловленные неизвестными факторами риска, например, развитием гипогликемии. В зависимости от последствий, падения классифицируют на падения без травмы и с травмой, с указанием ее тяжести и характера [1, 7].

Оценка риска падений обязательна для всех амбулаторных и госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Для этого в клинических рекомендациях предлагается использовать опросник «Возраст не помеха», который позволяет скринировать пациента на наличие старческой астении и получить информацию о наличии падений в течение последнего года. При сборе анамнеза положительный ответ хотя бы на один из вопросов о наличии падений в течение последнего года, неустойчивости при вставании или ходьбе, и боязнь упасть, позволяет выявить пациента высокого риска падений. Также могут быть использованы опросник самооценки риска падений, шкала спутанности сознания и шкала Морсе у госпитализированных пациентов [8].

При физикальном обследовании пациента с риском или анамнезом падений необходима детальная оценка состояния опорно-двигательного аппарата, походки, органов зрения, слуха, сердечно-сосудистой и нервной систем, оценку использования вспомогательных средств [9, 10, 11]. Пациента с высоким риском падений рекомендуется направлять на консультацию к врачу-гериатру для многофакторной оценки риска падений и построения индивидуальной программы профилактики (Табл. 1).

При необходимости, после детальной оценки риска падений для разработки индивидуальной программы профилактики врач-гериатр может привлекать врачей других специальностей – неврологов,

**Общие и дифференцированные методы профилактики падений у пациентов пожилого и старческого возраста**

Общие меры по профилактике усугубления риска падений/профилактике падений	
<p>Образовательные материалы для пациентов по профилактике падений</p> <p>Физическая активность не менее 150 мин в неделю</p> <p>Физические упражнения на тренировку равновесия, мышечной силы и выносливости (комплекс упражнений и их интенсивность подбираются индивидуально)</p> <p>Ежегодная проверка зрения и его коррекция при необходимости</p> <p>Ежегодная проверка слуха и его коррекция при необходимости</p> <p>Когнитивный тренинг</p> <p>Питание с достаточным содержанием белка</p> <p>Организация безопасного быта</p> <p>Подбор обуви</p> <p>Коррекция медикаментозной терапии для минимизации полипрагмазии и исключения приема препаратов, повышающих риск падений (бензодиазепинов производных, нейролептиков (антипсихотиков) и др.)</p>	
Дифференцированные индивидуальные меры профилактики падений в зависимости от выявленных факторов	
Фактор риска	Меры
Нарушения сердечного ритма и проводимости, которые могут стать причиной падений	консультация врача-кардиолога для определения стратегии коррекции (медикаментозное лечение, установка искусственных водителей ритма и т.д.)
Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии	консультация врача-сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургическом лечении
Тяжелый стеноз аортального клапана	консультация врача-сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургическом лечении
Хроническая сердечная недостаточность	лечение сердечной недостаточности в соответствии с клиническими рекомендациями для достижения стабильной компенсации. При необходимости-консультация врача-кардиолога
Артериальная гипертония	<ul style="list-style-type: none"> <li>- достижение и поддержание целевого САД 130-139 мм рт.ст.</li> <li>- не снижать САД менее 130 мм рт.ст.</li> <li>- избегать назначения 3 и более антигипертензивных препаратов</li> <li>- контроль на предмет ортостатической гипотонии</li> <li>- у пациентов со старческой астенией рассмотреть возможность уменьшения интенсивности антигипертензивной терапии при ухудшении гериатрического статуса</li> </ul>
Ортостатическая гипотония	<ul style="list-style-type: none"> <li>- пересмотр и коррекция лекарственных назначений, оценка лекарственных причин ортостатической гипотонии, в том числе, связанных с антигипертензивной терапией</li> <li>- обучение пациента физическим контрманеврам и правилам безопасного перехода в вертикальное положение</li> </ul>
Сахарный диабет	<ul style="list-style-type: none"> <li>- избегать снижения HbA1c менее 7%</li> <li>- консультация врача-эндокринолога при необходимости коррекции лечения</li> </ul>
Низкий индекс массы тела, недостаточность питания (мальнутриция)	- консультация врача-диетолога для нутриционной поддержки и восстановления массы тела
Нарушения равновесия	<ul style="list-style-type: none"> <li>- физические упражнения для тренировки равновесия</li> <li>- консультация врача-невролога</li> </ul>
Анемия	- коррекция анемии
Головокружения	- консультация врача-невролога
Когнитивные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> <li>- когнитивный тренинг</li> <li>- консультация врача-гериатра, врача-невролога, врача-психиатра для решения вопроса о противодementia терапии и совместного наблюдения</li> </ul>
Депрессия	- консультация врача-невролога, врача-психиатра
Страх падения	- консультация психолога
Хроническая боль	<ul style="list-style-type: none"> <li>- лечение болевого синдрома</li> <li>- при необходимости-консультация врача-невролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-эндокринолога</li> </ul>
Нарушения походки	- консультация врача-невролога, врача-травматолога-ортопеда для клинической оценки походки и определение специфических методов коррекции нарушений

**Общие и дифференцированные методы профилактики падений у пациентов пожилого и старческого возраста (продолжение)**

Проблемы со стопой	- коррекция нарушений согласно данным клиническим рекомендациям - при необходимости-консультация врача-травматолога-ортопеда, врача-подолога, врача-невролога, врача-эндокринолога
Недержание мочи	-консультация врача-уролога
Нарушения сна	-немедикаментозные меры коррекции сна -при необходимости-консультация врача-сомнолога
Синдром апноэ во сне	-направление на полисомнографию -консультация врача-сомнолога для подбора метода коррекции
Использование вспомогательных средств	-тщательный подбор вспомогательных средств

травматологов-ортопедов, кардиологов и т.д. [1].

Важным аспектом является оценка лекарственной терапии пациента, применяющейся для лечения различных заболеваний [1, 8].

### *С риском падений могут быть ассоциирован прием следующих групп лекарственных препаратов:*

- Бета-адреноблокаторы
- Блокаторы «медленных» кальциевых каналов
- Диуретики
- Ангиотензин-конвертирующего фермента ингибиторы
- Антагонисты ангиотензина II
- Периферические вазодилататоры
- Дигоксин
- Альфа-адреноблокаторы
- Бигуаниды
- Производные сульфонилмочевины
- Инсулины
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Нейролептики (антипсихотики)
- Снотворные и седативные средства
- Антидепрессанты
- Антипаркинсонические препараты.

У пациентов с риском или анамнезом падений необходима также оценка ортостатической реакции артериального давления, адекватности коррекции нарушений зрения, слуха. Проведение комплексных лабораторных и других диагностических исследований позволяет выявить состояния, коррекция которых позволяет снизить риск падений. Это такие состояния, как анемии, остеопороз, дефицит витамина Д, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром мальнутриции, нарушение функции щитовидной железы, электролитные нарушения [9, 10, 11].

При подозрении на такие причины падения, как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, синкопальные состояния и для оценки тяжести повреждений, связанных с падением, должны использоваться инструментальные методы исследования, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

При этом возраст пациента не должен рассматриваться как противопоказание или ограничение для их проведения [1]. При разработке индивидуальной программы профилактики падений у пациентов с хроническими болевыми синдромами рекомендуется использование визуально-аналоговой шкалы для оценки интенсивности боли [12]. В таблице 2 представлены рекомендуемые общие и дифференцированные меры профилактики падений.

Пациентам с недостатком витамина Д в качестве медикаментозной меры профилактики падений рекомендуется применение колекальциферола, в ряде случаев в комбинации с препаратами кальция. Рекомендуемый целевой уровень 25(OH)D при коррекции дефицита витамина Д составляет 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [1, 8, 13].

Пациентам с риском или анамнезом падений, имеющим показания для длительной терапии оральными антикоагулянтами, отмена этих препаратов не рекомендуется. Но эти пациенты требуют особо активных мер по профилактике падений. У пациентов с фибрилляцией предсердий препаратом выбора звучит дабигатран этексилат, имеющий антидот, что позволяет быстро прекратить действие антикоагулянта при развитии кровотечения, связанного с падением [1, 14].

У пациентов с хроническими болевыми синдромами, с целью снижения риска падений, рекомендуется использование наименее инвазивных, преимущественно топических форм анальгетиков, НПВП желательнее применять по потребности или короткими курсами. Также не рекомендуется монотерапия парацетамолом, для интенсификации обезболивающего эффекта возможна комбинация парацетамола и НПВП. У пациентов с дегенеративными изменениями суставов рекомендована терапия с использованием хондроитина или глюкозамина сульфата. У пациентов с психогенным компонентом болевого синдрома необходима коррекция тревожно-депрессивных расстройств [1, 15, 16].

### *Литература*

1. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации 2020. Российская ассоциация по остеопорозу, Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Доступно: <https://static-0.minzdru.ru>.

gov.ru

2. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. 2007. Докмунто: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43811>
3. Pasquetti P., Apicella P., Magnoni G. Pathogenesis and treatment of falls in elderly. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3): 222-225.
4. Bloch F., Thibaud M., Tournoux-Facon C., et al. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13(2): 250-263.
5. Псыкова. П. А. Остеопороз: аспекты диагностики и лечения. *Крымский терапевтический журнал.* 2011; 2(17): 23-26.
6. Ronthal M. Gait Disorders and Falls in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):203-213.
7. Cumbler E.U., Simpson J.R., Rosenthal L.D., Likosky D.J. Inpatient falls: defining the problem and identifying possible solutions. Part I: an evidence-based review. *Neurohospitalist.* 2013;3(3):135-43.
8. Старческая астения. Клинические рекомендации 2020. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Доступно: <https://docviewer.yandex.ru>
9. Jin Y.Z., Lee J.H. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(10):1641-9.
10. Foster N.E., Anema J.R., Cherkin D., et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. // *Lancet* 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30489-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6)
11. Wu H., Pang Q.. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Orthopade.* 2017;46(9):729-736.
12. Stubbs B., Binnekade T., Eggermont L. et al. Pain and the risk for falls in communitydwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(1):175-187.
13. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V., et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):4336-45.
14. Batey M, Hecht J, Callahan C, Wabl W. Direct oral anticoagulants do not worsen traumatic brain injury after low-level falls in the elderly. *Surgery.* 2018 Oct;164(4):814-819.
15. Каратеев АЕ, Насонов ЕА, Ясно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;(1):4-23
16. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (МЗ России). М.: 2016

## Актуальные проблемы в лечении сердечной недостаточности по материалам Руководства Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г.

Т.Н. Мудрицкая, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Э.Ю. Турна

## Topical problems in the treatment of heart failure adapted from the European Society of Cardiology Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute and Chronic Heart Failure 2021.

T.N. Mudritskaya, Yu.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.Yu. Turna

*Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь*

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фракция выброса, фармакотерапия, коморбидные состояния

### Резюме

Актуальные проблемы в лечении сердечной недостаточности по материалам Руководства Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г.

*Т.Н. Мудрицкая, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Э.Ю. Турна*

Сердечная недостаточность (СН) – гетерогенное по этиологии состояние, осложняющее течение многих сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на наличие широкого спектра методов и фармакологических средств для лечения СН, прогноз заболевания продолжает оставаться неблагоприятным, что обуславливает частое обновление международных и национальных методических руководств по ведению пациентов с этим состоянием. В статье представлен обзор основных

*Мудрицкая Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

*Лутай Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: lutai2309@gmail.com, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

*Жукова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

*Турна Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

рекомендаций новой редакции 2021 Руководства Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с хронической и острой сердечной недостаточностью. Представлены данные по обновлению терминологии и классификации вариантов сердечной недостаточности в зависимости от степени изменения сердечного выброса. Рассмотрены обновленные алгоритмы лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и модифицированные варианты лечения при умеренно сниженной и сохраненной фракции выброса. Обсуждаются новые фармакологические препараты, в том числе преимущества ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2) для снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ и дискуссионные вопросы их применения. Приведены сведения об особенностях дифференцированного лечения СН при различных коморбидных состояниях, в том числе при диабете, железодефиците, онкозаболеваниях, амилоидозе.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса, фармакотерапия, коморбидные состояния.

## Abstract

### Topical problems in the treatment of heart failure adapted from the European Society of Cardiology Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute and Chronic Heart Failure 2021.

*T.N. Mudritskaya, Yu.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.Yu. Turna*

Heart failure (HF) is a heterogeneous etiology condition that complicates the course of many cardiovascular diseases. Despite the availability of a wide range of methods and pharmacological agents for the treatment of HF, the prognosis of the disease continues to remain unfavorable, which leads to frequent updates of international and national guidelines for the management of patients with this condition.

The article provides an overview of the main recommendations of the new 2021 revision of the European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Patients with Chronic and Acute Heart Failure. The data on updating the terminology and classification of variants of heart failure depending on the degree of change in cardiac output are presented. Updated algorithms for the treatment of HF with low ejection fraction (HFrEF) and modified treatment options for moderately reduced and preserved ejection fraction are reviewed. New pharmacological agents are discussed; including the benefits of sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for reducing cardiovascular mortality in patients with HFrEF and controversial issues of their use. Information on the features of the differentiated treatment of HF in various comorbid conditions, including diabetes, iron deficiency, oncological diseases, and amyloidosis, is presented.

Key words: heart failure, ejection fraction, pharmacotherapy, comorbid conditions.

**С**ердечная недостаточность (СН) одна из главных причин госпитализаций и смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Поскольку СН является осложнением многих заболеваний и учитывается статистическими системами различных стран по-разному, то истинная распространенность этого состояния остается неизвестной и показатели ее сильно варьируют. Однако считается, что в мире около 60 млн человек болеют СН. Распространенность СН в странах Европы 1-2% взрослого населения. Средняя распространенность хронической СН в Российской Федерации составляет около 7%, наличие хронической СН определяет высокий риск неблагоприятных исходов [4]. Несмотря на широкий спектр средств для лечения СН, в настоящее время прогноз остается неудовлетворительным, что мотивирует научных специалистов всего мира на поиск разработку новых лекарственных препаратов и более радикальных методов коррекции СН. Это нашло отражение в недавно опубликованном Руководстве Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с хронической

и острой сердечной недостаточностью [20].

Целью нашего сообщения является обзор некоторых ведущих положений нового Руководства ЕОК по ведению пациентов с хронической и острой СН.

Диагностика СН представляет определенные трудности, клинические симптомы СН неспецифичны, используемые для диагностики показатели фракции выброса (ФВ) переменчивы и динамично изменчивы, рекомендуемое определение натрийуретических пептидов (НУП) подвержено воздействию сопутствующих факторов, которые могут существенно снижать ценность данного показателя. Тем не менее, ценность такого показателя, как ФВ сохраняется в качестве классификационного критерия СН. Базируясь на данных ФВ, европейские эксперты предлагают следующую классификацию СН, выделяющую три фенотипа: СН со сниженной ФВ (СНнФВ < 40%); СН с умеренно сниженной ФВ (ФВ 40-49%) и СН с сохраненной ФВ (СНсФВ ≥ 50%). В случае симптомов или признаков СН и показателей ФВ < 40% диагноз не вызывает сомнения. Что касается значений ФВ в диапазоне 40-49%, то, как

показали исследования последних лет, пациенты, имеющие данные показатели по течению, прогнозу и эффективности медикаментозной терапии оказались ближе к фенотипу с СНнФВ [8, 9]. При этом ключевым фактором явилась реакция на медикаментозную терапию. Основываясь на этих данных, европейские эксперты приняли решение выделить *фенотип с умеренно сниженной ФВ*, хотя они не исключают, что такой шаг может вызвать дискуссию у клиницистов. Тех пациентов, которые имеют симптомы и признаки СН с доказанными структурными и функциональными сердечными нарушениями, с повышенным уровнем НУП и  $ФВ \geq 50\%$  относят к фенотипу СНсФВ. В отношении диагностики и лечения этого фенотипа СН остается много проблем, особенно в отношении доказательной базы применяемой терапии. Ни один из используемых при СНсФВ препаратов и тестируемых в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в настоящее время не продемонстрировал благоприятного влияния на прогноз. Лечение пациентов с СНсФВ по сути направлено только на контроль сопутствующих состояний.

В основе лечения СН должна лежать определяющая стратегия снижения риска смертности и обострений, требующих госпитализации и улучшения клинического состояния, физической активности и качества жизни.

### **Особенности лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.**

К базовой терапии у пациентов с СНнФВ относят препараты, модулирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатическую нервную системы. Эту задачу успешно решают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Данные препараты в РКИ показали улучшение выживаемости, снижение риска госпитализации и улучшение симптоматики у пациентов с СНнФВ [14, 22]. Их рекомендуют всем пациентам с СНнФВ в зависимости от переносимости с уровнем доказательности IA. Бета-блокаторы должны назначаться у клинически стабильных пациентов с эволецией с низких доз постепенно ступенчато титруя до максимально переносимых (IA).

В качестве новой рекомендации, европейские эксперты предлагают всем пациентам, сохраняющим симптомы и признаки СН на фоне проводимой оптимальной терапии ИАПФ/АРНИ, бета-блокаторами и АМКР, назначать дополнительно ингибиторы SGLT2, дапаглифлозин или эмпаглифлозин, если нет противопоказаний или непереносимости.

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) рекомендуют ограниченной группе пациентов с непереносимостью ИАПФ или АРНИ (IB). Ивабрадин одобрен для использования у пациентов СНнФВ и

$ФВ \leq 35\%$  и синусовым ритмом с ЧСС  $\geq 70$  в мин при условии хорошо оттитрованной дозы бета-блокатора (IIaB) или при непереносимости бета-блокаторов (IIaC). Петлевые диуретики рекомендуют для снижения признаков и симптомов перегрузки у пациентов с СНнФВ (IC).

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора должна быть обсуждена для снижения риска внезапной сердечной смерти и общей смертности у пациентов с симптомами СН и II-III класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) не ишемической этиологии и  $ФВ \leq 35\%$  и, несмотря на более, чем 3-месячную оптимальную медикаментозную терапию, ведущая к существенному расширению выживаемости продолжительностью более 1 года при хорошем функциональном состоянии.

Ресинхронизационная терапия сердца должна быть обсуждена у пациентов с симптомами с синусовым ритмом продолжительностью QRS 130-149 мс и блокадой левой ножки пучка Гиса по данным электрокардиограммы и  $ФВ \leq 35\%$ , несмотря на оптимальную медикаментозную терапию для улучшения симптомов, заболеваемости и смертности

### **Особенности лечения сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса**

Выделение в отдельный фенотип пациентов с СН и умеренным снижением ФВ является логически оправданным, но создает определенные проблемы с доказательным обоснованием рекомендуемой терапии. В большинстве РКИ, тестирующих лечение при СН, использованы различные отрезные точки показателей ФВ для включения в исследование (например,  $ФВ >40\%$  или  $<45\%$ , или  $<55\%$ ). Нет подтвержденных в РКИ строгих доказательств для препаратов, применяемых в лечении пациентов с СН и умеренным снижением ФВ. Рекомендации базируются в основном на мнениях экспертов и соответствуют уровню доказательности C. Как и при других формах СН, у пациентов с умеренным снижением ФВ диуретики должны быть использованы при симптомах перегрузки жидкостью с уровнем доказательности IC. Для ИАПФ также нет специфических исследований у пациентов с умеренным снижением ФВ, но большинство из них имеют гипертензию или перенесенный инфаркт миокарда или другие показания для назначения этих препаратов. Поэтому использование ИАПФ может обсуждаться для лечения пациентов с СН и умеренным снижением ФВ (уровень доказательности IIb). Также нет специфических исследований по применению БРА у пациентов с умеренным снижением ФВ. Однако исследование CHARM-Preserved, включало когорту пациентов с умеренным снижением ФВ и показало при ретроспективном анализе снижение госпитализаций, связанных с СН при применении кандесартана [17]. Применение БРА может обсуждаться для пациентов

с СН и умеренным снижением ФВ (IIb), кроме того могут быть показания для их назначения у этих пациентов и по сопутствующим сердечно-сосудистым состояниям. Такой же подход и к назначению бета-блокаторов, АМКР, АРНИ специфических исследований нет, но их назначение может быть обсуждено у пациентов с СН с умеренным снижением ФВ (IIb), в том числе и по другим показаниям.

### Особенности лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Фенотип СНсФВ является наиболее неоднозначным в отношении алгоритма диагностики и тактики ведения [4]. Диагностика СНсФВ остается сложной задачей. Основные трудности связаны с вариабельностью измерения ФВ левого желудочка, интерпретацией полученных разными методами показателей, противоречия в определении нормы ФВ, зависящей от многих факторов, пола, возраста, этнической принадлежности. Европейские эксперты предлагают упрощенный алгоритм диагностики СНсФВ: (1) – симптомы и признаки СН; (2) – ФВ  $\geq$  50%; (3) – объективные доказательства структурных или функциональных отклонений с наличием диастолической дисфункции и/или повышением давления наполнения левого желудочка, включая повышение уровня НУП.

Пациенты с СНсФВ отличаются от других фенотипов, прежде всего по этиологии СН. Этот фенотип СН чаще развивается у пожилых, у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий; среди них также много несердечных коморбидных состояний (заболевания легких, анемия, ожирение и детренированность). Патофизиологические варианты синдромов при СНсФВ различны и требуют особой индивидуальной терапии. В качестве примера могут служить пациенты с амилоидозом сердца, у которых наблюдается снижение артериального давления на фоне гипертензии в анамнезе, и как следствие непереносимость бета-блокаторов и ИАПФ.

Крупные РКИ, проведенные у пациентов с СНсФВ, в том числе PEP-CHF (периндоприл), SCHARM-Preserved (кандесартан), I-PRESERVE (ирбесартан), TOPCAT (спиронолактон), DIG-Preserved (дигоксин), PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан) не подтвердили снижения смертности и заболеваемости, хотя отмечали некоторое улучшение клинического состояния [17, 28, 34].

Не вызывает сомнения только рекомендация по применению диуретиков у пациентов с СНсФВ при симптомах перегрузки жидкостью (IC). Определенные надежды связывают с использованием валсартана/сакубитрила, спиронолактона и ингибиторов SGLT2, которые показали снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в отдельных когортах пациентов с ФВ  $<$  55% [28, 34, 35], однако доказательных данных для широко-

го внедрения этих препаратов в лечение СНсФВ в настоящее время недостаточно. Для пациентов с СНсФВ важно идентифицировать и лечить основные факторы риска, сердечно-сосудистые и коморбидные состояния, играющие этиологическую роль в развитии данного фенотипа СН.

### Новые направления в лечении СН, применение новых препаратов. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Ожидаемо, но несколько сомнительно выглядит рекомендация по практически обязательному применению ингибиторов SGLT2 для всех пациентов с СНсФВ с высоким уровнем доказательности IA. Опираясь на результаты отдельных исследований, европейские эксперты рекомендуют применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти [21, 26]. Хотя результаты, полученные в этих исследованиях были более показательны в отношении снижения госпитализаций, чем сердечно-сосудистой смерти. Очевидно, основным мотивом изучения применения этих препаратов при СН послужили данные, которые активно дискутируются в последние годы, о высокой частоте выявления у пациентов с СН и сниженным сердечным выбросом нарушений углеводного обмена, так называемые дизгликемии [13, 16, 17, 27, 32]. При этом наличие дизгликемии существенно связано с худшим прогнозом у этих пациентов. Наиболее вероятно, что связь дизгликемии и СН не имеет причинно-следственного характера, но у пациентов с СН часто находят гипергликемию, инсулинорезистентность, а то и манифестный сахарный диабет. Известно, что гипергликемия может вызывать целый ряд метаболических и системных нарушений, в том числе активацию симпатической нервной системы, стимуляцию системного воспаления, усиление коллагенообразования, накопление в миокарде конечных продуктов гликирования, вызывающих цитотоксические эффекты и эндотелиальную дисфункцию, которые могут существенно влиять на течение и исходы СН [3]. В свою очередь, СН создает условия для возникновения и прогрессирования нарушений углеводного обмена. Снижение сердечного выброса сопровождается стимуляцией ренин-ангиотензиновой системы, основной нейро-гуморальный медиатор которой ангиотензин II обладает доказанным эффектом снижения продукции инсулина и стимуляции инсулинорезистентности [18]. Помимо того применение диуретиков при лечении СН является мощным фактором, вызывающим гипокалиемию. Установлено, что снижение уровня калия в крови способствует угнетению высвобождения инсулина и повышения уровня глюкозы крови, что приводит к соответствующим метаболическим изменениям, однако доказательства получены только для определенных групп пациентов (например, для

первичном альдостеронизме) [38]. Таким образом, при сердечной недостаточности существуют предпосылки для применения ингибиторов SGLT2, основным механизмом которых является элиминация избыточной глюкозы. В качестве патогенетических механизмов, влияющих на нарушенную функцию сердца, помимо глюкозурического, диуретического и уменьшающего жировую массу, рассматривают и целый ряд других. В частности отмечено, что ингибиторы SGLT2 уменьшают накопление свободных жирных кислот в миокарде, тормозят продукцию провоспалительных цитокинов, способны снижать интенсивность оксидативного стресса, уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции. Помимо того, стимулируя глюконеогенез в печени, они способствуют образованию (-гидроксибутирата, являющегося энергетическим субстратом для кардиомиоцитов [3, 5, 36]. Гипотеза возможного кардиопротекторного влияния ингибиторов SGLT2 при сердечной недостаточности проверялась в двух рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании DAPA-HF изучалось действие ингибитора SGLT2 дапаглифлозина на ухудшение состояния и смертность пациентов с СНнФВ в сравнении с плацебо. Дапаглифлозин назначался дополнительно к проводимой терапии пациентам с NYHA II-IV класса и ФВ  $\leq 40\%$ , если у них сохранялись симптомы. По результатам исследования дапаглифлозин снизил композитную конечную точку (госпитализация и сердечно-сосудистая смертность) на 26%, смертность от сердечно-сосудистых причин (RR 0,82; ДИ 0,69-0,98) и общую смертность (RR 0,83; ДИ 0,71-0,97) [21]. При этом результаты по первичной конечной точке не различались у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и без него. В более позднем исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин снизил первичную конечную точку (госпитализация и сердечно-сосудистая смертность) у пациентов с NYHA II-IV класса и ФВ  $\leq 40\%$  на 25%, для сердечно-сосудистой смерти результаты оказались не столь однозначны (RR 0,92; ДИ 0,75-1,12) [21]. Помимо того, в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо реже возникала необходимость в усилении диуретической терапии, потребность в вазопрессорах, применении инотропной и механической поддержки кровообращения, хирургическом лечении. Положительные эффекты эмпаглифлозина на частоту событий первичной конечной точки отмечалось независимо от наличия или отсутствия СД2. Следует также отметить, что эффективность терапии и снижение конечных точек и дапаглифлозином и эмпаглифлозином наблюдалось уже на ранних этапах (приблизительно с 12-го дня) лечения, существенно улучшалось качество жизни пациентов с СН. Результаты мета-анализа, основанные на данных DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в отношении сердечно-сосудистой смертности в целом по препаратам не отличались [41]. Но настораживает, что в других исследованиях DECLARE-TIMI (дапаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), VERTIS-

CV (эртуглифлозин), выполненных преимущественно у пациентов с СД2, ингибиторы SGLT2 демонстрируют не столь однородные эффекты по кардиопротекции и сердечно-сосудистой смертности, обусловленной в том числе и с СН [10, 15, 24, 39]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что отдельные ингибиторы SGLT2 имеют доказанные эффекты в отношении улучшения исходов СН. Однако решение о широком внедрении данных препаратов в клиническую практику вызывает определенные сомнения. Прежде всего, сомнение вызывает, что препараты, имеющие достаточно высокую цену, существенно увеличивающие стоимость терапии СН, можно будет широко внедрить в терапевтическую практику в качестве дополнительного средства. Хотя некоторые отечественные эксперты обосновывают предполагаемую экономическую выгоду и целесообразность применения ингибиторов SGLT2, мотивируя достижением более раннего эффекта в отношении благоприятного прогноза и выживаемости пациентов с СН [1]. Ряд ограничений может быть связан с применением ингибиторов SGLT2 у пациентов с СН, нуждающихся в терапии петлевыми диуретиками, из-за возможного аддитивного эффекта и развития дегидратации и артериальной гипотензии. Аналогичные ограничения касаются применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, хотя наблюдаемые в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced ухудшения почечной функции (увеличение креатинина и снижение СКФ) носили временный характер и были обратимыми и не влияли на сердечно-сосудистые исходы [21, 26, 41]. Тем не менее при назначении этих препаратов необходим мониторинг функции почек, как минимум 1 раз в год. И наконец, опасения вызывает развитие инфекций мочевыделительной системы и кетоацидоза на фоне использования ингибиторов SGLT2, природа которого остается неясной. И все-таки европейские эксперты предлагают включать ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) в качестве обязательного препарата дополнительно к стандартной терапии у всех пациентов с СНнФВ, независимо есть у них диабет или нет (класс и уровень доказательности IA) для снижения риска госпитализации и смерти.

## **Ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина**

Препараты этой группы оказывают одновременное ингибирующее действие на рецепторы к ангиотензину II и неприлизин. Блокада неприлизина уменьшает распад натрийуретических пептидов и оказывает вазодилатирующее, диуретическое и другие эффекты. По данным исследования PARADIGM-HF, валсартан-сакубитрил показал снижение госпитализаций в связи с ухудшением СН, снижение сердечно-сосудистой смертности и общей

смертности у пациентов с СНнФВ [22]. Пациентам с СНнФВ рекомендуют назначать АРНИ в качестве замены ИАПФ или БРА, если у них остаются симптомы СН, несмотря на проводимую оптимальную терапию. АРНИ можно рекомендовать даже, если пациенты не получали ИАПФ по какой-либо причине. При этом пациенты должны иметь адекватное артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Дополнительное применение АРНИ позволяет снизить потребность в петлевых диуретиках.

## Коморбидные состояния

Коморбидность – широко распространенное явление, особенно у лиц пожилого возраста. Многие коморбидные состояния ухудшают прогноз и течение СН, увеличивают количество назначаемых препаратов и повышают риск их нежелательных лекарственных взаимодействий. В новом Руководстве ЕОК проблеме коморбидности уделено достаточно большое внимание, в особенности модификации лечения пациентов с СН и такими коморбидными состояниями, как диабет, железодефицит, рак.

### Сахарный диабет

Сахарный диабет относят к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и часто сопутствующим им заболеванием. Доля пациентов с сахарным диабетом, имеющих СН, остается высокой и проблемным оказалось проведение у них базисного лечения. Многие традиционные сахароснижающие препараты являются крайне нежелательными при наличии у пациентов сопутствующей СН. Это касается в первую очередь производных сульфаниламидов, которые ассоциировались с неблагоприятными исходами при СН по данным некоторых исследований [30]. В случаях крайней необходимости осуществления лечения этими препаратами рекомендуют проводить тщательный мониторинг за состоянием пациентов с СН. Тиазолидиндионы (глитазоны) противопоказаны у пациентов с СН из-за их способности задерживать натрий и воду, что может служить причиной ухудшения состояния пациентов с СН и их частой госпитализации. Проблемно также применение инсулина у пациентов с СН, инсулин задерживает натрий и возможно увеличение застойных явлений у данных пациентов. Существуют данные о плохих исходах при использовании инсулина [11, 33]. При необходимости применения инсулина у пациентов с СН рекомендуют мониторировать симптомы. В сравнении с инсулином и препаратами сульфаниламидов, метформин безопасен у пациентов с СД2 и СН [6]. Ингибиторы SGLT2, в отличие от «старых» сахароснижающих препаратов, в многочисленных РКИ показали благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы, в том числе и на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 и СН. Такие препараты, как канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эрту-

глифлозин и сотаглифлозин европейские эксперты рекомендуют пациентам с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском для снижения риска госпитализации по СН, сердечно-сосудистых событий, в том числе сердечно-сосудистой смертности с высоким уровнем доказательности (IA). Ингибиторы SGLT2 дапаглифлозин, эмпаглифлозин и сотаглифлозин рекомендованы для лечения СНнФВ у пациентов с СД2 для снижения госпитализации и сердечно-сосудистой смертности (IA). Что касается ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1, то несмотря на их доказанные кардиопротективные эффекты, эти препараты не рекомендуют применять у пациентов с СД2 и СН из-за противоречивых результатов в отношении прогноза для этих пациентов, наблюдаемых в некоторых исследованиях.

### Дефицит железа, анемии

Дефицит железа и связанная с ним анемия встречается у 55% пациентов с хронической и 80% острой СН и ассоциируется с ухудшением течения заболевания, более частыми госпитализациями и высокими показателями смертности сердечно-сосудистой и общей. Очень важным является выявление и своевременная коррекция железодефицитных состояний для улучшения прогноза пациентов с СН. РКИ показали, что внутривенное введение карбоксимальтозата железа (Феринжекта) у пациентов с СНнФВ сопровождалось улучшением клинических симптомов, повышением переносимости физических нагрузок и качества жизни [7, 28, 36].

### Онкозаболевания

Пациенты с СН, обусловленной сердечно-сосудистой патологией, могут иметь онкозаболевания, которые в свою очередь, могут существенно утяжелять течение СН и влиять на прогноз. Современная антираковая терапия имеет как прямое кардиотоксическое действие и может быть причиной СН, так и опосредованное, вызывая миокардит, ишемию миокарда, аритмии, системную или легочную гипертензию. В свою очередь СН может существенно влиять на исходы рака и эффективность антираковой терапии. Некоторыми эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями подтверждается реципрокное взаимодействие между онкозаболеваниями и СН [23, 32].

Необходимо, чтобы быть у всех пациентов с раком, которым прописывают современное лечение рака с потенциальным кардиотоксическим эффектом и возможностью развития СН, проводилась оценка сердечно-сосудистого риска. Ведение пациентов с раком и СН должно осуществляться в тесном контакте специалистов кардиологов и онкологов-кардиологов. Лечение ИАПФ и бета-блокаторы (преимущественно карведилол) должны быть обсуждены у пациентов с раком и систолической дисфункцией, определяемой как 10% снижение ФВ левого желудочка или < 50% в течение антрацикли-

новой химиотерапии (IIa).

### Амилоидоз

Одной из малоизвестных практическим врачам причин СН является транстретиновый амилоидоз, тяжелое генетическое заболевание, для которого характерно поражение органов и систем вырабатываемым в печени патологическим белком транстретином [2]. Клиническая картина заболевания разнообразна, включая поражение нервной системы (парестезии, полинейропатии, вегетативная дистония, билатеральный карпальный туннельный синдром, спинально-люмбальный стеноз и др.), макрогоссию, глухоту, протеинурию, почечную недостаточность. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется гипотензией или нормотензией (если ранее была гипертензия), нарушениями ритма и амилоидозной кардиомиопатией с развитием тяжелой СН. В последние годы изучены две формы этого заболевания: кардиомиопатия, обусловленная наличием легких цепей иммуноглобулина (AL) и транстретиновая амилоидная кардиомиопатия (wtTTR-CA) [40]. Поскольку диагностика во многих случаях бывает труднодоступной, истинная распространенность этой кардиомиопатии не известна, но в условиях увеличения продолжительности жизни и увеличения прослойки пожилого населения, можно предположить, что данная патология встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Считается, что около 6-16% лиц старше 65 лет с тяжелым аортальным стенозом с выраженным утолщением створок клапана и стенок левого желудочка (>12 мм по данным эхокардиографии) могут иметь транстретиновую кардиомиопатию [25]. Диагностика этого заболевания требует включения специфических методов, скинтиграфии с технецием, однофотонной эмиссионной томографии, эндомикардиальной и экстракардиальной биопсии, генетического исследования, несколько менее специфична МРТ. Транстретиновую кардиомиопатию можно заподозрить по данным эхокардиографии. Так, зернистое изменение миокарда, утолщение правого желудочка, утолщение створок атриовентрикулярных клапанов, перикардиальный выпот, снижение продольного напряжения с угнетением верхушечного паттерна должны стать мотивацией для дальнейшего поиска транстретиновой кардиомиопатии. Особенности лечения, при наличии симптомов СН предпочтительно назначение петлевых диуретиков в сочетании с АМКР с осторожностью из-за возможного развития постуральной гипотензии. Бета-блокаторы, дигоксин, ИАПФ, БРА и АРНИ могут плохо переноситься и должны быть отменены при симптомах гипотонии и брадикардии. Блокаторы кальциевых каналов не рекомендуют назначать также из-за возможного развития гипотонии, в качестве антиаритмического препарата рекомендуют амиодарон. Базисным препаратом для лечения транстретиновой кардиомиопатии является тафамидис. Тафамидис снижал госпитализацию по сер-

дечно-сосудистым состояниям и общую смертность у пациентов с транстретиновой амилоидозной кардиомиопатией [12,19]. Тафамидис рекомендован для лечения пациентов с транстретиновой амилоидозной кардиомиопатией и симптомами NYHA I-II класса с высоким уровнем доказательности IB.

### Заключение

Конечно, в столь кратком обзоре Руководства ЕОК по ведению пациентов с хронической и острой СН мы не могли отразить все положения этого объемного документа. Из представленных данных видно, что несмотря на всестороннее изучение современных методов лечения, ведение пациентов с СН остается серьезной проблемой и прежде всего из-за все еще остающейся значительной доли неблагоприятных исходов. СН гетерогенное по этиологии состояние, и настойчивый поиск природы заболевания во многих случаях может значительно повлиять на принятие решения об этиопатогенетическом лечении. Внедрение новых фармакологических средств, порой спорных является попыткой хотя бы как-то улучшить прогноз и выживаемость пациентов с СН.

### Литература

1. Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» — снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10).- С. 94-103.
2. Насонова С. Н., Жиров И. В., Магомедов М. М. и др. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстретиновым амилоидозом. *Кардиология*. 2020;60(3):155-160.
3. Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):С.54-62.
4. Шлякто Е. В., Звартай Н. Э., Виллвальде С. В. и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12).- С.146-154.
5. Alshnbari A.F., Millar S.A., O'Sullivan S.E., Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1947-63.
6. Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R. et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546-2553.
7. Anker S.D, Kirwan B.A, van Veldhuisen D.J et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125-133.
8. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):381-99
9. Böhm M, Bewander Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *Eur Heart J*. 2020;41(25):2363-5.
10. Cannon C.P, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardio-vascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35.
11. Cosmi F, Shen L, Magnoli M et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 2018;20:888-895.
12. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285.
13. Dawari Z, Targher G, Temporelli PL, et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic Impact of Diabetes and Prediabetes on Survival Outcomes in

Patients With Chronic Heart Failure: A PostHoc Analysis of the GLISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca Heart Failure) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7)

14. Gayat E., Arrigo M., Litnerova S. et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345-354.

15. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O. et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36.

16. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGMHF Investigators and Committees. Risk Related to PreDiabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1)

17. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. CHARM Investigators and Committees. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(56):5459.

18. Lau T, Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47(2):240-8.

19. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.

20. McDonald T., Metra M., Adamo M. et al. 2021ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;36:3599-3726.

21. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

22. McMurray J.J., Packer M, Desai A.S et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

23. Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844-853.

24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K.W, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.

25. Nitsche C., Ascbauer S., Kammerlander A.A. et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1852-1862.

26. Packer M, Anker S.D, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.

27. Pavlović A, Polovina M, Ristić A, et al. Longterm mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):7282.

28. Pitt B, Pfeffer M.A., Assmann SF et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.

29. Ponikowski P, van Veldhuisen D. J, Comin-Colet J. et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.

30. Roumie C.L., Min J.Y., D'Agostino McGowan L. et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

31. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72.

32. Selvaraj S., Bhatt D.L., Claggett B. et al. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1501-1510.

33. Shen L., Rorth R., Cosmi D., et al. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:974-984

34. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.

35. Solomon S.D., Vaduganathan M, Claggett B.L. et al., Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.

36. Verma S, McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-art review. *Diabetologia*. 2018;1(10):2108-17.

37. van Veldhuisen D.J, Ponikowski P, van der Meer P et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients

with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374-1383.

38. Watanabe D, Yatabe M, Ichihara A. Evaluation of insulin sensitivity and secretion in primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2016;38(7):613-7.

39. Winzott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. on behalf of the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 46. 2019;380:347-57.

40. Wittes R.M, Bokhari S., Damy T. et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(8):709-16.

41. Zannad F, Ferreira J.P, Pocock S.J. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.

42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empa-gliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

## Современные взгляды на клинические особенности андрогенетической алопеции у мужчин и женщин

Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян

## Modern views on male and female variants of androgenetic alopecia.

R.R. Muratova, S.O. Emirsanova, D.V. Prokhorov, M.Y. Kuznetzova, M.B. Ispiryan.

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

**Ключевые слова:** андрогенетическая алопеция, патогенез, половые отличия.

### Резюме

Современные взгляды на мужской и женский варианты андрогенетической алопеции.

*Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян*

Андрогенетическая алопеция (АГА) – патологическое состояние, при котором наблюдается прогрессирующее облысение, вызванное действием андрогенов на волосяной фолликул у лиц с наследственной предрасположенностью.

В настоящее время особенности клинического проявления, течения, диагностики и лечения андрогенетической алопеции привлекают внимание многих исследователей. Установлено, что проблема выпадения волос является актуальной для более 50% мужчин и женщин на протяжении жизни. За последние несколько лет, понимание патофизиологии андрогенетической алопеции улучшилось, и это проложило путь для совершенствования диагностических и терапевтических возможностей. Патогенез развития алопеции неоднороден, современные методы терапии больных не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения не полностью раскрывают механизмы выпадения волос.

В работе представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, особенности клинического течения (АГА) у мужчин и женщин. Проведен анализ механизмов возникновения и развития заболевания, рассмотрены основные сигнальные факторы, которые контролируют рост волосяного фолликула при андрогенетической алопеции, изложены современные методы диагностики с учетом гендерных различий течения заболевания.

**Ключевые слова:** андрогенетическая алопеция, патогенез, половые отличия.

**Муратова Ремзие Руслановна** – студентка Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: remzie99@mail.ru

**Эмирсанова Сайле Османовна** – студентка Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ms.sayle1999@mail.ru

**Прохоров Дмитрий Валерьевич** – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: d\_prokhorov@ukr.net

**Кузнецова Марина Юрьевна** – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и Косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru

**Испирьян Михаил Борисович** – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru

## Abstract

## Modern views on male and female variants of androgenetic alopecia.

*R.R. Muratova, S.O. Emirsanova, D.V. Prokhorov, M.Y. Kuznetzova, M.B. Ispiryan.*

Androgenetic alopecia (AGA) – is a pathological condition in which progressive baldness is observed, caused by the action of androgens on the hair follicle in persons with a hereditary predisposition.

Currently, the features of the clinical manifestation, course, diagnosis and treatment of androgenetic alopecia are attracting the attention of many researchers. It has been established that the problem of hair loss is relevant for more than 50% of men and women throughout their life. Over the past few years, the understanding of the pathophysiology of androgenetic alopecia has improved, and this has paved the way for improved diagnostic and therapeutic options. The pathogenesis of the development of alopecia is heterogeneous, modern methods of treating patients are not always effective enough, and existing theories and assumptions do not fully disclose the mechanisms of hair loss.

The paper presents modern views on the etiology, pathogenesis, features of the clinical course of (AGA) in men and women. The analysis of the mechanisms of the onset and development of the disease is carried out, the main signaling factors that control the growth of the hair follicle in androgenetic alopecia are considered, modern diagnostic methods are presented, taking into account the gender differences in the course of the disease.

Key words: androgenetic alopecia, pathogenesis, gender differences.

**А**ндрогенетическая алопеция (АГА) – патологическое состояние, при котором наблюдается прогрессирующее облысение, вызванное действием андрогенов на волосяной фолликул у лиц с наследственной предрасположенностью. В настоящее время особенности клинического проявления, течения, диагностики и лечения андрогенетической алопеции привлекают внимание многих исследователей. Установлено, что проблема выпадения волос является актуальной для более 50% мужчин и женщин на протяжении жизни. За последние несколько лет, понимание патофизиологии андрогенетической алопеции улучшилось, и это проложило путь для совершенствования диагностических и терапевтических возможностей. Патогенез развития алопеции неоднороден, современные методы терапии больных не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения не полностью раскрывают механизмы выпадения волос. Недавние исследования были направлены на изучение роли стволовых клеток в патофизиологии андрогенетической алопеции, а также определили новую генетическую основу этого состояния. Белковые молекулы, обнаруженные в волосяной луковице экспрессируются маркерами, ассоциированными с гипоксичной средой. Таким образом, состояние гипоксии поддерживает жизнедеятельность и усиливает обновление стволовых клеток. При андрогенетической алопеции нарушение экспрессии определенных молекул приводит к изменению гипоксичной среды, что ведет к нарушению роста волос [1, 6].

АГА является не только следствием патологических изменений в организме, но и оказывает существенное психологическое воздействие на больных. В ходе некоторых исследований удалось выяснить, что показатель психологических расстройств у

больных с андрогенетической алопецией существенно выше, чем в популяции в целом, а также выше, чем у других пациентов с дерматологическими заболеваниями, при этом отсутствуют гендерные различия среди личностных расстройств и психопатологических признаков больных данным дерматозом [2]. Для женщин, основными факторами, способствующим психологическому стрессу, являются неспособность укладывать волосы, неудовлетворенность своим внешним видом, беспокойство по поводу продолжающегося выпадения волос и беспокойство о других, замечающих их выпадение. Мужская андрогенетическая алопеция оказывает различное психосоциальное воздействие на пострадавшего человека, преждевременное появление облысения с большей вероятностью станет причиной эмоционального стресса, нарушения привычного образа жизни и ограничения социальной активности. Сообщается, что мужская андрогенетическая алопеция связана с увеличением частоты инфаркта миокарда, гипертонии и гиперхолестеринемии [3, 4].

Особую роль в формировании АГА играет состояние гормонального фона у мужчин и женщин.

Мужская андрогенетическая алопеция считается наиболее распространенной формой облысения, поражающая к 50 годам у 30-50% мужчин. Высокий уровень дигидротестостерона влияет на волосяные фолликулы, в результате чего волосы становятся тоньше [3, 8, 11]. Поскольку отдельные фолликулы поражаются в разное время, облысение происходит постепенно. Превращение терминальных волос в пушковые волосы происходит по хорошо воспроизводимой схеме, преимущественно поражая височную и лобную области и макушку [4]. Семейная тенденция к мужской андрогенетической алопеции и расовые различия в распространенности хорошо

известны, при этом примерно 80% случаев развития данного заболевания имеет наследственный характер, даже если уровень гормонов в пределах нормы [9].

Около 40% женщин к 50 годам демонстрируют признаки выпадения волос, и менее 45% женщин достигают 80-летнего возраста с полной шевелюрой. Встречаемость андрогенетической алопеции у женщин увеличивается с возрастом и относится к дерматозам, часто зависящим от уровня андрогенов в сыворотке крови, но эта зависимость не является настолько прямой и жесткой, как у мужчин. АГА у женщин чаще развивается на фоне гиперандрогемии и сопровождается типичными клиническими проявлениями данного дерматоза с сопутствующими признаками синдрома гиперандрогенизма: дисменорея или гирсутизм [7, 11]. Выпадение волос по женскому типу также имеет сильную генетическую предрасположенность. Способ наследования – полигенный, что указывает на то, что существует много генов, которые вносят вклад в женское облысение, и эти гены могут быть унаследованы от одного из родителей или от обоих [9]. У достаточно многих пациенток не отмечается других сопутствующих ни клинических, ни лабораторных признаков повышенного уровня андрогенов, и данные семейного анамнеза имеют не такую отчетливую, как у мужчин, детерминационно-корреляционную роль. У женщин кожа волосистой части головы во фронтальной области содержит на 40% меньше рецепторов к андрогенам, концентрация 5 $\alpha$ -редуктазы II типа в три раза меньше и концентрация ее фермента-антагониста – цитохром-P-450-ароматазы в шесть раз больше, по сравнению с таковыми показателями у мужчин [11].

Клиника АГА имеет свои особенности развития у мужчин и женщин. Следует отметить, что женская андрогенетическая алопеция – это не совсем женский аналог мужской алопеции. Четкое различие в клинической картине облысения по мужскому и женскому типу позволяет предположить, что это два разных процесса. Это также основано на исследованиях, которые не показали четкой связи между избыточным уровнем тестостерона и выпадением волос по женскому типу.

Клинически заболевание характеризуется поредением, истончением волос, что ведет к облысению. У мужчин облысение проходит несколько стадий и начинается с рецессии волос вдоль лобно-височной линии роста, а затем следует поредение на темени. Процесс может начаться в подростковом возрасте, время течения – самое различное. Клинические проявления мужской андрогенетической алопеции в большинстве случаев легко узнаваемы. Пораженные волосы уменьшаются в размерах, а густота волос снижается. Постепенное замещение терминальных волос пушковыми волосками приводит к общему снижению плотности волос в пораженных зонах, что является предвестником полного облысения. При классических проявлениях АГА

у мужчин поражается лобно-височная область и макушка. При этом может наблюдаться диффузное истончение макушки с сохранением лобной линии роста, аналогичное женскому типу облысения [2, 4].

Клинические особенности АГА у мужчин описал J. Hamilton, предложив классификацию облысения по степени выраженности (рис.1).

### **Классификация мужской андрогенетической алопеции:**

I стадия – выпадение волос по лобной границы оволосения;

II стадия – появление двусторонних залысин на лбу и уменьшение волос на темени или на макушке;

III стадия – прогрессирование выпадения волос на лбу и темени;

IV стадия – слияние очагов облысения на лбу и темени;

V стадия – полное облысение лобно-теменной области с формированием узкой каймы волос на висках и затылке, которые при АГА никогда не выпадают [8].

У женщин поредение волос зачастую имеет диффузный характер и преобладает на темени в области центрального пробора головы, распространяясь на боковые поверхности. Однако полного облысения не происходит, несмотря на то, что с возрастом волосы утрачивают пигмент, становятся тоньше и короче. На поредевших участках кожа гладкая, блестящая, устья волосяных фолликулов не обнаруживаются.

У женщин с АГА выделяют следующие клинические формы: диффузное истончение теменной области с сохранением фронтальной линии волос, известная как модель «рождественской елки», характеризующаяся диффузным истончением центральной части скальпа при сохранении лобной линии волос, а также истончение с битемпоральным сдвигом лобной линии роста волос, близкий к мужскому варианту облысения. АГА у женщин может выявляться в раннем, в подростковом возрасте или совпадать с наступлением менопаузы [2, 6].

### **Существуют 3 стадии диффузного поредения волос по Е. Людвигу:**

I стадия – облысение темени и сохранение роста волос в лобной области;

II стадия – облысение темени;

III стадия – полное облысение лобно-теменной области (рис. 2)

Прогрессирование андрогенетической алопеции происходит постепенно и зависит от возраста пациента. Конечная степень алопеции, возраст начала заболевания, тип облысения являются индивидуально изменчивыми критериями.

При специфической потере волос на голове диагноз АГА, как правило, не вызывает проблем. Затруднения могут возникнуть на ранней стадии

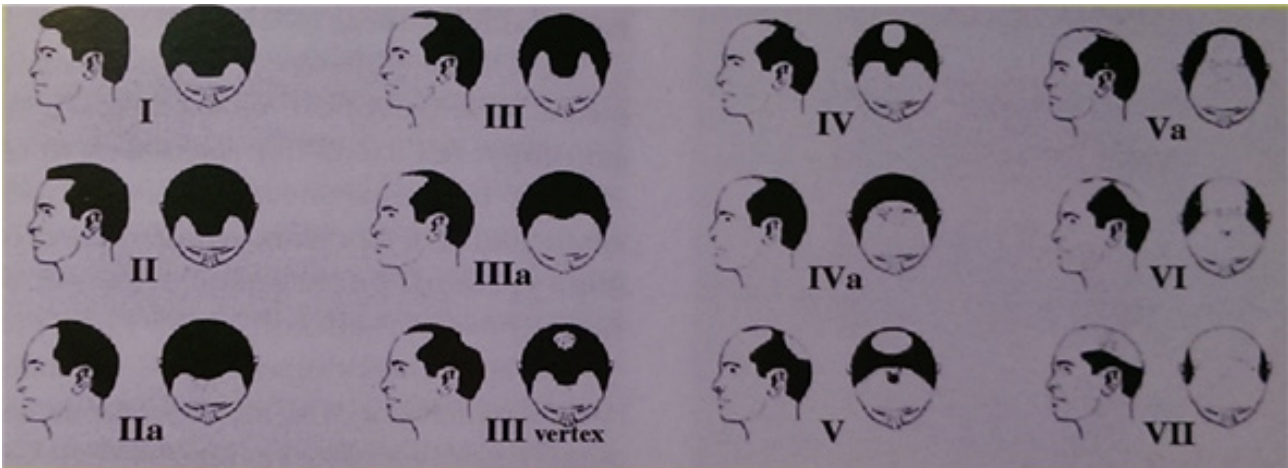


Рис.1. Классификация облысения по степени выраженности, 5 стадий (Гамильтона-Норвуда).



Рис. 2. Стадии потери волос у женщин по Е. Людвигу.

выпадения волос. Важным диагностическим критерием АГА являются волосы, имеющие разный диаметр или пушковые волосы, растущие из миниатюризованного фолликула.

Диагностика андрогенетической алопеции также имеет некоторые особенности проведения у мужчин и женщин.

У женщин важную диагностическую ценность представляет правильный сбор анамнеза. Следует обратить внимание на регулярность менструального цикла, наличие лакторей, риск ожирения для исключения вероятных эндокринных патологий. Рекомендуется междисциплинарный подход с участием гинекологов, эндокринологов и дерматологов. Необходимо выяснить эндокринологический статус, изучить наличие признаков гормональной дисрегуляции, возможность приема гормональной терапии, количества беременностей и родов, наличия признаков нарушения фертильности, проведенные гинекологические операции, наличие со-

путствующих заболеваний.

При диагностике АГА у мужчин определяют генетическую предрасположенность, уровень половых гормонов, имеющиеся воспаления волосяных фолликулов, обусловленные себореей, окислительным стрессом или воздействием различных токсических веществ на организм.

Важно знать образ жизни пациента, наличие вредных привычек, прием лекарственных препаратов, воздействие факторов, приводящих к образованию свободных радикалов, отрицательно действующих на волосяные луковицы [1, 6].

Осмотр («проба щипка», метод «кошечка») дает возможность установить предварительный диагноз. Не существует стандартов для проведения данного теста. Он носит субъективный характер, и результаты его проведения зависят от опыта исследователя.

Клинико-лабораторное исследование включает общий анализ крови, исследование уров-

## Литература

ня ферритина и функции щитовидной железы. Скрининговым тестом для исключения эндокринной патологии гонадотропных гормонов является исследование уровня тестостерона в сыворотке крови.

Важно помнить, что у женщин АГА может наблюдаться на фоне повышенного уровня андрогенов. Общий клинический осмотр и уточнение гинекологического анализа позволяет выявить признаки андрогенизации: гирсутизм, олигоменорею, бесплодие. В случае гиперандрогении назначаются тесты на лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, прогестерон, пролактин, свободный тестостерон, кортизол.

У мужчин лабораторные исследования для диагностики андрогенетической алопеции не нужны, за исключением случаев, когда анамнез или обследование дают ключ к разгадке. Согласно некоторым исследованиям, мужчинам следует рекомендовать измерение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) до начала терапии финастеридом, поскольку финастерид снижает уровень ПСА, что может служить риском развития злокачественных процессов [1, 10].

Ведущими способами диагностики являются дерматоскопия и фототрихограмма. Дерматоскопия позволяет выявить изменения, характерные для АГА: разность диаметров стержня волоса, феномен пустующих фолликулов, перипиллярные знаки, пигментация и воспаление кожи волосистой части головы. Дерматоскопическими маркерами АГА являются «желтые точки» (перипиллярные скопления себума), «черные точки» (кадаверизированные волосы), «конические волосы» (волосы в форме восклицательного знака), псевдовеллус (миниатюрные волосы, лишенные пигмента). Фототрихограмма позволяет оценить соотношение волос в анагеновой и телогеновой фазах, а также процент веллусных и терминальных волос в разных фазах. Иногда необходимо проведение биопсии для установления конечного диагноза. Ведущим гистологическим признаком АГА является «фолликулярная миниатюризация». Данное морфологическое изменение прогрессирует со временем и не имеет гендерных отличий [5, 10].

## Заключение

Изучая патогенез и клинико-диагностические показатели андрогенетической алопеции, можно обратить внимание на одну существенную особенность – значительное гендерное различие цепочки патогенетических звеньев, в связи с чем уместно рассмотреть этиологию, особенности проявления и обследования данного заболевания отдельно у мужчин и женщин, вне зависимости от нозологического единства. Данная проблема остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

1. Божченко А.А. Поражение сально-волосяного аппарата при андрогенетической алопеции: клиническое исследование эффективности некоторых физических методов лечения // Рос. журнал кожн. и вен. болезней. – 2009. – № 1. – С. 51-56.
2. Гаджигорова А.Г. Клиническая трихология // М.: Практическая медицина. 2014. – 285 с.
3. Гаджигорова А.Г. Топическая модификация метаболизма тестостерона при лечении андрогенетической алопеции / А.Г. Гаджигорова // Научно-практическое общество врачей косметологов Санкт-Петербурга – 2013 – сборник статей № 14 – С. 70-75.
4. Костиленко Ю.П., Тихонова О.А. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенетической алопеции // Морфология. – 2009. – Т. № 3. – С. 60-65.
5. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Селезнева О.А. Динамика показателей трихоскопии и фототрихографии у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения. Леч. врач. 2016. – С. 45-51.
6. Нефедов Е.А. Болезни волос в практике дерматовенеролога. Современные проблемы дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. 2010. – № 3 С. 19-22.
7. Alsantali A., Shapiro J. Androgens and hair loss // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2009. – Vol. 16, No 3. – P. 246-253.
8. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L.M., Paus R., Nöthen M.M. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? Exp Dermatol 2016. № 16 P. 928-935.
9. Heilmann S., Brockschmidt F.F., Hillmer A.M., et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. Br J Dermatol 2013; 169 (4): P. 927-930.
10. Miteva M., Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy // J Am Acad Dermatol, 2012; 67 (5): P. 1040-1048.
11. Yip L., Rufaut N., Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. Australas J Dermatol 2011; P. 81-88.

# Особенности реструктуризации нейтрофильных гранулоцитов при язвенном колите

Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова, А.А. Евглевский

## Features of neutrophil granulocyte restructuring in ulcerative colitis

E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova, A.A. Evglevsky

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» Минздрава России, ул. 1 Мая, 167, г. Краснодар

**Ключевые слова:** язвенный колит, нейтрофилы, анизотропия, цитокины

### Резюме

#### Особенности реструктуризации нейтрофильных гранулоцитов при язвенном колите

Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова, А.А. Евглевский

Цель исследования: оценка особенностей реструктуризации хроматина нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у больных язвенным колитом (ЯК) в зависимости от наличия и тяжести атаки.

Материал и методы. 178 больных ЯК распределены на группы: в 1-ю вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во 2-ю – 48 больных ЯК с атакой лёгкой степени тяжести, в 3-ю – 46 пациентов с атакой средней степени тяжести, в 4-ю – 45 пациентов с тяжелой атакой ЯК. Контрольная группа: 40 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и 40 здоровых добровольцев. Всем пациентам определяли цитокиновый профиль и оценивали степень реструктуризации ядер НГ.

Результаты. Средний уровень TNF $\alpha$  при тяжелой атаке ЯК составил 31,7 (19,1-58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ( $p=0,001$ ), в группе пациентов с легкой атакой ( $p=0,001$ ) и контрольной группе ( $p=0,0001$ ). Выявлена достоверная корреляция баллов по шкале Мейо со степенью оптической анизотропии НГ ( $r=-0,876$ ,  $p=0,001$ ) и уровнем сывороточных интерлейкинов IL-6 ( $r=0,598$ ,  $p=0,001$ ), IL-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), ФНО $\alpha$  ( $r=0,701$ ,  $p=0,001$ ). Получены сильные отрицательные корреляции между степенью оптической анизотропии и уровнем TNF $\alpha$  ( $r=-0,896$ ,  $p=0,0001$ ), IL-17 ( $r=-0,806$ ,  $p=0,0001$ ), а также IL-6 ( $r=-0,8367$ ,  $p=0,0001$ ).

Выводы. Выявленная нами высокая диагностическая значимость степени оптической анизотропии НГ, сопоставимая с клинико-лабораторными маркерами, является перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

**Болотова Елена Валентиновна** – д.м.н. профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Краснодар, ул. Седина, д.4; e-mail: bolotowa\_e@mail.ru

**Юмукян Кнра Андраниковна** – аспирант кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Краснодар, ул. Седина, д.4; врач – гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, 1 Мая, 167, 360086; e-mail: yumukyan\_ka@mail.ru

**Дудникова Анна Валерьевна** – к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская 4/3; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

**Евглевский Андрей Александрович** – к.м.н., доцент кафедры гистологии с курсом эмбриологии доцент кафедры гистологии с курсом эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Краснодар, ул. Седина, д.4; email: evglandr@mail.ru

**Abstract****Features of neutrophil granulocyte restructuring in ulcerative colitis***E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova, A.A. Evglevsky*

The aim of the study was to evaluate the features of neutrophil granulocyte (NG) chromatin restructuring in ulcerative colitis (UC) patients, depending on the presence and severity of the attack.

Material and methods. 178 patients with UC were divided into groups: in the 1st – 39 patients in remission, in the 2nd – 48 patients with mild attack, in the 3rd – 46 patients with moderate attack, in the 4th – 45 patients with severe attack of UC. Control group: 40 patients with irritable bowel syndrome (IBS) and 40 healthy volunteers. Cytokine profile was determined in all patients and the degree of restructuring of NG nuclei was assessed.

Results. The average TNF $\alpha$  level in severe UC attack was 31.7 (19.1-58.4) pg/ml, which was significantly higher than in the group of patients with remission ( $p=0.001$ ), in the group of patients with mild attack ( $p=0.001$ ) and the control group ( $p=0.0001$ ). There was a significant correlation between the scores on the Mayo scale with the degree of optical anisotropy of NG ( $r=-0.876$ ,  $p=0.001$ ) and the level of serum interleukins IL-6 ( $r=0.598$ ,  $p=0.001$ ), IL-17 ( $r=0.587$ ,  $p=0.005$ ), TNF $\alpha$  ( $r=0.701$ ,  $p=0.001$ ). Strong negative correlations were obtained between the degree of optical anisotropy and the level of TNF $\alpha$  ( $r=-0.896$ ,  $p=0.0001$ ), IL 17 ( $r=-0.806$ ,  $p=0.0001$ ), and IL 6 ( $r=-0.8367$ ,  $p=0.0001$ ).

Conclusions. The revealed high diagnostic significance of the degree of optical anisotropy of NG, comparable with clinical and laboratory markers, is a promising direction and requires further study.

Keywords: ulcerative colitis, neutrophils, anisotropy, cytokines

**Введение**

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) растет во всем мире [1]. ВЗК включает в себя две основные формы: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляющие собой хронические заболевания, характеризующиеся неконтролируемой воспалительной реакцией в желудочно-кишечном тракте с рецидивирующим течением [1, 2]. ЯК вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки с вовлечением прямой кишки, которое может распространяться проксимально на всю толстую кишку [2]. Степень вовлечения толстой кишки оказывает большое влияние на лечение и долгосрочный прогноз заболевания. Больные ЯК с высокой степенью активности и большей протяженностью поражения толстой кишки нуждаются в более агрессивной терапии, имеют повышенную потребность в стероидах и риск колэктомии [2, 3]. Хорошо известно, что системная воспалительная реакция связана с относительным увеличением нейтрофилов и относительным уменьшением лимфоцитов [4]. В слизистой кишечника больных ЯК трансэпителиальная миграция нейтрофилов является отличительной чертой заболевания, тесно коррелирующей с активностью заболевания и способствующая образованию крипт и абсцессов [2-4].

Нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии ЯК и важнейшим компонентом оценки тяжести ЯК, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки [4]. В настоящее время широко обсуждается диагностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфо-

цитов периферической крови, биомаркеров нейтрофильного происхождения (лактоферрина, кальпротектина и др.) при ЯК [5]. Отдельного внимания заслуживает методика оценки реструктуризации хроматина ядер НГ по степени их анизотропии И.В. Нестеровой и соавт. [6]. На основе данной методики были изучены особенности реструктуризации хроматина у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, больных колоректальным раком [6]. Вместе с тем, недостаточно исследованной остается оценка реструктуризации хроматина ядер НГ у больных ЯК. Поэтому целью нашего исследования стала оценка особенностей реструктуризации хроматина НГ у больных ЯК в зависимости от наличия и тяжести атаки.

**Материал и методы**

В исследование включено 178 больных ЯК (139 в стадии обострения и 39 в стадии ремиссии), проходивших стационарное и амбулаторное лечение обследование и лечение в ГБУЗ-НИИ ККБ №1 им. С.В. Очаповского в 2018-2020 г. В зависимости от наличия или отсутствия обострения ЯК и тяжести атаки пациенты были распределены на группы: в 1-ю группу вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во 2-ю группу 48 больных ЯК с атакой лёгкой степени тяжести, в 3-ю – 46 пациентов с атакой средней степени тяжести, в 4-ю группу – 45 пациентов с тяжелой атакой ЯК. В контрольную группу были включены 40 пациентов с СРК с преобладанием диареи и 40 здоровых добровольцев. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Для оценки воспаления слизистой оболочки при колоноскопии использовалась шкала Мейо [2]. Клиническую активность оценивали с помощью индекса клинической активности (CAI) [2].

Критерии включения в основную группу: большие ЯК в активной стадии заболевания, возраст > 18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента. Критерии включения в группу контроля: наличие диагноза СРК, возраст > 18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; положительный тест на антитела к вирусам гепатита В, С; первичный и вторичный иммунодефицит; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования; колэктомия; острые инфекционные заболевания; психические заболевания.

Сывороточную концентрацию TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 в венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением одноименных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и планшетного фотометра Star-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США). Исследование особенностей реструктуризации хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводилось по уровню оптической анизотропии хроматина с использованием модифицированного метода И.В. Нестеровой и соавт. [6]. Для этого мазки капиллярной крови подсушивали на воздухе, фиксировали и окрашивали согласно методике и исследовали под поляризационным микроскопом «МП-8» при скрещенном анализаторе и поляризаторе. Для учета интенсивности анизотропного эффекта в ядрах НГ использовали модификацию полуколичественного метода G.Astaldi и L.Verga (1957), модифицированную для исследования ядра [7]. Все ядра были разделены по уровню оптической анизотропии (ОА) на 5 групп, каждой из которых была присвоена величина ОА: от 0 – полное отсутствие анизотропии (наибольшая степень активации хроматина ядра) до 4 – анизотропно все ядро (отсутствие активности хроматина); степень анизотропии от 1 до 3 включительно соответствовали промежуточным значениям анизотропии ядра [3].

$$\text{СЦИ} = \frac{0xa+1xb+2xc+3xd+4xe}{a+b+c+d+e}$$

где СЦИ – средний цитохимический индекс или величина оптической анизотропии, a, b, c, d, e – количество клеток с разной величиной оптической анизотропии; 0, 1, 2, 3, 4 – степень оптической анизотропии [6,7]. Учитывая наличие обратной связи между степенью анизотропии хроматина и его биологической активностью, нами был использован показатель активности нейтрофильных гранулоцитов (ПАН), который равен максимальному уровню оптической анизотропии, выраженному как

средний цитохимический индекс (СЦИ) за вычетом уровня оптической анизотропии, полученного при полуколичественном исследовании: ПАН = 4 – X, где 4 – максимально возможный СЦИ, а X – СЦИ, подсчитанный в мазке крови [6]. Таким образом, чем выше анизотропия хроматина (СЦИ=X), тем ниже активность клеточного ядра [6].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования № 67 от 05.10.2018 одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. Показатели представлены в виде M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентиля при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Гендерный и возрастной состав групп был сопоставим. Достоверно более высокие средние значения индекса CAI, баллов по шкале Мейо и длительности заболевания, как и ожидалось, выявлены в группе с тяжелой атакой ЯК ( $p > 0,05$ ). Наиболее молодой средний возраст дебюта ЯК выявлен в группе больных с тяжелой атакой, наиболее старший возраст – в группе пациентов с ремиссией ЯК ( $p = 0,001$ ) (Табл. 1).

Семейный анамнез ВЗК составил 16,5% (36 человек) из исследуемой когорты. Пациенты с семейным анамнезом ВЗК достоверно чаще встречались в группах с атакой средней и тяжелой степени ( $p < 0,05$ ). Доля активных курильщиков в изучаемой когорте составила 18,3% (40 человек), что статистически значимо ниже, чем доля бывших курильщиков, составившая 44,0% (96 человек) ( $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,001$ ) и доля некурящих – 37,6% (82 человека), ( $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,001$ ). Наиболее низкая частота курения выявлена в контрольной группе, где составила 2,0% (8), что сопоставимо с группой пациентов с тяжелым течением ЯК ( $p = 0,08$ ), в остальных группах преобладали активные курильщики. Частота пациентов с анамнезом курения (бывших курильщиков) в группах с ЯК оказалась сопоставима, наиболее низкий процент бывших курильщиков зарегистрирован в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частой локализацией поражения толстой кишки в когорте пациентов с ЯК был проктит – 42,1% (75), достоверно чаще он встречался в группе пациентов с легким течением и ремиссией, выявлены достоверные различия между 1-й группой и 4-й (56,4% vs 28,8%,  $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,04$ ). На втором месте

стоял левосторонний колит, который встречался у 33,7% (60) пациентов с ЯК. Частота его в основных группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ). Частота тотального поражения кишечника (панколит) оказалась наименьшей и составила 23,6% (42) пациентов с ЯК, наиболее часто панколит встречался в группе пациентов с тяжелым течением ЯК. Получены достоверные различия между группами с легкой атакой и ремиссией ЯК и группами с тяжелой атакой и средней тяжестью ( $p < 0,05$ ).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал достоверно более высокие средние уровни острофазовых маркеров – СРБ и СОЭ в группах больных ЯК с тяжелой и среднетяжелой атакой. Выявлены достоверные различия между группами пациентов с легкой атакой и ремиссией и группами с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК ( $p < 0,5$ ).

Нами изучена степень оптической анизотропии ядер НГ в зависимости от тяжести атаки ЯК (таблица 2). Коэффициент вариации в исследовании особенностей реструктуризации хроматина НГ находился в пределах от 10 до 30%, что свидетельствует об однородности совокупности.

Анализ оптической анизотропии хроматина НГ показал, что среднее значение данного показателя в контрольных группах ( $2,21 \pm 0,08$ ) было на 38,9% выше, чем у пациентов с ЯК ( $1,59 \pm 0,05$ ), но эти различия не были статистически значимы ( $p = 0,06$ ). Достоверных различий между средними значениями оптической анизотропии НГ пациентов с СРК и здоровыми добровольцами в группах контроля выявлено не было ( $p = 0,07$ ). Статистически значимых различий между пациентами групп контроля и пациентами с атакой средней и легкой тяжести (группы 2 и 3) и пациентами в ремиссии (группа 1) также не обнаружено ( $p = 0,07$ ). Вместе с тем, получены достоверные различия между группой больных ЯК в ремиссии и пациентов с тяжелым течением ЯК, а также между группами с атакой средней степени тяжести и тяжелой ( $p = 0,02$ ).

Показатель активации нейтрофилов (ПАН) в контрольной группе составил  $1,35 \pm 0,11$  при общей реструктуризации хроматина  $0,38 \pm 0,02$ . У больных ЯК средняя величина анизотропии ядер сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов равнялась  $1,6 \pm 0,007$ , что на 52,9% ниже, чем в ядрах аналогичных клеток лиц контрольной группы, различия статистически значимы ( $p = 0,001$ ). Средняя величина ПАН в основных группах составила  $2,6 \pm 0,007$ , что достоверно выше чем в группе контроля ( $p = 0,001$ ).

Выявлено статистически значимое уменьшение степени анизотропии с увеличением тяжести атаки ЯК и протяженности поражения, что подтверждается полученными сильными отрицательными корреляциями ( $r = -0,877$ ,  $p = 0,001$  и  $r = -0,918$ ,  $p = 0,001$ ). Примечательно, что значение ПАН повышалось соответственно усилению тяжести атаки ЯК – с  $1,87 \pm 0,006$  при легкой атаке до  $1,65 \pm 0,006$  при тяжелой.

Сравнительный анализ концентрации интер-

лейкинов в зависимости от тяжести атаки ЯК продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группах пациентов с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК по сравнению с пациентами в ремиссии ЯК, с легкой атакой ЯК и пациентами контрольной группы (табл.2). Статистически значимые различия между концентрациями интерлейкинов у пациентов в ремиссии (1 группа) и пациентов тяжелого – среднетяжелого течения (3-4 группа), а так же между контрольной и основными группами были получены для IL-17, IL-6 ( $p < 0,05$ ). Средний уровень TNF $\alpha$  при тяжелой атаке ЯК составил 31,7 (19,1-58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ( $p = 0,001$ ), в группе пациентов с легкой атакой ( $p = 0,001$ ) и контрольной группе ( $p = 0,0001$ ), тогда как при сравнении с группой пациентов со атакой средней тяжести, значения оказались сопоставимыми ( $p = 0,07$ ). Достоверных различий в уровне IL2 и IL4, IL10, IL-1 получено не было ( $p > 0,05$ ). Получены сильные отрицательные корреляции между степенью оптической анизотропии и уровнем TNF $\alpha$  ( $r = -0,896$ ,  $p = 0,0001$ ), IL 17 ( $r = -0,806$ ,  $p = 0,0001$ ), а также IL 6 ( $r = -0,8367$ ,  $p = 0,0001$ ).

## Обсуждение

Полученные нами данные об особенностях реструктуризации НГ и взаимосвязи степени анизотропии с концентрацией цитокинов объясняются общностью этих явлений на клеточно-молекулярном уровне. Традиционно нейтрофилы всегда рассматривались как короткоживущая иммунная клетка с коротким циркулирующим периодом полувыведения 6-8 ч и базальной нормой производства  $5-10 \times 10^{10}$  нейтрофилов в сутки [8]. Тем не менее, эта парадигма недавно была оспорена, исследования показали, что продолжительность жизни НГ в циркуляции составляет 4-5 дней [8]. Показано, что во время воспаления продолжительность жизни нейтрофилов значительно увеличивается в несколько раз по мере их активации [8]. Активация нейтрофилов происходит через различные цитокины и факторы роста и/или бактериальные продукты [9]. В настоящее время НГ признаны антигенпрезентирующими клетками, способными к дифференцировке и активации ядра – реструктуризации хроматина, экспрессии генов, синтезу и секреции цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и различных пептидов [8-10]. Возможно, с этим связано полученная в нашем исследовании сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями цитокинов и степенью анизотропии НГ.

Наше исследование продемонстрировало заметное снижение величины анизотропного эффекта в ядрах этих клеток с увеличением тяжести атаки ЯК. Вероятно, это связано с тем, что величина анизотропии отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, который является основным носителем генетической информации в клетке [6, 11]. Снижение уровня анизотропии может интер-

Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов, включенных в исследование, n=218

Тяжесть атаки ЯК/группы  Показатели	Основные группы, n=178				Контрольная группа n=40	Статистическая значимость различий
	1 группа (ремиссия)	2 группа (легкая степень тяжести атаки)	3 группа (средняя степень тяжести атаки)	4 группа (тяжелая степень атаки)		
	n=39	n= 48	n= 46	n= 45		
пол м/ж, абс	19/20	22/26	26/20	22/23	20/20	p=0,07
Шкала Мейо, баллы M±SD	-	3,4±0,9	6,5±1,1	10,7±1,3	-	p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>1,2</sup> =0,03
Индекс клинической активности, баллы, M±SD	-	2,9±0,9	7,9±1,8	12,8±2,2	-	p <sup>1,3</sup> =0,0001 p <sup>1,2</sup> =0,001
Возраст на момент исследования, лет M±SD	39,6±4,8	38,3±6,4	36,7±6,6	32,4±5,1	32,3±3,9	p=0,06
Возраст на момент постановки диагноза, лет M±SD	37,6±6,7	28,1±4,1	22,6±5,9	17,6±7,3	-	p <sup>1,4</sup> =0,001
Средняя продолжительность заболевания, лет	1,6 (0,7-4,9) лет	5,5(3,5-9,7)	7,9(5,6-10,9)	11,6(7,5-14,9)	-	p <sup>1,4</sup> =0,001 p <sup>2,4</sup> =0,001 p <sup>3,4</sup> =0,01
Семейный анамнез ВЗК, абс (%)	5 (12,8)	5 (10,4)	11(23,9)	12(26,7)	3(7,5)	p <sup>1,4</sup> =0,01 p <sup>2,3</sup> =0,01 p <sup>к,3</sup> =0,01 p <sup>4,к</sup> =0,001
Анамнез курения, абс (%): - Активный курильщик	11 (28,2)	8 (16,6)	7(15,2)	6(13,3)	8(2,0)	p <sup>1,4</sup> =0,01 p <sup>к,3</sup> =0,01 p <sup>к,2</sup> =0,01 p <sup>к,4</sup> =0,01 p <sup>к,1</sup> =0,01
- Бывший курильщик	23 (58,9)	19 (39,5)	20 (43,5)	21 (46,7)	13 (32,5)	p>0,05
- Некурящий	5 (12,8)	21 (43,8)	19 (41,3)	18 (40,0)	19 (47,5)	p <sup>1,2</sup> =0,01 p <sup>1,3</sup> =0,01 p <sup>1,4</sup> =0,01 p <sup>к,1</sup> =0,01
Локализация поражения, абс (%):						
- левосторонний колит	11 (28,2)	18 (37,5)	17 (36,9)	14 (31,1)	-	p>0,05
- проктит	22 (56,4)	25 (52,1)	15 (32,6)	13 (28,8)	-	p <sup>1,4</sup> =0,003
- панколит	5 (12,8)	5 (10,4)	14 (30,4)	18 (40,0)	-	p <sup>1,4</sup> =0,002 p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>2,3</sup> =0,001 p <sup>2,4</sup> =0,001
СРБ, мг/л Me (25-75)	2,9 (0,0-5,4)	5,2 (2,1- 8,5,5)	10,1 (6,5-16,6)	22,5 (17,3- 30,2)	2,1 (0,0-4,1)	p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>1,контр</sup> =0,001
СОЭ, мм/час Me (25-75)	6,2 (4,4-7,8)	12,7 (8,6- 15,9)	22,4 (18,6-28,9)	39,6 (28,7- 41,1)	5,8 (4,1-7,8)	p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>2,контр</sup> =0,01 p <sup>1,4</sup> =0,0001
Фибриноген, г/л	3,9 (2,9-4,4)	5,2 (3,9-5,5)	5,1 (4,5-6,6)	6,9 (4,9-7,1)	3,6 (2,1-4,1)	p>0,05
Гемоглобин, г/л	127,2 (105,6- 156,6)	128,9 (110,5- 156,7)		123,5 (79,8- 145,3)	135,3 (117,4- 161,2)	p <sup>3</sup> , контр=0,001

Степень оптической анизотропии ядер НГ в зависимости от тяжести атаки ЯК (n=179)

Группы Показатели	Основные группы, n=178				Контрольная группа		Статистическая значимость различий
	1 группа ремиссия	2 группа (легкая степень тяжести атаки)	3 группа (средняя степень тяжести атаки)	4 группа (тяжелая степень атаки)	группы контроля		
	n=39	n= 48	n= 46	n= 45	n=40	n=40	
Степень оптической анизотропии	2,0±0,06	1,92±0,09	1,67±0,03	0,79±0,05	2,21±0,08	2,11±0,06	p <sup>1,4</sup> =0,001 p <sup>3,контр.</sup> =0,03 p <sup>2,4</sup> =0,03 p <sup>3,4</sup> =0,002 p <sup>1,2</sup> =0,06
Показатель активации нейтрофильных гранулоцитов (ПАН)	1,18±0,09	1,87±0,006	2,03±0,008	3,97±0,005	1,25±0,11	1,15±0,12	p <sup>1,3</sup> =0,03 p <sup>1,контр.</sup> =0,05 p <sup>2,3</sup> =0,02 p <sup>1,2</sup> =0,06
Коэффициент вариации (CV),%	12,4	15,5	16,3	14,9	13,2	13,3	-
TNFα, пг/мл	3,9 (0,5-7,7)	15,2 (5,3-19,7)	25,4 (6,6-41,3)	31,7 (19,1-58,4)	4,0 (0,00-7,6)	3,8 (0,00-7,4)	p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>1,4</sup> =0,001 p <sup>2,к.</sup> =0,002
IL-1, пг/мл	2,5 (2,1-2,7)	3,4 (3,1-3,7)	3,9 (3,5-4,7)	4,9 (3,1-7,7)	1,8 (1,1-2,7)	2,2 (1,1-3,1)	p>0,05
IL-2, пг/мл	5,1 (2,3-6,1)	6,3 (3,9-7,9)	7,5 (0,0- 12,3)	6,5 (0,0- 12,3)	5,2 (0,0-7,8)	5,1 (0,0-7,6)	p>0,05
IL-4, пг/мл	0,7 (0,0-0,9)	1,2 (0,0-2,1)	1,1 (0,0-1,9)	0,8 (0,1-1,0)	0,6 (0,0-1,0)	0,6(0,0-1,0)	p>0,05
IL-6, пг/мл	11,3 (8,9- 14,4)	14,8 (6,2- 27,3)	21,3 (6,1- 33,2)	29,3 (17,8- 54,8)	8,9 (0,0-17,5)	9,2 (0,0-16,1)	p <sup>1,4</sup> =0,001 p <sup>2,4</sup> =0,002 p <sup>1,3</sup> =0,01 p <sup>2,контр.</sup> =0,01
IL-10, пг/мл	4,5 (3,3-5,8)	5,8 (0,0- 25,8)	6,4 (0,0-9,6)	8,1 (0,0- 11,3)	3,5 (0,0- 13,9)	5,5(0,0- 13,9)	p>0,05
IL-17, пг/мл	5,8 (3,3-7,9)	14,3 (5,8- 21,8)	17,3 (5,9- 27,7)	28,1 (8,1- 62,6)	4,9 (0,0- 13,2)	5,8 (0,0- 13,2)	p <sup>1,3</sup> =0,001 p <sup>1,4</sup> =0,01 p <sup>2,контр.</sup> =0,01

претироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов [11]. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток, показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление [6, 9, 12]. Более высокие значения ПАН у больных ЯК, имеющих легкое течение атаки по сравнению с контрольными группами, начиная с 1-й группы, отражает активационную готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов и указывает на наличие патологического процесса.

Полученные в нашем исследовании достоверные корреляции между выраженностью атаки ЯК и кон-

центрацией цитокинов TNFα, IL-6, IL-17, согласуются с данными других исследований. TNFα принадлежит основная роль в каскаде провоспалительных цитокинов: повышение экспрессии клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активация синтеза простагландинов, лейкотриенов, оксида азота, матриксных металлопротеиназ (ММП), пролиферация фибробластов. IL-6 обладает провоспалительной активностью, которой предшествует активация генов-мишеней, участвующих в дифференцировке, выживаемости, апоптозе и пролиферации [10,12]. Эти процессы приводят к интенсивному синтезу цитокинов, а также матриксных металлопротеиназ, тем самым способствуя хроническому воспалению и разрушению тканей, что является одной из клинических особенностей ЯК и ВЗК, в целом [10, 12].

Роль IL-17 была изучена недавно, в ряде исследований, показано, что экспрессия IL17A и IL17F была значительно увеличена в воспаленной слизистой оболочке при ВЗК [13, 14]. Примечательно, что корреляция между уровнями IL17 и эндоскопической и клинической активностью заболевания была обнаружена при ЯК, а при БК лишь с клиническими проявлениями [14].

Таким образом, выявленная нами высокая диагностическая значимость степени оптической анизотропии НГ, сопоставимая с клинико-лабораторными маркерами, является перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

## Выводы

У пациентов с ЯК выявлена достоверная корреляция баллов по шкале Мейо со степенью оптической анизотропии НГ ( $r=-0,876$ ,  $p=0,001$ ) и с уровнем сывороточных интерлейкинов IL-6 ( $r=0,598$ ,  $p=0,001$ ), IL-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), ФНО $\alpha$  ( $r=0,701$ ,  $p=0,001$ );

Обнаружены достоверные корреляции между САИ и степенью оптической анизотропии НГ ( $r=-0,673$ ,  $p=0,002$ ), концентрациями сывороточных интерлейкинов IL-6 ( $r=0,525$ ,  $p=0,001$ ), IL-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), ФНО $\alpha$  ( $r=0,624$ ,  $p=0,001$ ).

## Литература

- Alatab S., Sepanlou S.G., Ikuta K. et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019;5:17-30. Doi: 10.1016/s2468-1253(19)30333-4
- Повашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология.* 2019;18(4):7-36. 2019;18(4):7-36. Doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Zhou G.X., Lin Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2017;18:495-503. Doi: 10.1111/1751-2980.12540
- Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.П., и соавт. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(1):27-35. Doi:10.15690/vram1219
- Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ et al. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med.* 2021;10(18):4219. Doi: 10.3390/jcm10184219
- Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалёва С.В. и соавт. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. *Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики.* Краснодар, 2017 г. С.51.
- Astaldi G., Verga L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia. *Acta haematol (Basel).* 1957; 173:129
- Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;1:99(2):1223-1248. Doi: 10.1152/physrev.00012.2018
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и соавт. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология.* 2015; 4: 257-263
- Baran P, Hansen S, Waetzig GH et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6-sIL-6-sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem.* 2018;293(18):6762-75. Doi: 10.1074/jbc.RA117.001163;
- Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev Cell.* 2018;12;44(5):542-553. Doi: 10.1016/j
- Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:3-10. Doi: 10.1007/978-1-0716-0154-9\_1
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.*

2011;1813(5):878-88. Doi:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

14. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(1):13-18. doi: 10.1080/09546634.2017.1329511

# Особенности течения мукозита полости рта у больных тревожной направленности на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта

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

## Features of the course of oral mucositis in patients with anxiety on the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра стоматологии

**Ключевые слова:** психодиагностика, мукозит, профилактика

### Резюме.

Особенности течения мукозита полости рта у больных тревожной направленности на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта

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

Рост распространенности онкологических заболеваний полости рта, челюстно-лицевой области и шеи обуславливает значительное повышение применения лучевой и химиотерапии. Данные виды терапии позволяют значительно продлить жизнь пациента. Однако лучевая терапия вызывает развитие лучевых мукозитов слизистой рта различной степени выраженности. В основе развития лучевого мукозита полости рта лежит повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта, что, тем самым, резко снижает защитную функцию, прекращая выработку гиалуроновой кислоты. Это приводит к возникновению микротрещин, развитию воспаления и появлению резкой болезненности язв в полости рта. При таком состоянии прием пищи становится невозможным. Данное обстоятельство требует приостановки лучевой терапии, что оказывает крайне негативное влияние на результаты лечения. Поэтому прогнозирование степени мукозита по типу психологической реакции представляется своевременным и актуальным и дает возможность провести его профилактику. Данное исследование позволило прогнозировать степень тяжести мукозита полости рта. Так, психологические реакции тревожной направленности у пациентов с мукозитом поло-

**Горобец Светлана Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: romanenko-inessa@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

сти рта на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта обуславливают развитие мукозита 3 степени в 75% случаях, 4 степени в – 25%.

Ключевые слова: психодиагностика, мукозит, профилактика

### Abstract

## Features of the course of oral mucositis in patients with anxiety on the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa

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

The increase in the prevalence of oncological diseases of the oral cavity, maxillofacial region and neck causes a significant increase in the use of radiation and chemotherapy. These types of therapy can significantly prolong the life of the patient. However, radiation therapy causes the development of radiation mucositis of the oral mucosa of varying severity. The development of radiation mucositis of the oral cavity is based on damage to the cells of the epithelium of the oral cavity by ionizing radiation, which, thereby, sharply reduces the protective function, stopping the production of hyaluronic acid. This leads to the appearance of micro cracks, the development of inflammation and the appearance of sharply painful ulcers in the oral cavity. In this state, eating becomes impossible. This circumstance requires the suspension of radiation therapy, which has an extremely negative impact on the results of treatment. Therefore, predicting the degree of mucositis according to the type of psychological reaction seems to be timely and relevant and makes it possible to prevent it. This study made it possible to predict the severity of oral mucositis. Thus, psychological reactions of an alarming orientation in patients with oral mucositis against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa cause the development of grade 3 mucositis in 75% of cases, grade 4 in 25% of cases.

Keywords: psychodiagnostics, mucositis, prevention

**И**стория психосоматики как части медицинской практики восходит к Гиппократу и Аристотелю, т.к. именно Гиппократ объединял психическое и соматическое. Анализ научной литературы показал, что степень влияния болезни определяется изменениями, особенно ограничениями, которые она вызывает, а именно: понижением функциональных возможностей организма и работоспособности, соматогенно психическими реакциями и психогениями, изменением социального статуса, семейным функционированием в аспекте перераспределения ролей и обязанностей [1, 2, 3, 10, 11].

Присутствие патологического процесса в полости рта приводит к нарушению речи, приему пищи и изменению внешнего вида больного, а также обуславливает усиление психоэмоциональных реакций. Следовательно, разнообразно представленная палитра психологических реакций смещается в сторону психологических реакций тревожной направленности и представлена тревожным, обсессивно-фобическим, сенситивным, ипохондрическим, паранойяльным, неврастеническим, меланхолическим типами.

На фоне значительного роста онкологических заболеваний полости рта значительно вырос процент применения лучевой и химиотерапии, которые позволяют значительно продлить жизнь пациента. Использование лучевой терапии сопровождается развитием осложнений в виде мукозита. Причиной мукозита после лучевой терапии является повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта. Одной из функций этих клеток явля-

ется выработка защитного слоя слизистой оболочки полости рта, который состоит из гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Защитный слой предохраняет слизистую полости рта от воздействия пищи, бактерий. Вследствие поражения радиацией клетки эпителия прекращают выработку гиалуроновой кислоты, и защитный слой исчезает. Возникают микротрещины, развивается воспаление и появляются язвы в полости рта. При выраженной степени мукозита невозможно принимать пищу, и лучевую терапию приходится временно прекращать. Однако приостановка лучевой терапии оказывает очень негативное влияние на результаты лечения. Поэтому прогнозирование степени мукозита представляется своевременным и актуальным.

### Цель исследования

Целью исследования явилось: изучить тревожный психосоматический статус больных мукозитом на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (СОР), находящихся на этапе химиолучевой терапии для предотвращения ее приостановки.

### Материалы методы исследования.

Исследование психологического статуса выполнено на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова». Обследовано 89 пациентов с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака СОР (C00-C06, C10, C13, C14) по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0). Возраст пациентов колебался в диапазоне от 55 до 67 лет, из них мужчин – 69, женщин – 20. Все пациенты получали химио-лучевую

терапию на область головы и шеи.

В качестве специального метода обследования нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института. Психологическое тестирование проводилось перед началом химиолучевой терапии. Диагностировали сложившийся под влиянием болезни тип отношений к самой болезни, к ее лечению, к врачам и персоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям – самоощущению, настроению, сну, аппетиту. Опросник дает возможность диагностировать 13 паттернов. Каждый из этих типов проявляется по-разному и характеризуется своеобразным поведением.

Раскодирование осуществляли с помощью графика, где по абсциссе обозначены символы типов, а по ординате отложены баллы в пользу каждого из типов. Диагностировать можно только те типы, в отношении которых набрано количество баллов, достигшее или превышающее минимальное диагностическое число.

Полученные данные соотносили с выраженностью мукозита полости рта. По данным ВОЗ, клинические проявления мукозита в целом однообразны, к основным клиническим признакам относятся: боль и сухость во рту и выделяют четыре степени тяжести мукозита: I степень – болезненность слизистой оболочки и эритема; II степень – эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу; III степень – эритема и язвы, невозможность глотать твердую пищу; IV степень – язвы, прием любой пищи невозможен.

## Результаты исследования

При развитии онкологического заболевания в полости рта вызывает рост психоэмоциональной нагрузки, что приводит к дисбалансу в обменных процессах, системе гемостаза, усиливает гипоксию тканей, что в целом осложняет течение патологического процесса, в нашем исследовании – мукозита. Учитывая локализацию процесса, необходимо отметить наиболее выраженную степень психологической реакции [4, 5, 6].

Из общего числа больных у 13 человек (14,6%) выявлена сенситивная реакция, меланхолическая – в 10 (11,2%) случаях. В 8 (9%) случаях нами определен ипохондрический тип реакции. 7 больных (7,9%) продемонстрировали тревожный тип реакции. Обсессивно-фобический и неврастенический паттерны были диагностированы в 1 (1,1%) случае каждый. Паранойальная реакция была представлена 4 (4,5%) пациентами.

Полученные данные согласуются с исследованиями Джерелей А.А. (2007), о том, что наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с психологической реакцией тревожной направленности, средней интенсивности – с анозогнозической и минимальной с – гармоничной [7, 8, 9].

Полученные значения показателей у пациентов

с вышеупомянутыми реакциями не имели между собой существенных различий и соответствовали выраженным. Поэтому такие пациенты были объединены в одну группу. Больные с мукозитом полости рта тревожной направленности на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14) по МКБ-10) II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи от общего числа обследованных составляют 44 человека (49,4%) и занимают первую позицию по распространенности.

Среди пациентов этой группы 44 (49,4%) больных нами был диагностирован мукозит III степени в 75% случаях, что соответствует 33 больным. Больные жаловались на боль умеренной интенсивности, сухость во рту, невозможностью глотать твердую пищу, клинически мукозит проявлялся эритемой и язвами. Мукозит IV степени был диагностирован у 11 (25%) больных. Больные жаловались на выраженную боль, сухость во рту, что послужило причиной отказа от приема пищи. Средний возраст пациентов этой группы составил 64,5 лет.

Таким образом, больные с мукозитом полости рта тревожной направленности на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14) по МКБ-10) II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0), на этапе химио-лучевой терапии от общего числа обследованных составляют 44 человека (49,4%) и являются наиболее часто встречаемыми. Среди пациентов этой группы больных мукозит III степени диагностирован в 75%, а IV степени – в 25% случаях.

## Литература

1. Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении: методические рекомендации / А. П. Вассерман, А. Я. Вукс, Б.В. Повлев [и др.]. – Санкт-Петербург: Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 1998. – 18 с.
2. Аурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания / Р. А. Аурия. – Москва, 1977. – 111 с.
3. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику / В. В. Николаева. – Москва: Изд-во МГУ, 1987. – 168 с.
4. Ковалев В. В. Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней // *Личность и ее нарушения при соматической болезни*. – Москва: Медицина, 1972. – С.102-114.
5. Favero L. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis / L. Favero, P. Brollo, E. Bressan // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2002. – Vol.122, №1. – P.84-94.
6. Эффективность психологической реабилитации хирургических стоматологических больных / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С. М. Горобец // *Таврический Журнал Психиатрии*. – 2018. – Т. 23, № 2 (83). – С.35-40.
7. Профилактика пред-, интра- и послеоперационных осложнений у больных с хирургической патологией в челюстно-лицевой области / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2016. – № 3 (30). – С.20-25.
8. Методы диагностики психологических реакций у больных хирургического профиля / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2017. – № 3(34). – С. 47-52.
9. Психодиагностика в хирургической стоматологии / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2019. – № 4. – С. 38-42.
10. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. Могилевского / Ф. Александр. – Москва: ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.
11. Марксфорс Р. Психосоматика в стоматологии. – Москва, 2008. – 111 с.

# Особенности течения мукозита полости рта у больных с гармоничной психологической реакцией на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта

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

## Features of the course of oral mucositis in patients with a harmonic psychological response against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

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

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

**Ключевые слова:** психодиагностика, мукозит, профилактика

### Резюме.

Особенности течения мукозита полости рта у больных с гармоничной психологической реакцией на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта.

*А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец*

Развитие патологического процесса в полости рта приводит к значительным функциональным нарушениям во всей зубочелюстной системе и, тем самым, обуславливает усиление психоэмоциональных реакций. Психоэмоциональная нагрузка, при развитии онкологического заболевания в полости рта приводит к дисбалансу в обменных процессах, системе гемостаза, усиливает гипоксию тканей, что в целом осложняет течение мукозита.

Структура психосоматических реакций у больных с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака слизистой полости рта II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи, весьма разнообразна. Однако обращает на себя внимание

**Горобец Светлана Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: romanenko-inessa@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

крайне низкая частота встречаемости гармоничной реакции – 10,1%. Данная ситуация объясняет низкий процент не приостановки химио-лучевой терапии, поскольку среди пациентов этой группы больных мукозит II степени диагностирован в 33%, а III степени – в 67% случаев и статус таких больных не требует коррекции и отмены химио-лучевой терапии. Поэтому прогнозирование степени мукозита по типу психологической реакции представляется своевременным и актуальным и дает возможность дифференцированного подхода к лечению и профилактике мукозита.

Ключевые слова: психодиагностика, мукозит, профилактика

### Abstract

#### Features of the course of oral mucositis in patients with a harmonic psychological response against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

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

The development of the pathological process in the oral cavity leads to significant functional disorders in the entire dental system and, thereby, causes an increase of psychoemotional reactions. Psychoemotional load, with the development of cancer in the oral cavity, leads to an imbalance in metabolic processes, the hemostasis system, increases tissue hypoxia, which generally complicates the course of mucositis.

The structure of psychosomatic reactions in patients with oral mucositis on the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa of stage II and III (T2-3, N0-1, M0), who received chemo-radiation therapy on the head and neck area is very diverse. However, attention is drawn to the extremely low frequency of occurrence of a harmonious reaction – 10,1%. This situation explains the low percentage of non-suspension of chemoradiotherapy. Since, among the patients of this group of patients, grade II mucositis was diagnosed in 33%, and grade III – in 67% of cases, and the status of such patients does not require correction and cancellation of chemo-radiation therapy.

Therefore, predicting the degree of mucositis by the type of psychological reaction seems timely and relevant and makes it possible to take a differentiated approach to the treatment and prevention of mucositis.

Keywords: psychodiagnostics, mucositis, prevention

**З**начительный рост онкологических заболеваний полости рта, обуславливает и рост применения лучевой и химиотерапии, которые позволяют значительно продлить жизнь пациента. Использование лучевой терапии сопровождается развитием осложнений в виде мукозита. Причиной мукозита после лучевой терапии является повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта, что резко снижает его защитную функцию. Следовательно, возникают микротрещины, развивается воспаление и появляются язвы в полости рта. При выраженной степени мукозита невозможно принимать пищу и лучевую терапию приходится временно прекращать. Однако приостановка лучевой терапии оказывает очень негативное влияние на результаты лечения. Поэтому прогнозирование степени мукозита представляется своевременным и актуальным.

Развитие патологического процесса в полости рта приводит к значительным функциональным нарушениям во всей зубочелюстной системе и, тем самым, обуславливает усиление психоэмоциональных реакций, которые весьма разнообразны. Однако, в структуре психосоматических реакций имеет место быть – гармоничная реакция [1, 2, 3, 10, 11].

#### Цель исследования

Целью исследования явилось: изучить гармоничный психосоматический статус больных мукозитом

на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (СОР), находящихся на этапе химио-лучевой терапии.

#### Материалы методы исследования.

Исследование психологического статуса выполнено на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова». Обследовано 89 пациентов с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14 по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 55 до 67 лет, из них мужчин – 69, женщин – 20. Все пациенты получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи.

В качестве специального метода обследования нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института. Психологическое тестирование проводилось перед началом химиолучевой терапии. Диагностировали сложившийся под влиянием болезни тип отношений к самой болезни, к ее лечению, к врачам и персоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям – самочувствию настроению, сну, аппетиту. Опросник дает возможность диагностировать 13 паттернов. Каждый из этих типов проявляется по-разному и характеризуется своеобразным поведением.

Полученные данные соотносили с выраженностью мукозита полости рта. По данным ВОЗ, клинические проявления мукозита в целом однообразны, к основным клиническим признакам относятся: боль и сухость во рту и выделяют четыре степени тяжести мукозита: I степень – болезненность слизистой оболочки и эритема; II степень – эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу; III степень – эритема и язвы, невозможность глотать твердую пищу; IV степень – язвы, прием любой пищи невозможен.

## Результаты исследования

Психоэмоциональная нагрузка, при развитии онкологического заболевания в полости рта приводит к дисбалансу в обменных процессах, системе гемостаза, усиливает гипоксию тканей, что в целом осложняет течение мукозита. Учитывая локализацию процесса, необходимо отметить наиболее выраженную степень психологической реакции [4, 5, 6].

Из общего числа больных только у 9 человек (10,1%) выявлена гармоничная реакция.

Полученные данные согласуются с исследованиями Джерелей А.А. (2011), о том, что частота встречаемости гармоничной психологической реакции очень невысока [7, 8, 9].

Больные с мукозитом полости рта гармоничной направленности на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14) по МКБ-10) II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи от общего числа обследованных составляют 9 больных (10,1%) и занимают третью позицию по распространенности.

Пациенты с гармоничной реакцией продемонстрировали воспалительную реакцию средней степени выраженности, которая была адекватна объему повреждения. В 33% случаев наблюдалась II степень мукозита (эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу). В 67% больные жаловались на боль умеренной интенсивности, сухость во рту, невозможностью глотать твердую пищу, клинически мукозит проявлялся эритемой и язвами, что соответствовало III степени мукозита.

Таким образом, больные с мукозитом полости рта гармоничной направленности на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14) по МКБ-10) II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0), на этапе химио-лучевой терапии от общего числа обследованных составляют всего 9 человека (10,1%) и являются наименее встречаемыми. Среди пациентов этой группы больных мукозит II степени диагностирован в 33%, а III степени – в 67% случаях. Статус таких больных не требует коррекции и отмены химио-лучевой терапии.

## Литература

1. Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении: методические рекомендации / А. П. Васерман, А. Я. Вукс, Б.В. Повлев [и др.]. – Санкт-Петербург: Психоневрологический инсти-

тут им. В. М. Бехтерева, 1998. – 18 с.

2. Аурия Р.А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания / Р.А. Аурия. – Москва, 1977. – 111 с.

3. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику / В. В. Николаева. – Москва: Изд-во МГУ, 1987. – 168 с.

4. Ковалев В. В. Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней // Личность и ее нарушения при соматической болезни. – Москва: Медицина, 1972. – С.102-114.

5. Favero L. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis / L. Favero, P. Brollo, E. Bressan // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. – 2002. – Vol.122, №1. – P.84-94.

6. Эффективность психологической реабилитации хирургических стоматологических больных / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С. М. Горобец // Таврический Журнал Психиатрии. – 2018. – Т. 23, № 2 (83). – С.35-40.

7. Стандартизованная оценка гармоничного психосоматического состояния у больных с хирургической патологией челюстно-лицевой области. / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко. // Вісник стоматології. 2011. №2. С.49-58

8. Методы диагностики психологических реакций у больных хирургического профиля / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С.М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 3 (34). – С. 47-52.

9. Психодиагностика в хирургической стоматологии / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков, С.М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 4. – С. 38-42.

10. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. С. Могилевского / Ф. Александр. – Москва: ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.

11. Маркскорс Р. Психосоматика в стоматологии. – Москва, 2008. – 111 с.

# Острая эмпиема плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

М.М. Гришин, В.А. Черноротов, Ю.А. Зайцев, М.Н. Гришин

## Acute empyema of the pleural cavity in patients with coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2

M.M. Grishin, V.A. Chernorotov, Yu.A. Zaitsev, M.N. Grishin

Обособленное структурное подразделение «Белогорская туберкулезная больница», ГБУЗ РК «КРКЦФип», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Г. Симферополь

**Ключевые слова:** эмпиема плевральной полости, коронавирусная пневмония, SARS-CoV-2, дренирование, плеврэктомия

### Резюме

#### Острая эмпиема плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

М.М. Гришин, В.А. Черноротов, Ю.А. Зайцев, М.Н. Гришин

Под наблюдением находилось 19 больных, страдающих коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, осложненной острой эмпиемой плевральной полости с бронхоплевральной фистулой. При анализе причин развития эмпиемы выявить какие-либо конкретные клинические факторы развития острой эмпиемы у больных, страдающих коронавирусной пневмонией, не удалось. Однако обращает на себя внимание наличие у подавляющего большинства пациентов хронических сопутствующих заболеваний в различных сочетаниях. Предвестником развития острой эмпиемы является, по данным компьютерной томограммы органов грудной клетки, наличие признаков бактериальной пневмонии на стороне формирования эмпиемы. В период лечения коронавирусной пневмонии в специализированном стационаре следует акцентировать внимание на нарастание легочного и интоксикационного синдромов, которые являются начальным этапом развития острой эмпиемы с бронхоплевральной фистулой. При патологической перфорации легочной ткани и коллабироваии легкого у этой группы пациентов быстро развивается острая эмпиема плевральной полости. Лечение острой эмпиемы должно осуществляться в легочно-хирургическом стационаре с применением дренирования полости эмпиемы и активной аспирацией ее содержимого. В случае

**Гришин Михаил Михайлович** – заведующий обособленным структурным подразделением «Белогорская туберкулезная больница» ГБУЗ РК «КРКЦФип». Контактная информация: 297643, Белогорский район, с.Криничное, ул. Ласточкино гнездо 2, e-mail: Grishin-mm@mail.ru

**Черноротов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского», Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», e-mail: chernorotov.csmu@mail.ru

**Зайцев Юрий Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии факультета подготовки высших медицинских кадров и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», e-mail: yuga.zaitsev.181949@mail.ru

**Гришин Михаил Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии факультета подготовки высших медицинских кадров и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. e-mail: grishin.@kgmu.tumblr.ru

неэффективности дренирования возможно применение операции – плеврэктоми.

Ключевые слова: эмпиема плевральной полости, коронавирусная пневмония, SARS-CoV-2, дренирование, плеврэктоми

## Abstract

### Acute empyema of the pleural cavity in patients with coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2

*M.M. Grishin, V.A. Chernorotov, Yu.A. Zaitsev, M.N. Grishin*

19 patients suffering from coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2, complicated by acute empyema of the pleural cavity with bronchopleural fistula were under observation. When analyzing the causes of empyema development, the vast majority of patients had chronic concomitant diseases in various combinations. Harbingers of the development of acute empyema are an increase in pulmonary and intoxication syndromes, as well as, according to computed tomography, the presence of signs of bacterial pneumonia on the side of empyema formation. During the treatment of coronavirus pneumonia in specialized hospital we should focus on an increase in pulmonary and intoxication syndromes, which are the initial stage of development of acute empyema with bronchopleural fistula. Acute pleural empyema rapidly develops with pathological perforation of the lung tissue and collapse of the lung in this group of patients. Acute empyema should be treated in the pulmonary surgical hospital with the use of drainage of the empyema cavity and active aspiration of its contents. In case of inefficiency drainage, it is possible to use an operation – pleurectomy.

Keywords: empyema of the pleural cavity, coronavirus pneumonia, SARS-CoV-2, drainage, pleurectomy

**В** 2020 году мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название – COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов назвал возбудителя инфекции – SARS-CoV-2 [1-4]. Наиболее распространенным клиническим проявлением этого нового заболевания является пневмония [5- 7]. В настоящее время установлено, что данная пневмония отличается от бактериальных и вирусных рядом определенных особенностей. Она чаще всего распространяется на оба легких, характеризуется значительным объемом поражения ткани легкого, выраженной дыхательной недостаточностью, а также осложнениями, которые подчас могут нести смертельную опасность для пациентов [8, 9].

Одним из осложнений является «газовый синдром». Он включает спонтанный пневмоторакс (СП), пиопневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард и подкожную эмфизему [10-15].

При исследовании факторов возникновения «газовых» осложнений выделены наиболее вероятные причины их развития. К ним относятся тяжелое течение коронавирусной инфекции, обширная площадь поражения легочной паренхимы, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, образование булл, чрезмерная физическая активность с повышением внутригрудного давления, пожилой возраст [13, 16-19]. Также СП и пневмомедиастинум представляют собой характерные осложнения в период проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в виде баротравмы, которая наиболее часто развивается у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких, в том числе хронической обструк-

тивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой, интерстициальными заболеваниями легких, острым респираторным дистресс-синдромом [20]. Имеются данные касательно прямого цитотоксического действия на альвеолярную мембрану вследствие поражения пневмоцитов I и II типа, что может быть одним из механизмов разрыва альвеол и возникновения спонтанного пневмомедиастинума [19]. Особенностью развития СП является и то, что он может наблюдаться у больных без указанных факторов риска и возникает в значительные сроки после серологической элиминации вируса, нередко уже на амбулаторном этапе восстановительного лечения [17, 21]. Одним из тяжелых плевральных осложнений является пиопневмоторакс с развитием эмпиемы плевральной полости и формированием бронхоплевральной фистулы. Это состояние требует интенсивной терапии с применением хирургического вмешательства [22].

## Цель исследования

Изучить предрасполагающие факторы развития и формирования острой эмпиемы плевральной полости как осложнения коронавирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Провести анализ эффективности применяемых способов лечения.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 19 больных коронавирусной пневмонией, осложненной острой эмпиемой плевральной полости с бронхоплевральной фистулой. Пациенты проходили лечение в Легочно-хирургическом отделении №1 Государственного

бюджетного учреждения Республики Крым «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» (ЛХО) в 2021 году.

Из наблюдаемых 84,2% составляли мужчины (16 человек) и 15,8% – женщины (3 человека), из них – 10 (52,6%) больных – в возрасте от 30 до 60 лет, 9 (47,4%) были старше 60 лет. Обращает внимание, что в возрасте от 30 до 39 лет находилось 5 (26,3%) пациентов, то есть четвертая часть.

У 17 пациентов диагностировались сопутствующие заболевания. К ним относились сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, атеросклероз сосудов нижних конечностей, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ревматоидный артрит, почечная недостаточность, туберкулез легких, СПИД, гепатит С, железодефицитная пневмония, болезнь Альцгеймера и др. Чаще всего у больных диагностировалось несколько сопутствующих заболеваний одновременно.

Перед поступлением в ЛХО все пациенты лечились в специализированных инфекционных и пульмонологических стационарах. При анализе клинического течения пневмонии в остром периоде заболевания отмечается, что интоксикационный синдром в виде повышенной температуры тела отмечался у 13 (68,4%) пациентов, у 6 (31,6%) температурной реакции не наблюдалось. Легочный синдром в виде сухого и влажного кашля диагностировался у 6 (31,6%) больных, одышка при нагрузке у 11 (57,9%) пациентов, в покое – у 2 (10,5%) человек. При анализе показателей крови у всех пациентов определялся лейкоцитоз, у 7 (36,8%) из них он достигал высоких цифр. Ускорение СОЭ диагностировалось у всех наблюдаемых. При определении биохимических данных у 7 (36,8%) пациентов была зарегистрирована гипергликемия. Таким образом, у большинства наблюдаемых преобладал легочный синдром с превалированием одышки, интоксикационный синдром был особо не выражен.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), двустороннее поражение легких диагностировали у 16 (84,2%) больных, у 1 (5,3%) пациента процесс был правосторонним, у 2-х (10,5%) – левосторонним. Объем поражения ткани легкого составлял у 2-х (10,5%) больных менее 20%, у 8 – (42,1%) от 20 до 50%, у 8 – (42,1%) от 50 до 70%, у 1 (5,3%) пациента – более 70%, то есть патологические изменения легочной ткани у подавляющего большинства пациентов были менее 70%. У 14 (73,7%) пациентов на стороне развития эмпиемы выявлены изменения паренхимы легкого, характерные для присоединившейся бактериальной пневмонии.

В специализированных отделениях больным был проведен курс терапии, регламентируемый Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ, различных версий [7]. Все пациенты получали противовирусную, антиагрегантную, гормональную терапию корти-

костероидами, антибиотикотерапию. Применялись фторхинолоны, цефалоспорины, 5 (26,3%) пациентов получали карбапенемы и 3 (15,8%) – ванкомицин. Как правило, было проведено 1-2 курса антибиотикотерапии. Оксигенотерапия осуществлялась 3-м (15,8%) пациентам, один больной находился на ИВЛ.

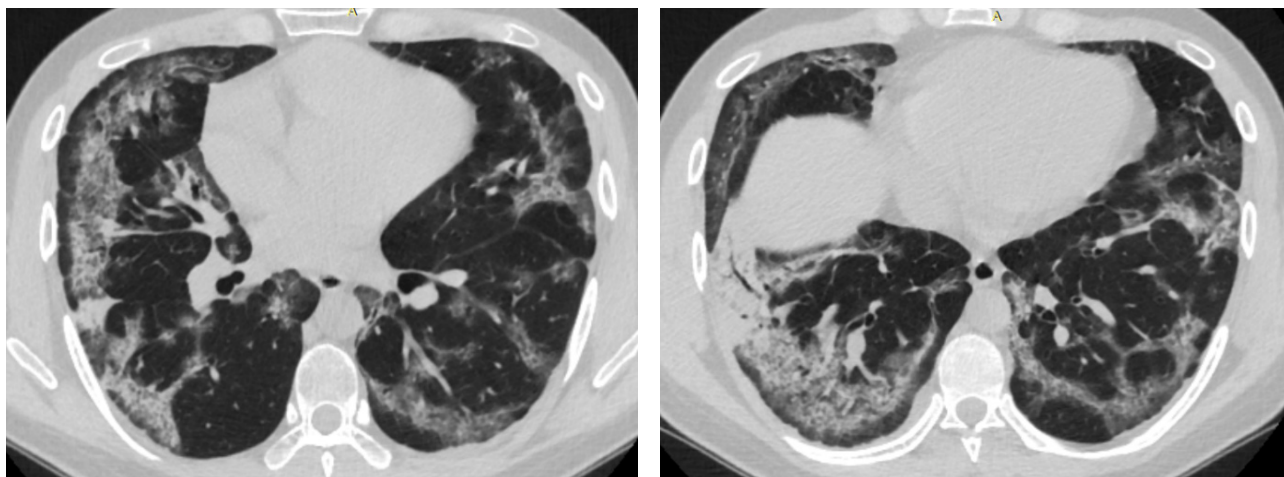
При поступлении в ЛХО клинически интоксикационный синдром в виде повышенной и гектической температуры диагностировался у 12 (63,2%) больных, легочный синдром в виде сухого и влажного кашля отмечался у 14 (73,7%), одышка при нагрузке – у 6 (31,6%), в покое – у 7 (36,8%), дискомфорт и боль в грудной клетке отмечали 10 (52,6%) наблюдаемых. При анализе показателей крови у 5 (26,3%) диагностировалось снижение показателей гемоглобина, у 15 (78,9%) отмечался лейкоцитоз. Таким образом, развитие острой эмпиемы у большинства наблюдаемых сопровождалось выраженными легочным и интоксикационным синдромами.

По данным КТ ОГК, правосторонняя локализация полости эмпиемы отмечалась у 9 (47,4%) больных, левосторонняя – у 9 (47,4%), двусторонняя – у 1 (5,2%). У всех наблюдаемых в полости определялся уровень жидкости и газ. Во время первичной аспирации плеврального содержимого у 3 (15,8%) пациентов был получен серозный экссудат, у 3-х (15,8%) – серозно-гнойный, у 11 (57,9%) гнойный, у 2-х (10,5%) – гнойно-геморрагический. У одного больного процесс осложнился образованием подкожной эмфиземы.

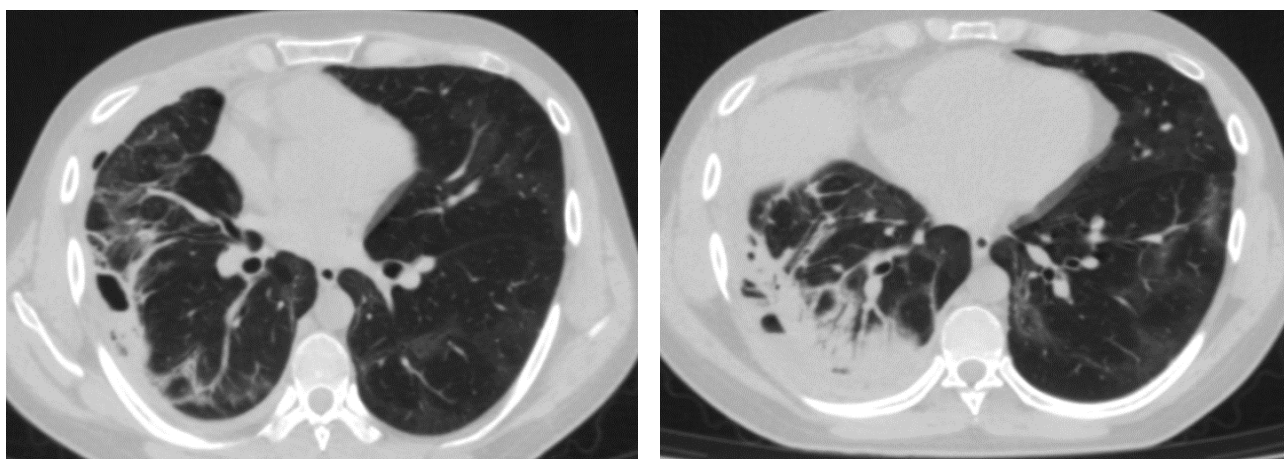
Схема лечения в ЛХО включала терапию кортикостероидами, которая была проведена 6 (31,6%) больным, антиагрегантную и антикоагулянтную получали 5 (26,3%) пациентов. Осуществлялась инфузионная терапия с в/в введением белковых, детоксикационных, противомикробных препаратов, 3 (15,8%) пациентам переливалась эритроцитарная масса. Антибиотикотерапия включала применение фторхинолонов, макролидов, цефалоспоринов, карбапенемов.

Всем больным было проведено дренирование полости эмпиемы силиконовыми дренажами с активной аспирацией содержимого. Полость эмпиемы промывалась антисептиками и антибиотиками, согласно чувствительности патогенной микрофлоры. 2-м (10,5%) наблюдаемым, в связи с длительным коллабированием легкого, произведена операция – плеврэктомию. Послеоперационный период у этих пациентов протекал без осложнений, легкое с оперированной стороны полноценно расправилось и заполнило плевральную полость.

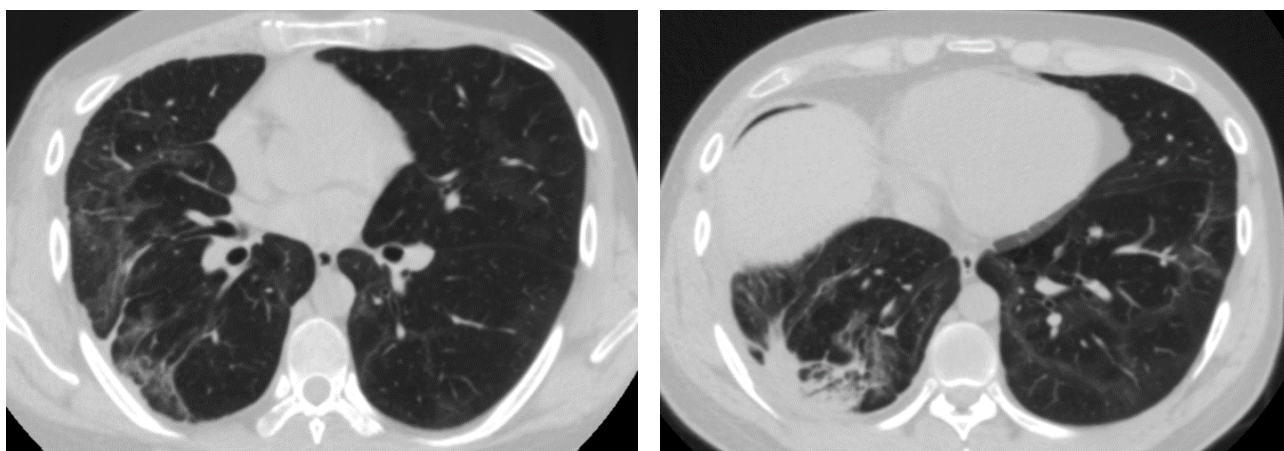
В результате проведенного лечения у 18 (94,7%) больных полость эмпиемы облитерировалась. Один наблюдаемый при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности умер. Выписаны с выздоровлением 18 (94,7%) наблюдаемых. Средняя продолжительность госпитализации в ЛХО составила 32,6 койко-дня.



**Рис. 1.** Пневматизация легочной паренхимы диффузно снижена за счет ретикулярных изменений и участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». В S8, S9 справа определяется зона консолидации, на фоне которой видны просветы субсегментарных бронхов (симптом «воздушной бронхографии»), что характерно для бактериальной пневмонии. Заключение. КТ-картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, осложненной бактериальной пневмонией справа.



**Рис. 2.** В левом легком, преимущественно в кортикальных отделах, определяются умеренно выраженные поствоспалительные изменения. В S7, S8, S9 правого легкого на фоне воспалительной инфильтрации между листками утолщенной до 7 мм паракостальной плевры определяется скопление жидкости толщиной слоя до 31 мм с включением газа. КТ-картина бактериальной пневмонии, осложненной эмпиемой плевры.



**Рис 3.** В задне-базальных отделах нижней доли правого легкого определяется участок консолидации с тракционно расширенными субсегментарными бронхами. В передне-базальных сегментах диагностируются участки ретикулярных изменений и линейной консолидации, что в комплексе соответствует разрешению процесса и формированию фиброзных изменений. Паракостальная плевра утолщена до 9 мм. Остаточная плевральная полость облитерирована. КТ-картина остаточных явлений после перенесенной нижнедолевой бактериальной пневмонии. Положительная динамика.

## Клиническое наблюдение

Больной И., 31 года находился на лечении в инфекционном отделении районной больницы по поводу двусторонней полисегментарной интерстициальной коронавирусной пневмонии (тест ПЦР РНК Covid-19 положительный). Данные КТ ОГК представлены на рис. 1.

В отделении проводился курс противовирусной, антиагрегантной, гормональной терапии, а также антибиотикотерапии препаратами цефалоспоринового ряда. На 10 сутки лечения самочувствие пациента резко ухудшилось, появились жалобы на боль в правой половине грудной клетки, одышку в покое. При рентгенографии ОГК диагностирован правосторонний пневмоторакс с полным коллабированием легкого. Больной переведен в хирургическое отделение (ХО), где произведена операция – торакоцентез с дренированием правой плевральной полости по Бюллау. В ХО проводилась комплексная терапия, однако правое легкое полностью не расправлялось. Через 15 суток, в связи с недостаточной эффективностью лечения, больному был переведен в ЛХО. В отделении больному повторно было проведено дренирование плевральной полости с активной аспирацией содержимого. По дренажу выделялся воздух и экссудат гнойно-серозного характера до 200 мл в сутки. Пациенту продолжен курс комплексной терапии, включая промывание плевральной полости через дренаж и введение антисептиков и антибиотиков согласно антибиотикограммы. Несмотря на проводимое лечение, по дренажу продолжал выделяться воздух. Обтурации бронхоплевральной фистулы и облитерации плевральной полости не происходило. Данные КТ ОГК представлены рис. 2.

На основании клинической картины и данных КТ ОГК был выставлен диагноз: неспецифическая эмпиема правой плевральной полости, осложненной брохо-плевральной фистулой. Учитывая тот факт, что активной аспирацией расправить легкое не удалось, больному была произведена операция – торакотомия справа с ревизией плевральной полости, плеврэктомию и декорткация легкого, ушивание бронхоплевральной фистулы. Во время операции при ревизии плевральной полости отмечался выраженный спаечный процесс, висцеральная плевро утолщена до 4 мм. С техническими трудностями был выделен и удален плевральный мешок с ригидной стенкой и гнойным содержимым. Фистула была ушита П-образным швом.

Гистологическое заключение. Фрагменты фиброзированной плевро с очаговыми некрозами, полями разрастания грануляционной ткани и диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией.

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. Через 14 суток после операции пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение и реабилитацию.

После выписки из ЛХО больной наблюдался в поликлинике по месту жительства. Самочувствие

наблюдаемого значительно улучшилось, толерантность к физической нагрузке возросла, одышка в покое не беспокоит. Через 32 суток пациенту после выписки из ЛХО проведена КТ ОГК. Данные КТ представлены Рис. 3.

При анализе данного клинического примера обращает на себя внимание неоправданно длительное лечение пациента со СП в хирургическом отделении районной больницы, что повлекло за собой развитие осложнения в виде быстрого инфицирования и нагноения плевральной полости с формированием утолщенной ригидной плевро, то есть хронизации процесса. Это обстоятельство указывает на необходимость ранней госпитализации и лечения пациентов с данной патологией в условиях специализированного легочно-хирургического центра.

## Заключение

На основании проведенного исследования выявить какие-либо конкретные клинические факторы развития острой эмпиемы у больных, страдающих коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, не удалось. Однако следует обратить внимание на наличие у подавляющего большинства пациентов хронических сопутствующих заболеваний в различных сочетаниях. Предвестником развития острой эмпиемы является, по данным КТ ОГК, наличие признаков бактериальной пневмонии на стороне формирования эмпиемы. В период лечения коронавирусной пневмонии необходимо акцентировать внимание на нарастание легочного и интоксикационного синдромов, которые являются начальным этапом развития острой эмпиемы с бронхоплевральной фистулой.

При патологической перфорации легочной ткани и коллабировании легкого у этой группы пациентов быстро развивается острая эмпиема плевральной полости.

Лечение острой эмпиемы должно осуществляться в легочно-хирургическом стационаре с применением дренирования полости эмпиемы и активной аспирацией ее содержимого. В случае неэффективности дренирования возможно применение операции – плеврэктомию.

## Литература

1. Колосов В. П., Манаков А. Г., Полянская Е. В. и др. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного Федерального округа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; 81:9.
2. Баксиян Г. А., Степанянц Н. Г., Аксененко А. В. и др. Клинический опыт успешного хирургического лечения осложненной гигантской буллы нижней доли левого легкого, ассоциированной с COVID-19 пневмонией. *Медицина в Кузбассе*. 2021;1: 65-70.
3. Иванова Г. Е., Шмонин А. А., Мальцева М. Н. и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020; 2(2): 98-117.
4. Капитанова Е. В., Шахтинейдер Е. В., Кручинина М. В. и др. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(1):148.
5. *Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции*

- (COVID-19) Версия 14 (27.12.2021): временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 14 Москва, 2021: 232.
6. Михеев А. В., Афтаева Е. В., Казакова С. С. и др. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(3): 18-22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-18-22>
  7. Сушко А. А., Прокочик Н. И., Крона Ю. С. Возможности диагностики и хирургического лечения осложнений вирусного поражения легких при COVID-19. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(1):112-118. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-112-118>
  8. Яфренцева С. В., Нуднов Н. В., Гасьямов Э. Г. и др. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(3):183-195
  9. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. *Medscape Medical News*. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. 2020 Jan 30; Accessed: March 25, 2020.
  10. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Prevention & Treatment. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>. 2020; January 26; Accessed: January 27, 2020.
  11. Merve Şatır Türk, Irmak Akarsu, İsmail Tombul et al. The analysis of pleural complications of COVID-19 pneumonia. *Turk J Med Sci*. 2021; 51:2822-2826
  12. Ramzy A., McNeil D. G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads. *The New York Times*. Available at <https://nyti.ms/2RER70M>. 2020 Jan 30; Accessed: March 25, 2020.
  13. Takahito Nakano, Masahiro Kawada, Kensuke Minami et al. Successful endobronchial occlusion in empyema with broncho-pleural fistula secondary to COVID-19 pneumonia. *Respirology Case Reports*. 2021; 9(7): e00785doi: 10.1002/rccr.2.785
  14. Luo L., Luo Z., Jia Y. et al. CT differential diagnosis of COVID-19 and non-COVID-19 in symptomatic suspects: a practical scoring method. *BMC Pulm. Med*. 2020; 20(1):129.
  15. Rousan L. A., Elobeid E., Karrar M. et al. Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm. Med*. 2020; 20(1):245.
  16. Quincho-Lopez A., Quincho-Lopez D. L., Hurtado-Medina F.D. Case report: pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 pneumonia-literature review. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3): 1170-6.
  17. Lemmers D. H., Hilal M. A., Bna C. et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? *ERJ Open Res*. 2020; 6(4): 00385-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.003852020>.
  18. Kolani S., Houari N., Haloua M. et al. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. *IDCases*. 2020;21:e00806. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00806>.
  19. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J*. 2020; 56(5):2002697.
  20. Capleton P., Ricketts W., Lau K. et al. Pneumothorax and pneumatocele formation in a patient with COVID-19: a case report. *SN Compr. Clin. Med*. 2021; 3:269-272.
  21. Khurram R., Johnson F.T.F., Naran R. et al. Spontaneous tension pneumothorax and acute pulmonary emboli in a patient with COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(8): e237475.
  22. McGuinness G., Zhan C., Rosenberg N. et al. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. *Radiology*. 2020; 297(2): 252-62. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202352>.

# Митохондриальная нейропротекция при болезни Альцгеймера, опосредованная применением глицитеина, в эксперименте

Д.И. Поздняков

## Mitochondrial neuroprotection in Alzheimer's disease, mediated by the glycitein administration, in an experiment

D.I. Pozdnyakov

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, митохондриальная дисфункция, изофлавоны, глицитеин

### Резюме

Митохондриальная нейропротекция при болезни Альцгеймера, опосредованная применением глицитеина, в эксперименте

*Д.И. Поздняков*

Увеличение заболеваемости и тяжести течения болезни Альцгеймера определяют необходимость поиска новых путей лечения данной патологии, среди которых особо выделяют нейропротекторную терапию. Потенциально эффективным нейропротекторным средством может являться изофлавоноид – глицитеин.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на годовалых крысах-самцах линии Wistar, которым моделировали спорадическую форму болезни Альцгеймера путем инъекции фрагментов  $\beta$ -амилоида (1-42) в СА1 часть гиппокампа. Глицитеин и препарат сравнения этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили перорально на протяжении 60 дней с момента моделирования патологии. По истечении указанного времени у крыс производили забор гиппокампа, в ткани которого определяли активность ферментов: сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтазы и аконитазы. Также оценивали изменение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

**Результаты.** Было установлено, что пероральное курсовое введение глицитеина в дозе 100 мг/кг повышало активность ферментов сукцинатдегидрогеназы, аконитазы и цитратсинтазы в ткани гиппокампа на 118,2%, 39,4% и 73,3% ( $p < 0,05$ ) относительно нелеченых животных. Также при применении глицитеина в указанной дозе наблюдалось уменьшение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора – на 28,2% ( $p < 0,05$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  – на 26,5% ( $p < 0,05$ ). При этом по уровню эффективности глицитеин в дозе 100 мг/кг был сопоставим с референс-препаратом. Также необходимо подчеркнуть, что введение низких (25 мг/кг и 50 мг/кг) и высоких (200 мг/кг) доз глицитеина не вызывало повышения терапевтических преимуществ по сравнению с вариантом дозирования 100 мг/кг.

**Выводы.** Курсовое применение глицитеина в дозе 100 мг/кг при экспериментальной болезни Аль-

цгеймера восстанавливает митохондриальную функцию, что подтверждается повышением активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и аконитазы. Также введение глицитеина подавляло реакции апоптоза в сопоставимой степени с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, митохондриальная дисфункция, изофлавоны, глицитеин.

## Abstract

### Mitochondrial neuroprotection in Alzheimer's disease, mediated by the glycitein administration, in an experiment

D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the «Volgograd State Medical University» Kalinin Ave., 11. Pyatigorsk.

#### Abstract

The increase in the incidence and severity of Alzheimer's disease determine the need to find new ways to treat this pathology, among which neuroprotective therapy is particularly distinguished. Isoflavone – glycitein can be a potentially effective neuroprotective agent.

Materials and methods. The study was performed on one-year-old male rats of the Wistar line, which were modeled sporadic form of Alzheimer's disease by injection of  $\beta$ -amyloid fragments (1-42) into the CA1 part of the hippocampus. Glycitein and the reference medication ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered orally for 60 days from the moment of pathology modeling. After the specified time, the hippocampus was sampled, in the tissue of which the activity of enzymes succinate dehydrogenase, citrate synthase and aconitase was determined. Changes in the concentration of apoptosis-inducing factor and tumor necrosis factor –  $\alpha$  were also evaluated.

Results. It was found that course oral administration of glycitein at a dose of 100 mg/kg increased the activity of succinate dehydrogenase, aconitase and citrate synthase enzymes in hippocampal tissue by 118.2%, 39.4% and 73.3% ( $p < 0.05$ ) relative to untreated animals. Also, when using glycitein at this dose, there was a decrease in the concentration of apoptosis-inducing factor – by 28.2% ( $p < 0.05$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  – by 26.5% ( $p < 0.05$ ). At the same time, glycitein at a dose of 100 mg/kg was comparable to the reference drug in terms of effectiveness. It should also be noted that the administration of low (25 mg/kg and 50 mg/kg) and high (200 mg/kg) doses of glycitein did not cause an increase in therapeutic benefits compared to the 100 mg/kg dose.

Conclusions. The course administration of glycitein at a dose of 100 mg/kg in experimental Alzheimer's disease restores mitochondrial function, which is confirmed by increased activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase and aconitase. Also, the administration of glycitein suppressed apoptosis reactions to a comparable extent with ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Key words: Alzheimer's disease, mitochondrial dysfunction, isoflavones, glycitein.

## Введение

Глицитеин – биоизофлавоны, который в больших количествах обнаруживается в сое (*Glycine max*) и других представителях семейства *Fabaceae* (бобовые). В растениях глицитеин является вторичным метаболитом, выполняющим функцию фитоалексина и обеспечивающий защиту от чужеродных бактерий, грибков, а также предотвращающий рост злокачественных новообразований [1]. С момента обнаружения и выделения из растительных объектов, глицитеин стал объектом пристального изучения. Многочисленные исследования показали наличие у данного соединения гормональной активности, прежде всего, эстрогенной. Наряду с другими изофлавонами, такими как генистеин и даидзеин, глицитеин является эффективным фитоэстрогенным средством. Дальнейшее изучение фармакологической активности глицитеина развивалось именно в контексте его оценки гормональных свойств. *Winzer с соавт.* установили, что применение глицитеина за счет усиления апоптоза осте-

окластов значительно уменьшает гипоестроген-зависимую резорбцию костной ткани [2]. Также было установлено положительное влияние глицитеина на функциональную активность эндотелия сосудов при атеросклеротическом поражении артерий. Стоит отметить, что в данных условиях введение глицитеина не только снижало степень повреждения эндотелиальной выстилки, но и способствовало нормализации липидного профиля плазмы крови, что выражалось в уменьшении фракции атерогенных липопротеинов [3]. Широко изучались противораковые свойства глицитеина. *Lee с соавт.* было показано, что применение глицитеина ингибирует экспрессию матриксных металлопротеиназ 3 и 9 типов, уменьшая, тем самым, пролиферацию клеток астроглиомы человека U87MG [4]. Помимо, эстрогенной активности глицитеин, как соединение, имеющее в своем составе фенольный гидроксил и сопряженные ненасыщенные связи, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что открывает определенные перспективы в лечении

нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Также необходимо выделить установленные в исследованиях *in vitro* антиамилоидные и гидротропные свойства глицитеина, что также может вносить свой вклад в нейропротекторное действие данного соединения [5]. Как известно, болезнь Альцгеймера является заболеванием со сложным патогенетическим каскадом событий, приводящим к необратимой потере целостности нейронов. Ряд исследований демонстрирует, что одним из триггеров нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера является уменьшение внутриклеточного пула АТФ, приводящего к активации окислительного стресса и апоптоза. Данная концепция патогенеза болезни Альцгеймера отразилась в теории «митохондриального каскада», центральным механизмом которого является нарушение функциональной активности митохондрий клетки [6]. В настоящее время возможность митохондриальной нейропротекции при нейродегенеративных патологиях активно изучается. *Ying* с соавт установили, что применение КоQ10 и его производных, например, MitoQ или пластохинон восстанавливает митохондриальную функцию и, что немаловажно, способствовало уменьшению амилоидогенеза в мозговой ткани у животных [7]. Семейство пептидов SS-31 также известно своими митохондриоориентированными свойствами. Белки SS-31 связываются с кардиолипином, стабилизируют структуру митохондриальных крист и увеличивают биогенез митохондрий [8]. Таким образом, целенаправленное воздействие на изменение функциональной активности митохондрий является перспективным подходом к патогенетической терапии болезни Альцгеймера, и, учитывая мультитаргетность действия глицитеина, рационально предположить, что применение данного соединения может оказывать влияние на митохондрии клетки.

## Цель исследования

Оценить влияние глицитеина на изменение митохондриальной функции в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера.

## Материалы и методы

Болезнь Альцгеймера моделировали у крыс-самцов линии Wistar массой 300-320 грамм, возрастом 1 год. Животные были получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Во время эксперимента крысы содержались в полипропиленовых боксах по 5 особей со свободным доступом к воде и полнорационному экструдированному корму при температуре воздуха 18-22°C, относительной влажности  $60 \pm 5\%$  и естественной смене суточного цикла. Размещение, содержание и экспериментальные процедуры, проводимые с животными, соответствовали положениям Директивы ЕС 2010/63 «О защите животных, используемых

в научных целях».

Болезнь Альцгеймера моделировали у животных путем инъекции агрегатов  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) в СА 1 часть гиппокампа (передне-задняя = - 3,8 мм, медиально-латеральная = 2,0 мм, дорсально-вентральная = 2,6 мм от брегмы, согласно G. Paxinos). А $\beta$  был получен от *Sigma-Aldrich*. Для получения стабильных амилоидных агрегатов А $\beta$  растворяли на холоду (40С) в фосфатно-солевом буфере (рН =7,4) при непрерывном перемешивании в течение 36 часов. Полученную взвесь вводили анестезированным животным (хлоралгидрат, внутривентриально, 350 мг/кг), при помощи микро-дозатора в конечном объеме 2 мкл. Рану послойно ушивали и обрабатывали 10%-ным раствором повидон-йода [9]. При постановке эксперимента выделялись следующие экспериментальные группы: ложноперированные животные (ЛО) – к крысам данной группы применялись все последовательные оперативные манипуляции за исключением введения А $\beta$ ; негативный контроль (НК) – группа животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера, но без фармакологической коррекции; группа животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера, которая получала референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС, «Мексидол» ФАРМАСОФТ, Россия) вводили в дозе 100 мг/кг [10]; группы крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера, которым вводили глицитеин (*Hunan Warrant Pharmaceuticals, KHP*) в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг соответственно. Количество животных в каждой экспериментальной группе равнялось 10 особям, при этом, общее количество животных в эксперименте составило 70 крыс. ЭМГПС и глицитеин вводили перорально через атравматичный зонд в виде тонкодисперсных суспензий на протяжении 60-ти дней после введения А $\beta$ . Первое введение осуществляли после пробуждения животных. На 61-й день эксперимента крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией и извлекали головной мозг, выделяя гиппокамп, который гомогенизировали в среде, состоящей из 1 ммоль/л ЭГТА, 215 ммоль/л маннита, 75 ммоль/л сахарозы, 20 ммоль/л HEPES и 0,1% раствора бычьего сывороточного альбумина. рН среды составлял 7,2. Гомогенат разделяли на две равные аликвоты. Первую аликвоту центрифугировали при ускорении 1100g 2 минуты, полученный супернатант переносили в пробирки Эппендорф и наслаивали 10%-раствор перколла. Полученную смесь повторно центрифугировали при ускорении 18000 g в течение 10 минут. Супернатант отбрасывали, осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 минут при 10 000 g. Вторичный супернатант использовали для определения активности митохондриальных ферментов: цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и аконитазы. Вторую аликвоту гомогената центрифугировали при 10000g 10 минут. Супернатант использовали для определения концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и апоптоз-индуци-

**Табл. 1.**  
**Влияние введения глицитеина в различных вариантах дозирования и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности митохондриальных ферментов в условиях патологии Альцгеймера.**

Группа	ЛО	НК	ЭМГПС	Глицитеин, 25 мг/кг	Глицитеин, 50 мг/кг	Глицитеин, 100 мг/кг	Глицитеин, 200 мг/кг
Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка	3,1 ± 0,14	1,1 ± 0,19#	2,3 ± 0,186*	1,5 ± 0,105 Δ	2 ± 0,175*	2,4 ± 0,195*	1,4 ± 0,121* Δ
Цитратсинтаза, Ед/мг белка	3,4 ± 0,141	1,5 ± 0,574#	2,2 ± 0,117*	1,8 ± 0,238 Δ	2,1 ± 0,196*	2,6 ± 0,218*	1,6 ± 0,735* Δ
Аконитаза, Ед/мг белка	45,6 ± 4,485	23,6 ± 4,378#	36,5 ± 2,071*	24,6 ± 4,741 Δ	28,7 ± 4,319* Δ	32,9 ± 2,433*	25,9 ± 3,349* Δ

Примечание: данные представлены в виде М (среднее значение) ± SEM (стандартная ошибка среднего); ЛО – ложнооперированные животные, НК – группа негативного контроля; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат; # – достоверно относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ ; тест-Ньюмена-Кейлса); \* – достоверно относительно НК группы крыс ( $p < 0,05$ ; тест-Ньюмена-Кейлса); Δ – достоверно относительно крыс, получавших ЭМГПС ( $p < 0,05$ ; тест-Ньюмена-Кейлса).  
 Примечание: условные обозначения аналогичны таблице 1.

рующего фактора (АИФ).

Активность аконитазы определяли спектрофотометрически при 340 нм, путем регистрации НАДФН, образовавшегося в ходе сопряженной аконитаза-изоцитратдегидрогеназной реакции. Активность фермента рассчитывали по изменению оптической плотности используя коэффициент экстинкции  $0,0313 \mu\text{M}^{-1}$  [11].

Активность цитратсинтазы оценивали спектрофотометрической детекцией окрашенных продуктов реакции деградации 5,5'-ди-тиобис- (2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм [12].

Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм [13].

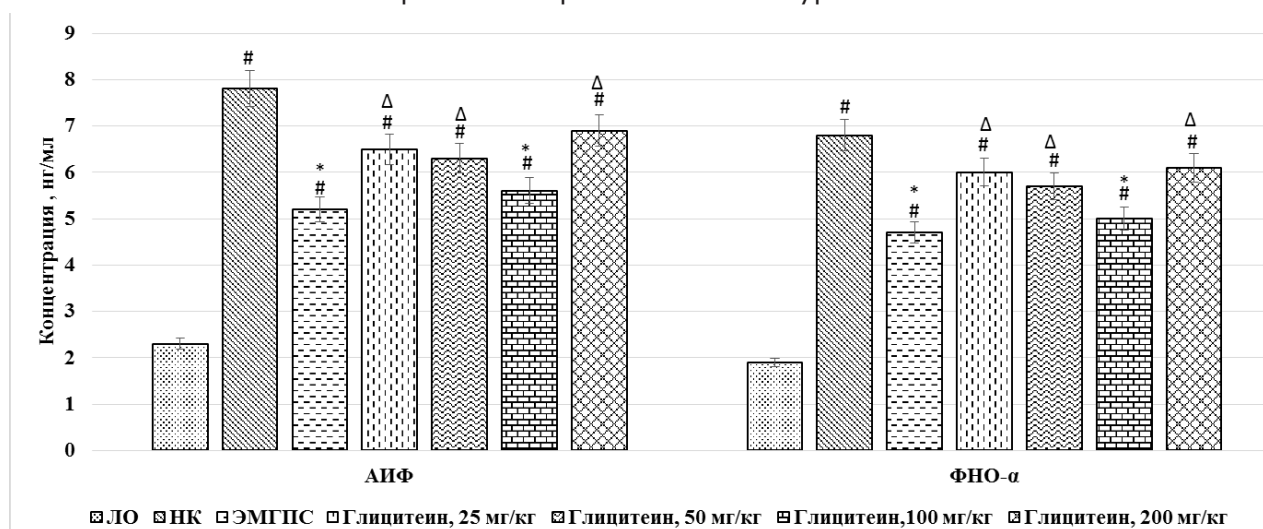
Каталитические свойства ферментов выражали в единицах действия (ЕД) с поправкой на концентрацию белка в образце. Содержание белка определяли методом Бредфорда.

Концентрацию ФНО-α и АИФ оценивали методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов реактивов производства Cloud Clone. Анализ выполнялся в соответствии с рекомендациями производителя. Аналитический сигнал регистрировали на микропланшетом ридере Infinite F50 (Tecan).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. (StatSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий определяли тестом Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена-Кейлса (при нормальном распределении данных) или пот-тестом Краскелла-Уоллиса (при распределении данных отличных от нормального) при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что у НК группы крыс отмечено снижение (относительные показатели приведены в сравнении с ЛО животными в табл.1) активности сукцинатдегидрогеназы – на 64,5% ( $p < 0,05$ ), цитратсинтазы – на 55,9% ( $p < 0,05$ ) и аконитазы – на 48,2% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные отражают тот факт, что в условиях Аβ- индуцированной болезни Альцгеймера у крыс отмечается развитие выраженной митохондриальной дисфункции. При этом понижение активности цитратсинтазы может свидетельствовать об уменьшении общего пула структурно-функционально неповрежденных митохондрий и о повреждении внутренней митохондриальной мембраны [14]. Сукцинатдегидрогеназа является частью



**Рис. 1. Влияние введения глицитеина в различных вариантах дозирования и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации АИФ и ФНО-α в условиях патологии Альцгеймера**

Примечание: условные обозначения аналогичны таблице 1.

комплекса II митохондриальной дыхательной цепи и в тоже время, является ферментом цикла Кребса, катализирующим реакцию превращения сукцината в фумарат. Дефицит сукцинатдегидрогеназы в условиях патологии Аβ свидетельствует о значительном ухудшении энергопродукции и превалировании анаэробных реакций окисления над аэробными [15]. Данный факт особенно важен, т.к. при высоких тканевых концентрациях Аβ и сопутствующим уменьшением пула АТФ, повышается способность некоторых белков к самоагрегации, примером чего может служить накопление агрегатов гиперфосфорилированного тау-белка в головном мозге в условиях патологии Альцгеймера [16]. Уменьшение активности аконитазы у крыс НК группы может являться одним из маркеров развития окислительно-стресса и активации апоптоза [17].

Дальнейший ход исследований показал, что у крыс, получавших ЭМГПС, отмечено повышение активности митохондриальных ферментов цитратсинтазы, аконитазы и сукцинатдегидрогеназы в сравнении с НК группой животных на 46,7% ( $p < 0,05$ ), 54,7% ( $p < 0,05$ ) и 109,1% ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл.1). Введение глицитеина в дозе 25 мг/кг не оказало значимого влияния на изменения анализируемых показателей. В то же время применение глицитеина в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг способствовало увеличению активности цитратсинтазы – на 40,0% ( $p < 0,05$ ) и 73,3% ( $p < 0,05$ ), аконитазы – 21,6% ( $p < 0,05$ ) и 39,4% ( $p < 0,05$ ), сукцинатдегидрогеназы – на 81,8% ( $p < 0,05$ ) и 118,2% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Введение животным более высоких доз глицитеина приводило к снижению фармакологической эффективности. Так статистически значимых отличий между НК группой крыс и животными, получавшими глицитеин в дозе 200 мг/кг, не установлено. Необходимо отметить, что введение животным референс-препарата и глицитеина в дозе 100 мг/кг

вызывало развитие эквивалентного фармакологического ответа в виде сопоставимых показателей активности митохондриальных ферментов.

Важным составляющим патогенеза нейродегенеративных заболеваний и, в частности, болезни Альцгеймера, является неконтролируемый патологический апоптоз. Известно, что апоптоз инициируется и протекает по двум механизмам: внутреннему и внешнему пути. Внеклеточный путь апоптоза активируется под воздействием на TRAIL-рецепторы экзотических стимулов, основным из которых является ФНО-α. Внутренний или митохондриальный апоптотический каскад непосредственно связан с активностью митохондрий клетки и активируется при нарушении целостности мембран митохондрий. В результате высвобождается митохондриоассоциированный белок АИФ, который по независимым от каспаз механизмам вызывает конденсацию хроматина и гибель клетки [18]. В ходе исследования было установлено, что у животных без фармакологической поддержки содержание АИФ и ФНО-α в гиппокампе превосходило аналогичные показатели ЛО крыс в 3,4 ( $p < 0,05$ ) и 3,6 ( $p < 0,05$ ) раза, соответственно (рис.1). На фоне введения ЭМГПС и глицитеина в дозе 100 мг/кг наблюдалось уменьшение содержания АИФ на 33,3% ( $p < 0,05$ ) и 28,2% ( $p < 0,05$ ), соответственно, при уменьшении концентрации ФНО-α на 30,9% ( $p < 0,05$ ) и 26,5% ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что введение животным глицитеина в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 200 мг/кг значимого влияния на течение реакций апоптоза не оказало.

Таким образом, подавление реакций апоптоза в условиях патологии может являться значимым компонентом нейропротекторного действия глицитеина. При этом уменьшение уровня АИФ, вероятно, связано с восстановлением митохондриальной функции. В то же время глицитеин известен как агонист эстрогеновых рецепторов, что может лежать в

основе снижения концентрации ФНО-α [3].

## Выводы

Было показано, что применение глицитеина дозозависимо повышает активность митохондриальных ферментов аконитазы, сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы с максимально выраженным эффектом в дозе 100 мг/кг. Уровни проапоптотических маркеров АИФ и ФНО-α на фоне введения глицитеина в дозе 100 мг/кг также были ниже, чем у нелеченых животных. Необходимо подчеркнуть, что применение глицитеина в дозе 100 мг/кг оказывало сопоставимое с референс-препаратом действие, в то время как в более низких или высоких дозах эффективность глицитеина снижалась.

## Литература

1. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
2. Winzler M, Rauner M, Prietschmann P. Glycitein decreases the generation of murine osteoclasts and increases apoptosis. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160 (17-18):446-51. doi: 10.1007/s10354-010-0811-4.
3. D.L. Katz, M.A. Evans, V.Y. Njike, M.L. Hoxley, Nawaž H., B.P. Comerford, P.M. Sarrel Raloxifene, soy phytoestrogens and endothelial function in postmenopausal women. *Climacteric*. 2007;10:500-507. doi: 10.1080/13697130701750123.
4. Lee EJ, Kim SY, Hynn JW, Min SW, Kim DH, Kim HS. Glycitein inhibits glioma cell invasion through down-regulation of MMP-3 and MMP-9 gene expression. *CheM Biol Interact*. 2010; 185(1):18-24. doi: 10.1016/j.cbi.2010.02.037.
5. Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, Jomona K, Kollar V, Rusko M, Valko M. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol*. 2019; 93(9):2491-2513. doi: 10.1007/s00204-019-02538-y.
6. Sverdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62 (3):1403-1416. doi: 10.3233/JAD-170585.
7. Ying M, Sui X, Zhang Y, Sun Q, Qu Z, Luo X, Chang RC-C, Ni J, Liu J, and Yang X. Identification of novel key molecules involved in spatial memory impairment in triple transgenic mice of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 54: 3843-3858, 2017
8. Reddy PH, Manczak M, Kandimalla R. Mitochondria-targeted small molecule SS31: a potential candidate for the treatment of Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2017;26(8):1483-1496. doi:10.1093/hmg/ddx052
9. Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(11):2538-47. doi: 10.1093/hmg/ddr072.
10. А.И. Поздняков, В.М. Руквицина, В.Т. Абаев, Э.Т. Оганесян Влияние 3-[(е)-3-(3,5-диптер-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксипроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-она на окислительный статус головного мозга крысы в условиях церебральной ишемии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021; 84(3): 3-7. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-3-3-7
11. Ternette N., Yang M., Laroyia M. Inhibition of mitochondrial aconitase by succination in fumarate hydratase deficiency. *Cell Rep*. 2013; 3 (3):689-700. doi:10.1016/j.celrep.2013.02.013.
12. Shepherd D., P.B. Garland The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *Biochem J*. 1969; 114 (3):597-610.
13. Wang H., Huwaimel B., Verma K. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5. *ChemMedChem*. 2017; 12(13):1033-1044. doi:10.1002/cmdc.201700196
14. Larsen S, Nielsen J, Hansen CN, et al. Biomarkers of mitochondrial content in skeletal muscle of healthy young human subjects. *J Physiol*. 2012; 590 (14):3349-3360. doi:10.1113/jphysiol.2012.230185.
15. Karimzadeh P, Keramatipour M, Karamzade A, Pourbakhtyar E. Succinate Dehydrogenase Deficiency: A Treatable Neurometabolic Disorder. *Iran J Child Neurol*. 2020;14(4):111-116.
16. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2021; 69: 131-138. doi: 10.1016/j.conb.2021.03.003.
17. Khodagholi F, Shaerzadeh F, Montazeri F. Mitochondrial Aconitase in Neurodegenerative Disorders: Role of a Metabolism-related Molecule in Neurodegeneration. *Curr Drug Targets*. 2018; 19 (8):973-985. doi: 10.2174/1389450118666170816124203.
18. Obulesu M, Lakshmi MJ. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues. *Neurochem Res*. 2014; 39 (12):2301-12. doi: 10.1007/s11064-014-1454-4.

# Современные трансформации зависимостей студентов медицинских вузов

Н.В. Самойлова, Г.А. Костяев

## Modern transformations of addictions of medical students

N.V. Samoilova, G.A. Kostyaev

*Волгоградский государственный технический университет, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград*

**Ключевые слова:** зависимости студентов, вейпинг, номофобия, игровая зависимость

### Резюме.

#### Современные трансформации зависимостей студентов медицинских вузов.

*Н.В. Самойлова, Г.А. Костяев*

Целью проведенного теоретического анализа была систематизация существующих знаний о зависимостях студентов медицинских вузов, интеграция существующего комплекса исследований для создания целостной картины изучаемой проблемы и выявление пробелов в структуре научных исследований зависимостей студентов медицинских вузов.

Для теоретического анализа были отобраны 40 статей: 23 статьи отечественных исследователей и 17 статей зарубежных авторов. Выполненный теоретический анализ исследований, посвященных зависимостям студентов медицинских вузов, позволил систематизировать все выявленные зависимости в две большие категории. Первая категория – зависимости, связанные с цифровыми и компьютерными технологиями, вторая – зависимости, связанные с использованием психоактивных веществ. В анализ вошли исследования, не только изучающие отдельные зависимости студентов медицинских вузов, но и их возможные корреляции. Выявлено, что многих изученных научных работах присутствует односторонний взгляд на изучаемую проблему. В проведенном исследовании мы постарались восполнить этот пробел научного знания и сформировать целостную картину современных зависимостей студентов медицинских вузов.

Теоретическая ценность выполненного исследования состоит в том, что был сформирован полный спектр зависимостей студентов и проведена их систематизация в категории; для каждой категории составлена иерархия, включенных в неё зависимостей по степени их опасности для личности студентов медицинских вузов; для каждой зависимости составлены их ключевые аспекты, выделенные различными исследователями. Исследовательская работа позволила выявить недостаточно изученные зависимости, такие как номофобия, вейпинг, которые могут навредить здоровью и оказать негативное влияние на профессиональное становление личности студентов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** зависимости студентов, вейпинг, номофобия, игровая зависимость

**Abstract****Modern transformations of addictions of medical students.***N.V. Samoilova, G.A. Kostyaev*

The purpose of the theoretical analysis was to systematize existing knowledge about the dependencies of medical students, integrate the existing complex of studies to create a holistic picture of the problem under study and identify gaps in the structure of scientific research on the dependencies of medical students.

For theoretical analysis, 40 articles were selected: 23 articles by domestic researchers, and 17 articles by foreign authors. The performed theoretical analysis of studies on the dependences of students of medical universities made it possible to systematize all identified dependences into two large categories. The first category – addictions associated with digital and computer technologies, the second – addictions associated with the use of psychoactive substances. The analysis included studies not only studying individual dependencies of medical students, but also their possible correlations. It was revealed that in many of the studied scientific works there is a one-sided view of the problem under study. In this study, we tried to fill this gap in scientific knowledge and form a holistic picture of the modern addictions of medical students.

The theoretical value of the research performed is that the full range of students' dependencies was formed and their systematization was carried out in the category; for each category, a hierarchy of dependencies included in it was compiled according to the degree of their danger to the personality of medical students; for each dependence, their key aspects are compiled, highlighted by various researchers. The research work made it possible to identify insufficiently studied addictions, such as nomophobia, vaping, which can harm health and have a negative impact on the professional development of the personality of medical students.

Key words: student addictions, vepping, nomophobia, gambling addiction

**И**зменения в современном обществе происходят стремительно. Они включают трансформацию обучения, социальных аспектов нашей жизни, поэтому зачастую теоретические исследования, связанные с личностью и её проблемами, в частности зависимостями, отстают от темпов развития проблем, что затрудняет поиски их решения. Нами были изучены работы ведущих ученых, посвященные вопросам зависимостей современных студентов. Недостаточная исследованность темы зависимостей студентов медицинских вузов, её важность в аспекте влияния зависимостей на профессиональное становление обусловило тематику настоящей статьи.

**Цель исследования**

Выполнение теоретического анализа для систематизации существующих знаний о зависимостях студентов медицинских вузов, обобщения комплекса исследований для создания целостной картины изучаемой проблемы.

**Материал и методы**

В теоретическом анализе использовались: методы трехмерной таксономии для отбора публикаций; методы сравнительного анализа выявленных различными авторами зависимостей и их основных аспектов; классификация изученных зависимостей; систематизация зависимостей по группам, в соответствии выделенными в процессе классификации категориями. Для теоретического анализа были

отобраны 40 статей: 23 статьи отечественных исследователей, и 17 статей зарубежных авторов. Для поиска публикаций использовались следующие наукометрические базы данных: Scopus, Web of Science, Emerging Sources Citation Index, Embase, Российский индекс научного цитирования.

**Результаты и обсуждение**

Исследование научных работ на тему зависимостей показал, что наиболее часто описываются в отечественных и зарубежных публикациях следующие зависимости студентов медицинских вузов: интернет-зависимость, компьютерная зависимость, компьютерно-игровая зависимость, зависимость от мобильных устройств и социальных сетей, зависимость от кофеина, зависимость от табакокурения, вейпинг, алкогольная зависимость, наркозависимость и зависимость от психоактивных веществ.

В новом отчете Global Digital 2021 о состоянии цифровой сферы представлены следующие данные: «(...(сегодня мобильным телефоном пользуются 5,22 миллиарда человек — 66,6% мирового населения. С января 2020 года количество уникальных мобильных пользователей выросло на 1,8% (93 миллиона).... (...(в январе 2021 года интернетом пользуются 4,66 миллиарда человек во всём мире, что на 316 миллионов (7,3%) больше, чем в 2020 году. Уровень проникновения интернета сейчас составляет 59,5%. (...(сейчас в мире насчитывается 4,20 миллиарда пользователей социальных сетей. За последние 12 месяцев эта цифра выросла на 490 миллионов, что означает рост более чем на 13% в

годовом исчислении. Социальными сетями в 2021 году пользуются 53,6% мирового населения» [30].

Эти цифры свидетельствуют о стремительности проникновения цифровых технологий в нашу жизнь. Однако, кроме очевидных удобств, они имеют ряд негативных аспектов, в частности, проблемы разнообразных зависимостей от различных технических устройств, гаджетов и сетевых программ. Поэтому мы отнесли в первую, как наиболее стремительно прогрессирующую, категорию зависимостей следующие зависимости, встречающиеся у студентов медицинских вузов: интернет-зависимость, компьютерная зависимость, компьютерно-игровая зависимость, зависимость от мобильных устройств и социальных сетей.

Молчанова Л.Н., Ильина В.В. отмечают, что основными пользователями сети Интернет являются студенты. Среди причин их вынужденного обращения к интернету они выделяют: постоянную потребность в информации, высокую познавательную мотивацию и недостаток времени. Именно они с высокой долей вероятности составляют группу риска развития склонности к интернет-зависимому поведению. Исследование Молчановой Л.Н., Ильиной, проводимое в группах студентов 1 и 2 курсов медицинских факультетов в возрасте 17-19 лет (из них 33 юноши и 59 девушек), позволило установить, что склонность к возникновению интернет-зависимого поведения, а также выраженный и устойчивый его паттерн чаще встречается у студентов женского пола. Вне зависимости от пола, студенты склонны к тому, чтобы проводить большее количество времени в сети, чтобы достичь удовлетворения [9, 10, 26]. Зарубежные исследователи Yücens B., Üzer A. отмечают, что зависимость от использования Интернета может быть способом уменьшить негативные эмоции, она связана с существующей у студента социальной тревогой и депрессией [40].

Городецкая И.В., Гарновская И.И., Хрулева М.В. в ходе исследования, в котором приняли участие 137 человек, выявили следующие неблагоприятные последствия, связанные с работой на компьютере: боли в области глаз, затуманивание, проблемы фиксации взгляда обоими глазами, двоение предметов, сухость, ощущение песка в глазах, вялость, сонливость, замедленная реакция после работы за компьютером, боли в спине, шее, головные боли по типу мигрени [18, 5, 21].

Римашевская А.О. на основе исследований на студентах 3-6 курсов обучения Тверского Государственного Медицинского Университета лечебного факультета доказала взаимосвязь между прогрессированием депрессий и интернет-зависимостью у студентов [13, 31]. Толмачев Д.А., Черных Н.Ю, Худяков А.В. также связывают чрезмерное увлечение интернетом с возникновением или прогрессированием разных психологических проблемам, таких как «депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушение сна и (...» [18, 21] и «...(дополнительной психической на-

грузкой и фактором, провоцирующем истощение психической деятельности, которое может участвовать в патогенезе различных психических и психосоматических расстройств» [19]. Jelenchick L. A., Becker T., Moreno M.A. выделяют два компонента интернет-зависимости: первый – чрезмерное использование, который перерастает во второй компонент – зависимость [29]. Титова В.В., Катков А.Л. и соавторы также доказывают существующую связь чрезмерного пользования компьютером и ухудшение психологического состояния у студентов медицинских вузов [17, 11].

Исследования Худякова А.В., Урсу А.В., Старченковой А.М. освещают другой вид зависимости – компьютерная игровая зависимость. В их исследовании приняли участие не только студенты медицинских, но и студенты других вузов и обучающиеся старших классов школ, общим количеством 903 человека. «В процессе исследования (...компьютерной игровой зависимости, была определена ее распространенность среди молодежи (почти половина школьников старших классов (45,5%), треть учащихся колледжа (29,3%) и каждый десятый студент вуза (13,4%) имеют признаки увлеченности компьютерными играми» [20]. Особо важным аспектом исследований Худякова А.В., Урсу А.В., Старченковой А.М. является выявление групп симптомов клинической и феноменологической картины компьютерной игровой зависимости: «синдром зависимости, синдром измененного сознания, депрессивный синдром и астенический синдром» [19]. Это наиболее тяжелый вид зависимости первого блока.

Зарубежные ученые активно изучают зависимость от мобильного телефона (далее номофобия, – чувство дискомфорта или беспокойства, возникающее при невозможности использовать смартфон), исследователи Miri M., Tiyuri A., Bahlgerdi M., Miri F., Salehiniya H. обосновывают её отрицательное влияние на качество жизни студентов, что негативно сказывается на психологическом здоровье и когнитивной работоспособности [33]. Bartwal J., Nath V. доказывают, что номофобия – это поведенческая проблема, требующая в настоящее время особого внимания. Согласно данным их исследования, проведенного в медицинских университетах Чикаго (США), все студенты-медики страдали номофобией разной степени тяжести. Выявленные ими негативные последствия такой зависимости показывают сходные симптомы как при компьютерной зависимости, что является, по мнению авторов, серьезной причиной для проведения обширных работ по осведомленности студентов о вредных последствиях зависимости от смартфонов [25]. Номофобия является следствием другой зависимости. Связь, которую выявили Barnes S. J., Pressey A. D., Scornavacca E., это пристрастие, зависимость от сервисов социальных сетей (SNS). Социальные сети являются катализатором для развития более в тяжелой форме номофобии [24].

Интересным аспектом изучения общей группы зависимости является исследование их в корреляции друг с другом. Ученые Haberlin K.A., Atkin D. J. исследуют связи зависимости от мобильных игр с интернет-зависимостью [28].

Ко второй категории зависимостей студентов медицинских вузов мы отнесли: зависимость от кофеина, зависимость от табакокурения, вейпинг, алкогольная зависимость, наркозависимость и зависимость от психоактивных веществ.

Самой безобидной из них является зависимость от кофеина. Поэтому отечественные ученые не рассматривают пристально эту зависимость, в отличие от зарубежных коллег. Исследователи Samaha A., Tassi A.Al., Yahfoufi N., Gebbawi M., Rached M., Fawaz M. провели лонгитюдное исследование, включающее 800 студентов-медиков, обучающихся в разные годы обучения в разных ливанских университетах на предмет зависимости от кофеина. Важным аспектом для нашего исследования является представленная авторами доказательная база факта трудоемкости медицинского образования, в связи с которым студенты-медики испытывают более высокий уровень стресса, чем студенты, обучающиеся по другим специальностям. Авторы в ходе своего исследования установили, что 97% ливанских студентов-медиков неосознанно становились зависимыми от веществ, содержащих кофеин, что усиливало факторы тревожности, профессионального выгорания и депрессии [36, 37].

Самыми исследованными зависимостями являются зависимости от табакокурения, алкогольная зависимость, наркозависимость и зависимость от психоактивных веществ. Можно выделить главные моменты, которые позволяют нам выявить пробелы в проведенных исследованиях и определить важные векторы для дальнейших научных разработок.

Публикаций по наркозависимости и зависимости от психоактивных веществ очень большое количество, однако, ни один из авторов не рассматривает эту проблему в сфере студенчества. Практически все исследователи упоминают эту проблему в аспекте молодежи, общую проблему общества и т.п. Но в сфере студенчества исследований нет. Другим аспектом исследований является обобщенность исследований. То есть исследование посвящено общей проблеме применения студентами психоактивных веществ, но в результате всё сводится к изучению зависимости от алкоголя и курения. Как пример, исследование студенческой молодежи двух медицинских вузов Беларуси и Польши к распространению и потреблению психоактивных веществ, проведенное Шпаковым А.А. с соавторами. Авторы в процессе анкетного обследования 964 студентов выявляют, что «наиболее частыми проявлениями опасного для здоровья поведения являются потребление крепкого алкоголя и курение» [23]. Аналогично, в работе Черных А.В. с соавторами выявлено, что «самой распространенной среди всех вредных привычек

является алкоголь. Курению подвержено меньшее количество студентов, а употребление наркотиков практически не встречается» [20]. В исследованиях не указано, каким образом авторы пытались выявить другие более опасные зависимости к психоактивным веществам. В зарубежных публикациях для данного исследования используются более серьезные подходы, в частности в исследованиях Liqaa A. Raffee и его соавторов для изучения наркозависимости студентов медицинских вузов Иордании использовались анализы мочи, взятые у 414 студентов [35]. В отечественных исследованиях наркозависимости студентов использование подобных методов нами не было обнаружено. Важным аспектом наркозависимости выявленной Liqaa A. Raffee и его соавторами в ходе их исследования является лекарственная зависимость студентов медицинских вузов. Эта проблема является не достаточно исследованной в России. Продажа лекарств в нашей стране является свободной, поэтому можно поставить целый ряд вопросов для дальнейшего исследования: Оправдано и безобидно ли применение лекарственных препаратов открытого доступа студентами медицинских вузов? Насколько часто оно ими используется? Не приводит ли их применение к зависимости (мы говорим не только о биологическом факте зависимости, но и о психологическом аспекте такой зависимости)? Мы считаем, что изучение наркозависимости в среде студентов отечественных медицинских вузов, во-первых, не является популярной темой и замалчивается. Во-вторых, студенты, имеющие подобные зависимости достаточно быстро отчисляются из вуза при её выявлении. В-третьих, исследование таких зависимостей очень сложно, так как мало кто из студентов в ней добровольно признается, или будет выставлять её напоказ. Поэтому эта зависимость является наиболее сложной для изучения, но при этом самой серьезной из второй категории зависимостей.

Зависимости от алкоголя и табакокурения среди студентов медицинских вузов и в отечественных, и в зарубежных исследованиях освещены достаточно хорошо. Положительным аспектом являются наличие сравнительных исследований этой категории зависимости [6, 4]. В работе Черных А.В. с соавторами изучены факторы, являющиеся мотивами возникновения алкогольной, табако- и наркозависимостей. По мнению автора «у студентов 3 курса преобладают мысли «не отставать» от однокурсников или «казаться круче», то у студентов 5 курса преобладает желание «снять стресс» или просто «поднять настроение»» [20]. Андриющенко И.В. и Малинина Е.В. выделяют следующие ведущие мотивы для начала и продолжения табакокурения: «любопытство» (эту причину указали 73,8% опрошенных ими студентов, хоть раз в жизни попробовавших курить табак); мотив «нравится» выступает на первое место у студентов, продолжающих курить в настоящее время (46,2%)» [1]; ««привычка» (37,4%), (... (что свидетельствует об уже имеющейся выражен-

ной физиологической зависимости от табака» [1]. На сходные причины указывают и Петрова Т.Н., Красноруцкая О.Н. и соавторы, изучавшие зависимость от табакокурения у студентов Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко, Кировского государственного медицинского университета и Вятского государственного университета [12, 22].

Исследование Солодухина П.П. и Солодухиной Д.П. доказывает, что проблема курения среди студентов медицинских вузов, актуальна и для студентов иностранных государств, обучающихся в России [14].

Суханова Г.И. с соавторами, изучив 318 студентов Тихоокеанского государственного медицинского университета, выявила тенденцию роста числа студентов с зависимостью от табакокурения – «при сравнении первых и шестых курсов прослеживался рост количества курящих в зависимости от сроков учебы: среди юношей – с 21,9 до 43,3%, среди девушек – с 10,7 до 46,0%» [16].

Другим важным аспектом зависимости, выделяемым многими авторами, является сложность отказа от табакокурения. Андрищенко И.В. и Малинина Е.В. указывают, что «больше половины курильщиков (50,6%) пытались бросить курить, из них 36,8% удалось отказаться от вредной привычки на время, 13,8% это не удалось» [1]. Суханова Г.И. с соавторами отмечают выявленное осознание никотиновой зависимости старшекурсниками медицинских вузов и формирующуюся мотивацию к её устранению [16]. Козлов В.А., Голенкова В.А., Деомидов Е.С., изучающие табакозависимость студентов медицинских вузов Чувашии, также отмечают готовность студентов к отказу от табакокурения [8].

Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева Л.В. отмечают низкую мотивацию к отказу от курения у студентов [3, 15]. Важна выявленная авторами причина – «низкий уровень знаний врачей и студентов (города Самары – прим. Г.К.) о последствиях табакокурения, не знание специальных методов лечения табакозависимости» [3].

Большакова П., Карапунарлы С. изучая табакозависимость студентов-медиков Тираспольского межрегионального (ТМУ) и Приднестровского государственного университетов (ПГУ) отмечают низкий уровень распространенности зависимости от табакокурения в медицинских вузах [2]. Данное исследование показывает неоднородность ситуации с зависимостями. То есть, каждый регион будет иметь различные аспекты распространения той или иной зависимости. Снижение табакозависимости в Волгограде, подтверждает и наше исследование, проводимое методом наблюдения и опросов студентов Волгоградского медицинского университета. Однако здесь нами было обнаружено смещение табакозависимости другой зависимостью – вейпингом (процессом курения электронных сигарет). Эта зависимость является далеко не безобидной в плане влияния на здоровье студентов медицин-

ских вузов. Факт роста этой зависимости подтверждается статистическими данными. «По данным Euromonitor International, рынок вейп-продуктов в России растет на десятки процентов в год (на фоне того, что продажи традиционных сигарет сокращаются – как поясняют эксперты, в том числе на фоне антитабачного закона, действующего в стране)» [7]. Зависимость от вейпинга только начинает исследоваться в России. По существу серьезных и авторитетных исследований пока не проводилось, особенно в узком профиле для студентов медицинских вузов. Но наши зарубежные коллеги уже бьют тревогу, изучив последствия этой зависимости. Представим обзор основных аспектов проблемы вейпинговой зависимости. Первое – практически все из представленных исследований отмечают, что группой риска является молодежь, начиная со старших классов школы до старших курсов студенчества.

Второй аспект выявлен группой ученых представителей Университета Восточной Каролины, Гуманитарно-научного колледжа Университета Содружества Вирджинии, Центра изучения табака Университета медицинских наук Арканзаса, Комплексного онкологического центра UNC Lineberger Чепел-Хилла Северной Каролины (США). Soule E.K. и его коллеги доказали, что вейпинг-зависимость имеет сходство с зависимостью от курения сигарет, но присутствуют качественные индикаторы которые являются уникальными и выделяют вейпинг-зависимость в промежуточную группу между нарко- и табако (никотино)- зависимостями [38].

Третий аспект, выделяемый исследователями, изучающими вейпинг-зависимость, является предрасположенность перехода вейпинг-зависимости в наркозависимость. Ученые Йельской школы медицины и Йельской школы общественного здравоохранения (США) выявили использование студентами специальных вейпингов, взломанных или модифицированных вейпинг-устройств для курения каннабиса и других наркотических средств [34].

Четвертым аспектом проблемы является связь между зависимостями использования мобильных устройств, социальных сетей и вейпинг зависимостью. Ученые Школы общественного здравоохранения Государственного университета Джорджии, Департамента педиатрии Медицинской школы Восточной Вирджинии (США) установили, что продавцы вейпингов нацелены на смартфоны и социальные сети, продвигая использование вейпинга посредством рекламных кампаний. Massey Z.V. и его коллеги изучили наиболее часто используемые студентами платформы (такие как Snapchat, Instagram, YouTube и Facebook). На основе проведенной исследовательской работы ими было установлено, что использование Snapchat связано с более высокими показателями вейпинга [32]. Такая корреляция зависимостей, использование социальных сетей и смартфонов как способ воздействия на привлечение молодых людей к вейпингу, требует дальнейше-

го изучения как за рубежом, так и в нашей стране.

Пятым и самым важным аспектом является доказанная вредность использования обычного вейпинга. Ученые и врачи Центра никотиновой зависимости и отделения легочной медицины и реанимации клиники Мэйо Рочестера штата Миннесота, а также ученые Медицинского центра Университета Раш Чикаго штата Иллинойс (США) на основе анализа проведенных другими учеными и данных своих исследований установили взаимосвязь вейпинга с гетерогенной группой заболеваний легких [27]. Данные этого и других исследований обусловили создание в США различных официальных рекомендаций по здоровью через Центры по контролю и профилактике заболеваний.

На основе изученных в 2017-2019 гг. отрицательных аспектах вейпинга в ряде стран уже приняты законодательные меры для ограничения вейпинга среди молодежи: Канада, Австралия, Великобритания и другие, что срочно необходимо сделать и в нашей стране. Однако главным направлением является создание информационного контента для доведения информации о вреде вейпинга до учителей школ, преподавателей вузов, школьников и студентов, так как большинство граждан нашей страны воспринимает вейпинг как безобидную вещь, шалость. И он употребляется студентами открыто и считается безвредным в сравнении с табакокурением, что не соответствует действительности.

## Выводы

Проведенный нами теоретический анализ исследований, посвященных зависимостям студентов медицинских вузов, позволил систематизировать все выявленные зависимости в две большие категории. Первая категория – зависимости, связанные с цифровыми и компьютерными технологиями, вторая – зависимости, связанные с использованием психоактивных веществ. В анализ вошли исследования, не только изучающие отдельные зависимости студентов медицинских вузов, но и их возможные корреляции. Теоретическая ценность выполненного исследования состоит в следующем: выявление полного спектра зависимостей студентов; их систематизация; составление для каждой категории иерархии, включенных в неё зависимостей по степени их опасности для личности студентов медицинских вузов; выделение ключевых аспектов, выявленных различными исследователями для каждой зависимости. Исследовательская работа позволила найти недостаточно изученные зависимости, которые могут навредить здоровью и оказать негативное влияние на профессиональное становление личности студентов медицинских вузов. Практическая ценность заключается в систематизации зависимостей, которая позволяет создать программу вузовских профилактических мероприятий для студентов с учетом всего комплекса зависимостей.

Во многих изученных научных работах присутствует односторонний взгляд на изучаемую проблему. В проведенном исследовании мы постарались восполнить этот пробел научного знания и сформировать целостную картину современных зависимостей студентов медицинских вузов.

## Литература

1. Андрищенко П.В., Малинина Е.В. Распространенность, поведенческие и социально-психологические аспекты табакокурения в среде студентов-медиков. *Наркология*. 2012. Т. 11. № 4 (124). С. 29-35.
2. Большакова П., Карапунарлы С. Актуальные аспекты профилактики никотиновой зависимости у студентов медицинских вузов. В сборнике: *International Conference on Healthcare, Applied Science and Engineering, Conference Proceedings*. 2017. С. 78-83.
3. Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева А.В. Табакокурение среди врачей города Самара и студентов медицинского вуза. *Медицинский альманах*. 2016. № 4 (44). С. 24-27.
4. Валов С.А. Выявление групп риска алкогольной зависимости среди студентов медицинских и немедицинских вузов. // С.А. Валов, Е.М. Кинч, А.Д. Тетерина, Д.А. Чонтия. В сборнике: *Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты. Сборник статей V Международной научно-практической конференции*. 2020. С. 240-244.
5. Городецкая П.В., Гарновская П.П., Хрулева М.В. Изучение степени интернет зависимости студентов медицинского вуза. *Здоровье и окружающая среда*. 2010. № 16. С. 147-151.
6. Гречко Т.Ю., Семенова Е.А., Горбачева М.П. Выявление и профилактика алкогольной зависимости у студентов медицинского вуза. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2012. Т. 15. № 1. С. 50-55.
7. Думллар А. Вейп-зависимость: новая угроза общественному здоровью. МК Российский региональный еженедельник – Пермь, 16.03.2020. Открытый доступ: <https://perm.mk.ru/social/2020/03/16/veyp-zavisimost-poucau-ugroza-obsbbshestvennomu-zdoroviyu.html>
8. Козлов В.А., Голенкова В.А., Деомидов Е.С. Никотиновая зависимость у студентов вуза. *Acta Medica Europaea*. 2016. № 2. С. 12-17.
9. Молчанова А.Н. Влияние копинг-стратегий преодолевającego поведения на склонность к интернет-зависимости студентов медицинского вуза. *Региональный вестник*. 2019. № 20 (35). С. 55-57.
10. Молчанова А.Н., Пильина В.В. Особенности взаимосвязи социального интеллекта и склонности к интернет-зависимому поведению у студентов медицинского вуза. *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Лингвистика и педагогика*. 2019. Т. 9. № 2 (31). С. 170-184.
11. Ненахов И.Г. Компьютерная зависимость как фактор реактивной и личностной тревожности студентов медицинского вуза. // И.Г. Ненахов, Е.А. Черногор, А.А. Зацепина, Ю.П. Стёпкин. *Молодежный инновационный вестник*. 2018. Т. 7. № 51. С. 232-233.
12. Петрова Т.Н., Красноуцкая О.Н., Зуикова А.А. Распространенность табакокурения у студентов медицинского вуза. *Перспективы науки*. 2011. № 7 (22). С. 42-44.
13. Рымашевская А.О. Влияние интернет-зависимости на депрессивную симптоматику у студентов медицинского вуза. // А.О. Рымашевская, Ю.М. Калашинова, Ю.А. Новикова, Н.Е. Максимова. В сборнике: *Молодежь и медицинская наука. Материалы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редакция: М.Н. Калинин [и др.]*. Тверь, 2019. С. 538-543.
14. Солодухин П.П., Солодухина А.П. Проблема курения среди студентов-медиков // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2008. № 1. С. 262-265.
15. Стрижев В. А. Мониторинг табакокурения среди студентов медицинского вуза. *Кубанский научный медицинский вестник* № 7 (149). 2014. С. 64-70.
16. Суханова Г.П. Распространенность табакокурения среди студентов Тихоокеанского Государственного Медицинского университета. // Г.П. Суханова, П.В. Наумова, М.Ф. Киняйкин, Е.В. Киняйкина, Ю.Р. Закревская, Т.А. Хаирзаманова, П.В. Попова. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013. № 4 (54). С. 103-105.
17. Титова В. В., Катков А.А., Чууснов Д. Н. Интернет-зависимость: причины и механизмы формирования, диагностика, подходы к лечению и профилактике // *Педиатр*. 2014. № 4.
18. Талмачев А.А., Кузьмина А.К., Никифорова Г.С. Выявление интернет-зависимости у студентов медицинского вуза. *Синергия Наук*. 2017. № 10. С. 828-834.
19. Худяков А.В., Урсу А.В., Старченкова А.М. Компьютерная

- игровая зависимость, клиника, динамика и эпидемиология. *Медицинская психология в России*. 2015. № 4 (33). С. 10.
20. Черных А.В. Вредные привычки студентов медицинского вуза. // А.В. Черных, А.В. Судаков, Е.В. Белов, Е.С. Поспелова. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2019. № 76. С. 103-108.
21. Черных Н.Ю., Васильева М.В., Мелихова Е.П. Качество жизни студентов-медиков и интернет-зависимость. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2021. № 83. С. 32-35.
22. Чичерина Е.Н., Виногорова Н.А., Альдемирова О.А. Распространенность курения среди студентов медицинских и немедицинских вузов г. Кирова. *Вятский медицинский вестник*. 2019. № 1 (61). С. 66-70.
23. Шпаков А.А. Распространенность и потребление психоактивных веществ среди студентов-медиков. *Результаты сравнительного трансграничного исследования*. // А.А. Шпаков, А. Кулак, П. Кулак, А.П. Шпаков, Э. Краевская-Кулак. *Здоровье и окружающая среда*. 2011. № 17. С. 64-69.
24. Barnes S. J., Pressey A. D., Scornavacca E. Mobile ubiquity: Understanding the relationship between cognitive absorption, smartphone addiction and social network services. *Computers in Human Behavior*. Vol. 90. 2019. pp. 246-258. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2018.09.013>.
25. Bartwal J., Nath B. Evaluation of nomophobia among medical students using smartphone in north India. *Medical Journal Armed Forces India*. Vol. 76. Issue 4. 2020. pp. 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.03.001>.
26. Capetillo-Ventura N., Juárez-Treviño M. Internet addiction in university medical students. *Medicina Universitaria*. Vol. 17. Issue 67. 2015. pp. 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2015.02.003>.
27. Fuentes X.F., Kashyap R., Hays J.T., Chalmers S., Lama von Buchwald C., Gajic O., Gallo de Moraes A. VpALI—Vaping-related Acute Lung Injury: A New Killer Around the Block. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 94. Issue 12. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.010>.
28. Haberin K.A., Atkin D. J. Mobile gaming and Internet addiction: When is playing no longer just fun and games? *Computers in Human Behavior*. Vol. 126. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2021.106989>.
29. Jelenchick L. A., Becker T., Moreno M.A. Assessing the psychometric properties of the Internet Addiction Test (IAT) in US college students. *Psychiatry Research*. Vol. 196. Issues 2-3. 2012. pp. 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.007>.
30. Kemp S. Digital 2021 Global Digital Overview. *DataReportal*. 2021. URL: <https://datareportal.com/reports/digital-2021-global-digital-overview>.
31. Kuladee S., Boonvisudhi T. Association between Internet addiction and depression in medical students, faculty of medicine in Thailand. *European Psychiatry*. Vol. 41. Supplement. 2017. P.310. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.211>.
32. Massey Z.B., Brockenberry L.O., Harrell Pa.T. Vaping, smartphones, and social media use among young adults: Snapchat is the platform of choice for young adult vapers. *Addictive Behaviors*. Vol. 112. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106576>.
33. Miri M., Tiyuri A., Bablgerdi M., Miri F., Salehiniya H. Mobile addiction and its relationship with quality of life in medical students. *Clinical Epidemiology and Global Health*. Vol. 8. Issue 1. 2020. pp. 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.08.004>.
34. Morean M.E., Davis D.R., Kong G., Bold K.W., Camenga D.R., Suttiratana S., Lee J., Rajeshkumar L., Krishnan-Sarin S. Demographic and substance use-related differences among high school adolescents who vape cannabis versus use other cannabis modalities. *Drug and Alcohol Dependence*. Vol. 228. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109104>.
35. Raffee L.A., Al-Qudah M.A., Hayajneh W.A., Alawneh K.Z., Alomari O. I.M., Mahmoud M., Al-Mistarehi A.-H. Prevalence estimates of drug addiction among high-school students and its association with violence, and school behaviors: A cross-sectional study from Jordan. *Annals of Medicine and Surgery*. Vol. 67. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102490>.
36. Samaha A., Fawaz M., Eid A., Gebbawi M., Yahfoufi N. Data on the relationship between internet addiction and stress among Lebanese medical students in Lebanon. *Data in Brief*. Vol. 25. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104198>.
37. Samaha A., Tassi A.Al., Yahfoufi N., Gebbawi M., Rached M., Fawaz M. A. Data on the relationship between caffeine addiction and stress among Lebanese medical students in Lebanon. *Data in Brief*. Vol.28. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104845>.
38. Soule E.K., Lee J.G.L., Egan K.L., Bode K.M., Desrosiers A.C., Guy M.C., Breland A., Fagan P. «I cannot live without my vape»: Electronic cigarette user-identified indicators of vaping dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. Vol. 209. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107886>.
39. Young-Wolff K.C., Adams S.R., Sterling S.A., Tan A.S.L., Salloum R.G., Torre K., Carter-Harris L., Prochaska J.J. Nicotine and cannabis vaping among adolescents in treatment for substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*. Vol. 125. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108304>.
40. Yüçens B., Üzer A. The relationship between internet addiction, social anxiety, impulsivity, self-esteem, and depression in a sample of Turkish undergraduate medical students. *Psychiatry Research*. Vol. 267. 2018. pp. 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.033>.

# Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию (COVID-19)

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, И.Л. Кляритская, И.Г. Ульченко, О.В. Котолупова

## Diffusing capacity of the lungs in patients with viral pneumonia (COVID-19)

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, I.L. Kliaritskaia, I.G. Ulchenko, O.V. Kotolupova

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

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, дыхательные пути, диффузионная способность легких, гистологическое исследование, спирометрические показатели.

### Резюме

#### Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию (COVID-19)

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, И.Л. Кляритская, И.Г. Ульченко, О.В. Котолупова

Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией (COVID-19 пневмония), – особый вид поражения легких, который более точно отражает термин «пневмонит». Это подразумевает вовлечение в патологический процесс интерстициальной ткани легких, альвеолярных стенок и сосудов. Легкое является органом внешнего дыхания для обмена кислородом и двуокисью углерода между кровью и окружающим воздухом. Способность легких к газообмену определяется структурными и функциональными особенностями этих процессов. Структурные характеристики включают объем легких, длину пути для диффузии в газовой фазе, толщину и площадь альвеолярной мембраны и пр. Основными функциональными факторами являются абсолютные уровни вентилиации и перфузии, однородность их распределения по отношению друг к другу и диффузионные характеристики мембраны.

Измерение диффузионной способности легких обычно составляет вторую стадию в оценке ле-

**Жукова Наталья Валериевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Co9pultmo@yandex.ru](mailto:Co9pultmo@yandex.ru)

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Co9pultmo@yandex.ru](mailto:Co9pultmo@yandex.ru)

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [kyuchkova62@yandex.ru](mailto:kyuchkova62@yandex.ru), [Co9pultmo@yandex.ru](mailto:Co9pultmo@yandex.ru)

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» [kli9a3@yandex.ru](mailto:kli9a3@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Ульченко Ирина Григорьевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» [medfarmSERVICE\\_simf@rambler.ru](mailto:medfarmSERVICE_simf@rambler.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Котолупова Ольга Викторовна**, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [olyashumil01@gmail.com](mailto:olyashumil01@gmail.com), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

гочной функции. Применяется, главным образом, для диагностики и выработки клинической тактики у пациентов с подозреваемым или подтвержденным заболеванием легочной паренхимы. При очень многих патологических состояниях «исследование диффузионной способности легких» может способствовать постановке диагноза и использоваться для мониторинга процесса.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дыхательные пути, диффузионная способность легких, гистологическое исследование, спирометрические показатели.

### Abstract

#### Diffusing capacity of the lungs in patients with viral pneumonia (COVID-19)

*N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, I.L. Kliaritskaia, I.G. Ulchenko, O.V. Kotolupova*

Coronavirus-associated pneumonia (COVID-19 pneumonia) is a specific type of lung disease that more accurately reflects the term «pneumonitis». This implies involvement in the pathological process of the interstitial tissue of the lungs, alveolar walls and blood vessels. The lung is an organ of external respiration for the exchange of oxygen and carbon dioxide between the blood and the surrounding air. The ability of the lungs to exchange gases is determined by the structural and functional features of these processes. Structural characteristics include lung volume, path length for diffusion in the gas phase, thickness and area of the alveolar membrane, etc. The main functional factors are the absolute levels of ventilation and perfusion, the homogeneity of their distribution relative to each other, and the diffusion characteristics of the membrane. The measurement of lung diffusivity is usually the second step in lung function assessment. It is mainly used for the diagnosis and management of patients with suspected or confirmed lung parenchymal disease. In a wide range of pathological conditions, the “lung diffusivity test” can assist in the diagnosis and be used to monitor progress.

Key words: coronavirus infection, respiratory tract, lung diffusion capacity, histological examination, spirometry.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) быстро распространилась по всему миру. Причиной развития болезни является новый коронавирус SARS-CoV-2, обладающий высокой инфекционностью в условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов и вакцин. SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae. S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет сходство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), причем его аффинность в отношении этого рецептора в 10-20 раз выше, чем у SARS-CoV, что и обеспечивает высокую контагиозность. Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эндотелии сосудов, эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах и макрофагах [1]. Основным путем передачи является прямое или не прямое воздействие на дыхательные пути. Следует отметить, что SARS-CoV-2 способен к активной репликации в верхних дыхательных путях [2, 3], что продемонстрировала успешная изоляция живого вируса из мазков из зева и обнаружение вирусного субгеномного РНК-мессенджера (sgRNA) в клетках верхних дыхательных путей. Тропность вируса к эпителию верхних дыхательных путей, вероятно, объясняет непрерывное выделение вируса из глотки и более эффективную передачу SARS-CoV-2, чем SARS-CoV. Течение и прогрессирование болезни COVID-19 напоминает SARS по репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной вирусемии, приводящей к поражению органов-мишеней: легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и периферической сосудистой сети, которые

экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническому ухудшению на второй неделе после начала заболевания [3].

Вследствие прямого воздействия вируса происходит повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов, что также является важным индуктором гиперкоагуляции, как и агрессивный иммунный ответ. Появление антифосфолипидных антител может усиливать коагулопатию [1].

Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три следующие фазы: вирусемия, обострение (фаза пневмонии) и прогрессирование или выздоровление [4]. Пациенты с сохраненным иммунным статусом и адекватным иммунным ответом без факторов риска (пожилой или старческий возраст, наличие коморбидных заболеваний) подавляют действие вируса на первом или втором этапе без формирования чрезмерной иммунной реакции. Напротив, пациенты с иммунной дисфункцией имеют высокий риск сбоя начальной фазы иммунного ответа, что является причиной тяжелого или крайне тяжелого течения болезни и высокого риска смерти. Исходя из этого, лечение COVID-19 должно быть более адекватным в этом окне возможностей между первой и второй фазой, когда наблюдается клиническое ухудшение с признаками резкого воспаления и гиперкоагуляционного синдрома. Инкубационный период при COVID-19 составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5-7 сут. Для сравнения: инкубационный период для сезонного гриппа составляет около двух дней [1].

## Среди первых симптомов COVID-19 зарегистрированы:

- повышение температуры тела — в 90% наблюдений,
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) — 80%,
- одышка — 55%,
- миалгия и утомляемость — 44%,
- ощущение сдавленности и/или боли в грудной клетке — 20%,
- продукция мокроты — 8%,
- головные боли — 8%,
- кровохарканье — 5%,
- диарея — 3%,
- тошнота, насморк, утрата обоняния и вкусовых ощущений, разнообразные кожные высыпания.

Такие симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела. Кроме того, указывают на то, что до 70% пациентов имеют бессимптомное течение заболевания, при этом при проведении КТ легких примерно у 50% таких больных выявляются признаки пневмонии [5].

При гистологическом исследовании материала, полученного при обычной или минимальной инвазивной аутопсии, наблюдали десквамацию бронхиального и бронхиолярного эпителия, внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны в части альвеол, в просветах альвеол были видны скопления макрофагов и моноцитов, гигантские многоядерные уродливые клетки альвеолярного эпителия. Выявлены инфильтрация стенок альвеол лимфоцитами (преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами), пролиферация альвеолоцитов II типа и десквамация альвеолярного эпителия (альвеолоцитов I и II типа), расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией стенок. Наличие фибриновых (гиалиновых) обтурирующих тромбов в просветах капилляров артериол и венул сочеталось с очаговыми внутриальвеолярными кровоизлияниями. Были отмечены также участки организуемой пневмонии и интерстициального фиброза. Вирусные частицы обнаружены в эпителии бронхов и цитоплазме альвеолоцитов II типа. В почках выявлены участки фибринозного некроза капилляров клубочков, периваскулярные лимфоидные инфильтраты; в селезенке — некроз и дегенерация клеток. Вирусные частицы в других органах не обнаружены [6].

Основным механизмом развития легочной недостаточности у больных ИИП принято считать нарушение диффузионной способности легких (DL) из-за утолщения альвеоло-капиллярной мембраны вследствие интерстициального отека и фиброза [7]. Вместе с тем, DL является интегральным показателем. Количественная сторона процесса описывается первым законом диффузии Фика, согласно которому скорость диффузионного потока через слой ткани прямо пропорциональна площади этого слоя, разности парциального давления по обе его сторо-

ны и обратно пропорциональна толщине слоя.

## В развитии нарушений DL основное значение имеют три механизма [2]:

1) утолщение альвеоло-капиллярной мембраны, которое удлиняет путь прохождения кислорода от альвеолы до просвета легочного капилляра и за счет этого уменьшают скорость диффузии кислорода (диффузия углекислого газа, как правило, не нарушается вследствие высокой растворимости CO<sub>2</sub> в тканях альвеолокапиллярной мембраны);

2) уменьшение эффективного (участвующего в газообмене) альвеолярного объема (VA) — при увеличении остаточного объема легких (обструктивный синдром); при кистозно-буллезных изменениях паренхимы атмосферный воздух, поступающий в легкие, смешивается с воздухом в этих пространствах, который содержит сниженный уровень кислорода и избыточное количество углекислоты, в результате уменьшается разница в парциальном давлении кислорода и углекислого газа в альвеолах и просвете капилляра и как следствие — уменьшение скорости диффузии;

3) нарушения легочного кровотока — ограничивают DL при сосудистых формах легочной гипертензии, у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с резким нарушением микроциркуляции, обусловленным компенсаторным эритроцитозом и повышением гемоконцентрации [8].

Для того чтобы нарушения DL не ассоциировались в сознании врачей только с изменением свойств альвеолокапиллярной мембраны, в настоящее время для обозначения диффузионной способности легких чаще используют термины «фактор переноса», «трансфер-фактор». Процесс газообмена в значительной степени зависит и от способности газа соединяться с гемоглобином. Окись углерода (CO) обладает сродством к гемоглобину в 220 раз большим, чем O<sub>2</sub>. Проникая через альвеолокапиллярную мембрану, он быстро и в большом объеме связывается с гемоглобином практически без повышения парциального давления CO в плазме крови. Градиент давления CO между альвеолами и кровью капилляров остается высоким, скорость кровотока, объем крови в капиллярах существенно не сказываются на диффузии этого газа. Следовательно, количество CO, перешедшее из альвеол в кровь легочных капилляров, зависит только от свойств диффузионного барьера и делает CO идеальным газом для характеристики альвеоло-капиллярной мембраны. Но при одном условии — если VA существенно не изменяется, так как при выраженных нарушениях, сопряженных с неравномерностью легочной вентиляции, точность измерений снижается. В частности, при синдроме экспираторного закрытия дыхательных путей часть газа может задерживаться при выдохе в отдельных зонах легких, что оказывает влияние на его концентрацию в конце выдоха [7].

Наиболее часто для определения диффузион-

## Результаты изучения диффузионной способности легких

Показатель	Мужчины (n = 21)	Женщины (n=16)	Статистическая разница
Возраст	53,57 ± 2,54	61,81 ± 1,94	p=0,019*
VC	74,24 ± 4,01	66,56 ± 4,31	p=0,204
DLCO	64,24 ± 6,44	79,17 ± 8,30	p=0,160
DLCO/VA (КСО)	51,0 (48,0; 63,0)	71,0 (63,5; 75,5)	p=0,031*

Примечание.

1-1 – в случае нормального распределения данные указаны в виде  $M \pm m$ , в случае распределения, отличного от нормального, – в виде  $Me (Q1; Q3)$ ;

2 – \* –  $p < 0,05$ ; статистически значимые различия по отношению группе сравнения

ной способности легких с помощью окиси углерода (DLCO) используется метод одиночного вдоха с задержкой дыхания. Испытуемый вдыхает газовую смесь, содержащую 0,2-0,3% CO и 10% гелия, задерживает дыхание на 10 секунд, после чего делает глубокий выдох. Использование гелия позволяет рассчитать общую емкость легких и VA. По исходной концентрации CO определяется его парциальное давление в альвеолах, конечную концентрацию CO определяют в пробе выдохнутой газовой смеси. Измерив исходное напряжение CO и сравнив его с аналогичным показателем в конце выдоха, рассчитывают скорость прохождения CO через мембрану [7, 8].

В развитии нарушений DLCO, как правило, участвует комплекс из перечисленных выше механизмов. Исключение, пожалуй, составляет только идиопатическая легочная гипертензия, при которой отсутствует поражение паренхимы легких, воздухопроводящих путей, и ведущим (если не единственным) механизмом нарушений DLCO является ограничение легочного кровотока. Вместе с тем, для эффективной коррекции газообмена врачу необходимо знать о преимущественном значении того или иного механизма. Более чувствительным индикатором нарушений газообмена является показатель соотношения DLCO и VA — так называемый трансфер-коэффициент (КСО), который может быть использован для ориентировочной оценки значения того или иного механизма нарушений DLCO. У больных с альвеолитами, у которых ведущее значение в расстройствах газообмена имеет утолщение альвеоло-капиллярной мембраны и, в меньшей мере, уменьшение VA (за счет рестриктивных расстройств), величина КСО (в % к должной), как правило, существенно превышает DLCO. При эмфиземе легких (ведущий механизм — снижение VA) КСО и DLCO умеренно уменьшаются примерно в равной степени. У больных с нарушениями легочного кровотока КСО превышает DLCO, однако степень изменений этих показателей значительно меньше, чем у больных альвеолитами [7].

Нами обследовано 37 больных пневмонией средней степени тяжести и тяжелой на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием модуля для изучения диффузионной функции легких спи-

рометрической системы Cosmed Quark PFT.

Из 37 больных пневмонией мужчин было 21, женщин — 16; возраст — от 38 до 83 лет (в среднем  $53,57 \pm 2,54$  лет). Легочная недостаточность (ЛН) I степени наблюдалась у 30 больного, ЛН II степени — у 6, ЛН III степени — у 1 человека.

Вентиляционная недостаточность (ВН) – 0 ст наблюдалась у 16 человек, ВН I ст – у 15 человек, ВН II ст – у 4 человек, ВН III ст – у 2 человек.

Рассчитывали величину жизненной емкости легких (VC в % к должной величине) показатель диффузионной способности легких (DLCO в % к должной величине), трансфер-коэффициент (КСО в % к должной величине). Результаты исследований приведены в таблице.

Как видно из таблицы, жизненная емкость легких (VC) у мужчин  $VC = 74,24 \pm 4,01$ , была несколько выше, чем у женщин  $VC = 66,56 \pm 4,31$ . В то же время, диффузионная способность легких у мужчин –  $64,24 \pm 6,44$  была ниже относительно такого же показателя у женщин ( $79,17 \pm 8,30$ ). Величина трансфер-коэффициента изменялась в пределах 51,0 (48,0; 63,0) у мужчин и 71,0 (63,5; 75,5) у женщин, соответственно.

## Заключение

Данные изменения, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших вирусную COVID-19-ассоциированную пневмонию средней и тяжелой степени тяжести, отмечаются выраженные нарушения диффузионной способности легких, появляющиеся, в том числе, снижением трансфер-коэффициента.

Указанные различия в соотношении КСО и DLCO, с нашей точки зрения, могут быть одним из дополнительных критериев в определении прогноза заболевания и выбора тактики дальнейшего лечения.

Определение диффузионной способности легких у пациентов, перенесших вирусную COVID-19 индуцированную пневмонию в значительной мере помогает практическому врачу в определении тактики ведения пациентов на этапе реабилитации, возможного восстановления легочной функции и медико-социальной экспертизы.

**Литература**

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.2022.
2. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xiejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Wei Cao, Taisheng Li. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367-369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>.
4. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
5. М.В. Самсонова, А.М. Михалева, О.В. Зайратьяны, В.В. Варягин, А.В. Быканова, О.А. Мишнев, Ю.С. Березовский, О.А. Тишкевич, Е.А. Гамзикова, А.А. Черняев, Т.Н. Хованская Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии*. 2020;82(4):32-40. <https://doi.org/10.17116/ptol20208204132>
6. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
7. Н. Е. Моногарова, Н. В. Пендальчук. Диффузионная способность легких у больных идиопатическими интерстициальными пневмониями. *Український пульмонологічний журнал*. 2009, № 4. С.47-49.
8. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. *Российское Респираторное Общество*. 2021 год.

## Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

### Уважаемые авторы!

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

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

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

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

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

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

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

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Редакция КТЖ**