

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

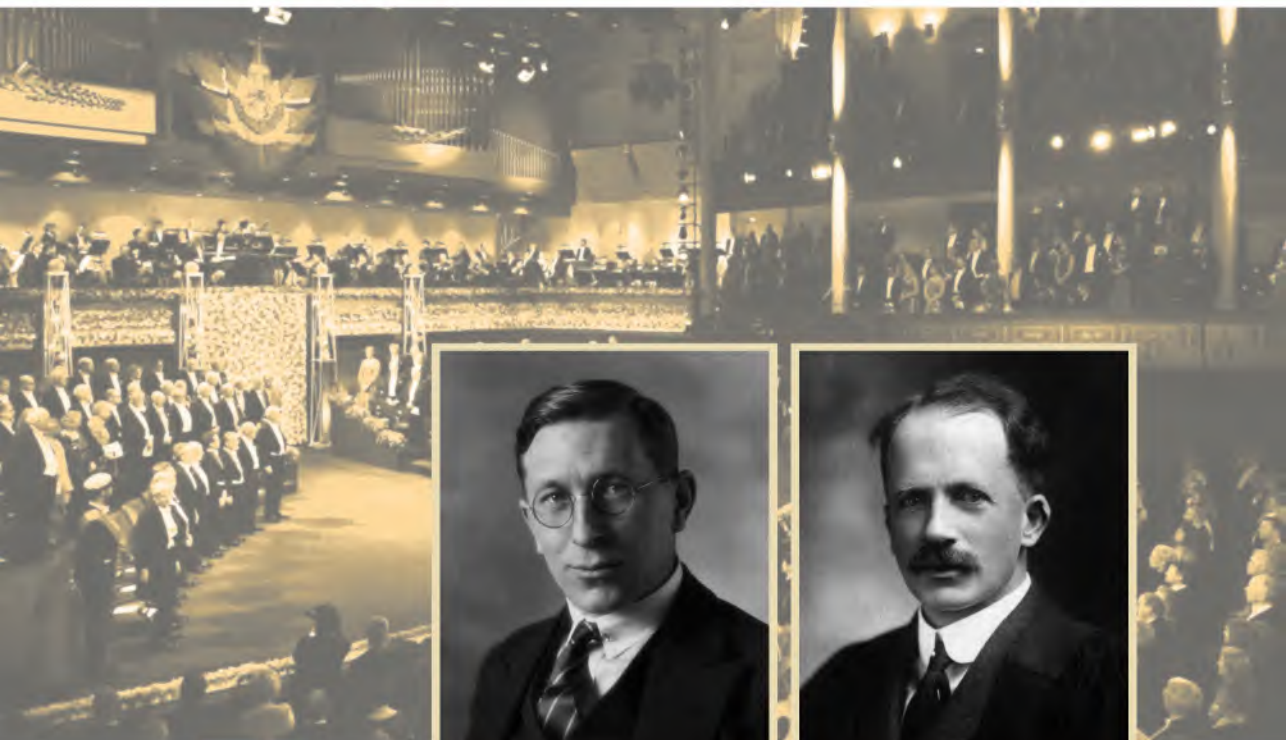
РЕЦЕПТ

2024, том 27, № 4

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2024 Volume 27 Number 4



Фредерик Бантинг
(1891—1941)



Джон Маклеод
(1876—1935)



Фредерик Бантинг воплотил свою идею по созданию первых препаратов инсулина из поджелудочных желез крупного рогатого скота в лаборатории профессора Джона Маклеода, который впоследствии организовал первое производство гормона. Ученые разделили Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1923 года.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



9 771993 488007



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2024, том 27, № 4

2024 Volume 27 Number 4

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, 67,
офис 1103, п/я 5.
Тел.: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929, ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Лобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте recipe.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 29.08.2024

Формат 70х100 1/16.

Печать офсетная

Тираж 1 500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2024

Belarus

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founders:

UE "Professional Editions",
LLC "Iskamед", JSC "Unipharm"

Address

67 Timiryazev str., office 1103, Minsk, 220035.
Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Editorial office

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 74929, departmental index – 749292

In electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriektiv Servis Bend",
LLC "Ekaterynburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 29.08.2024

Format 70х100 1/16.

Litho

Circulation is 1 500 copies

Order №

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

Главный редактор

Гавриленко Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционная коллегия

Давидовская Е. И., кандидат медицинских наук, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Захаренко А. Г., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Карпов И. А., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Кожанова И. Н., доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Коноров М. Р., доктор медицинских наук, профессор, Витебский медицинский университет (Витебск)

Мартусевич Н. А., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Михайлова Е. И., доктор медицинских наук, профессор, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Мохорт Т. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Патеюк И. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент (Минск)

Романова О. Н., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Сачек М. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Сушинский В. Э., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Тябук Т. Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Щавелева М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Шепелькевич А. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Якубова Л. В., доктор медицинских наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Редакционный совет

Барановская Т. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Василевский И. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Воронов Г. Г., доцент кафедры организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Гурина Н. С., доктор биологических наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Жилевич Л. А., кандидат медицинских наук, Республиканский геронтологический центр (Минск)

Кевра М. К., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Лихачев С. А., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

Лукьянов А. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мараховский Ю. Х., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Митковская Н. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мрочек А. Г., доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси (Минск)

Пристром А. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Романова И. С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет, эксперт Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск)

Руммо О. О., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Сосонкина В. Ф., председатель совета Республиканского общественного объединения фармацевтических работников «ФАРМАБЕЛ» (Минск)

Штонда М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2024, том 27, № 4

2024 Volume 27 Number 4

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 19 октября 2023 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-86186

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
E-mail: recipe@recipe.by

Директор

Н.А. Рабкова

Главный редактор

А.В. Сакмаров

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах recipe.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 29.08.2024

Дата выхода в свет: 10.09.2024

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Адрес типографии: 220030, Республика Беларусь,
г. Минск, пл. Свободы, 23, офис 103

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on October 19, 2023.
Certificate ПИ No. ФС77-86186

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement
Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
E-mail: recipe@recipe.by

Editorial office

Director N. Rabkova

Editor-in-chief

A. Sakmarov

Subscription

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 29.08.2024

Release date 10/09/2024

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

16+

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editor-in-chief

Larysa N. Gavrilenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Board

Elena I. Davidovskaya, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor A. Karpov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina N. Kozhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marat R. Konorev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk Medical University (Vitebsk)

Natalia A. Martusevich, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

Tatyana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina V. Pateyuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander S. Pochkaylo, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk)

Oksana, N. Romanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina M. Sachek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina V. Shchaveleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alla P. Shepelkevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vadim E. Sushinsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Tamara D. Tyabut, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Rheumatology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Liudmila Yakubova V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)

Alexander G. Zakharenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Council

Tatyana V. Baranovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia S. Gurina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail K. Kevra, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Sergey A. Likhachev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk)

Alexander M. Lukyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Yuri Kh. Marakhovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the International Academy of Sciences of Eurasia, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia P. Mitkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander G. Mrochek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)

Andrey M. Pristrom, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina S. Romanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Oleg O. Rummo, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of sciences of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Valentina F. Sasonkina, Chairperson of the Council of the Republican Public Association of Pharmaceutical Specialists «FARMABEL» (Minsk)

Marina V. Shtonda, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor V. Vasilevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Gennady G. Voronov, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization, Belarusian State Medical University (Minsk)

Lyudmila A. Zhilevich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Republican Gerontological Center (Active Longevity) (Minsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

Новостная лента научных событий и достижений летом этого года была чрезвычайно актуальна и разнообразна. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утвержден ряд клинических протоколов диагностики и лечения:

- «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с папулосквамозными нарушениями»; «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с буллезными нарушениями»; «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с дерматитом и экземой»; «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с инфекциями кожи и подкожной клетчатки» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 июня 2024 г. № 107);
- «Диагностика, лечение и медицинская профилактика инфаркта мозга (детское население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 июля 2024 г. № 127);
- «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (детское население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 июня 2024 г. № 98);
- «Диагностика и лечение анемии недоношенных» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 июня 2024 г. № 97);
- «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с ортопедо-травматологической патологией в стационарных условиях» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 июня 2024 г. № 109);
- «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с травмами опорно-двигательного аппарата в стационарных условиях»; «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с травмами позвоночника в стационарных условиях»; «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями позвоночника в стационарных условиях»; «Диагностика и лечение эндоскопическими методами пациентов (взрослое население) с повреждениями коленного и плечевого суставов»; «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями коленного сустава»; «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями тазобедренного сустава» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 июня 2024 г. № 109).



На сайте Европейского общества кардиологов ESC опубликованы Рекомендации Европейского общества кардиологов 2024 года – Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению повышенного артериального давления и гипертонии (2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension). Источник: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Elevated-Blood-Pressure-and-Hypertension>.

Несмотря на то, что в рекомендациях 2024 года сохраняется определение гипертонии как «артериальное давление 140/90 мм рт. ст. или выше», введена новая категория повышенного артериального давления, которая определяется как АД 120–139/70–89 мм рт. ст.

Еще одним важным изменением является то, что в рекомендациях ESC 2024 года введен новый целевой диапазон достижения уровня систолического артериального давления – 120–129 мм рт. ст. для большинства пациентов, получающих лекарственную терапию, но при обязательном условии хорошей переносимости лечения. Таким образом, произошел сдвиг парадигмы ведения пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с предыдущими европейскими рекомендациями, когда рекомендовалось в первую очередь лечить пациентов при АД <140/90 мм рт. ст. и только после этого рассматривать возможность лечения при уровне <130/80 мм рт. ст., в новом документе рекомендуется в первую очередь лечить пациентов при систолическом АД 120–129 мм рт. ст.

В рекомендациях также представлены дополнительные условия обеспечения безопасности лечения по низкому целевому уровню систолического АД (принцип ALARA) у ослабленных (независимо от возраста) и пожилых людей, а также у тех, кто не переносит целевой показатель основного лечения 120–129 мм рт. ст.

В документе ESC 2024 впервые даны рекомендации по использованию почечной денервации для лечения артериальной гипертензии. Однако из-за отсутствия доказательств относительно пользы/риска сердечно-сосудистых исходов не рекомендуется применять этот вид вмешательства в качестве лечения первой линии, а также пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <40 мл/мин/1,73 м²) или вторичной артериальной гипертензией.

Опубликовано новое руководство ESC по лечению заболеваний периферических артерий и аорты (2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases). Источник: <https://www.escardio.org/>

Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Arterial-and-Aortic-Diseases.

От заболеваний периферических артерий во всем мире страдают около 113 миллионов человек в возрасте 40 лет и старше, заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая 15–20% у людей в возрасте 70 лет и старше и 20–30% у людей в возрасте 80 лет и старше. За последние 30 лет распространенность заболеваний периферических артерий увеличилась на 72%, несмотря на то что население мира выросло только на 45%.

Наиболее важные рекомендации в новом документе 2024 года касаются:

- важности скрининга, т. к. значительная часть пациентов не имеет симптомов; диагноз может быть установлен с помощью неинтервенционного сосудистого теста;
- хронической природы заболеваний периферических артерий, что требует пожизненного наблюдения со стороны специалистов многопрофильной команды;
- необходимости комплексных стратегий лечения. Оптимальное фармакологическое лечение включает антитромботическую, гиполипидемическую, антигипертензивную и противодиабетическую терапию, а также делается акцент на физических упражнениях и изменении образа жизни.

В новых рекомендациях ESC 2024 г. по лечению фибрилляции предсердий (2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation) подчеркивается важность оптимального лечения в соответствии с новым методом AF-CARE, который был разработан для того, чтобы каждый пациент с фибрилляцией предсердий мог получить пользу от последних научных достижений: [C] Коморбидность и управление факторами риска; [A] Избегайте инсульта и тромбозмболии; [R] Уменьшить симптомы за счет контроля скорости и ритма; [E] Оценка и динамическая переоценка. Источник: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation>.

В новых рекомендациях также подчеркивается важность совместного принятия решений по лечению и уходу, включая как пациентов, так и многопрофильную команду специалистов. Особое внимание уделяется обучению пациентов, членов их семей и медицинских работников, чтобы гарантировать, что все они имеют возможность сделать правильный выбор лечения для каждого пациента. Большое внимание в новом документе уделяется результатам новых клинических исследований, которые могут повлиять на изменение ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевыми новыми особенностями являются:

- более широкое применение соответствующей антикоагулянтной терапии и использование шкалы CHA2DS2-VA (без учета пола) для принятия решений;
- подход, ориентированный на безопасность, например, путем отсрочки кардиоверсии, если продолжительность фибрилляции предсердий превышает 24 часа, или полного учета любых потенциальных нежелательных реакций и осложнений антиаритмических препаратов;
- интеграция контроля частоты сердечных сокращений и ритма с совместным принятием решений о проведении катетерной и хирургической абляции.

Каждый пациент с фибрилляцией предсердий нуждается в постоянном наблюдении и динамической оценке эффективности и безопасности терапии.

Еще один важный документ – Руководство ESC по лечению хронических коронарных синдромов (2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes). Источник: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>.

В этом документе уделено особое внимание состоянию не только крупных, но и мелких кровеносных сосудов сердца. Новые модели оценки вероятности закупорки крупных артерий помогают более точно диагностировать обструктивную ишемическую болезнь сердца.

В рекомендациях также отмечены оптимальный выбор и последовательность испытаний, а также лекарственные препараты и вмешательства для предотвращения осложнений заболевания и улучшения самочувствия и качества жизни пациентов. Кроме того, подчеркивается фундаментальная роль участия пациентов в процессе лечения, а также необходимость инвазивного коронарного функционального тестирования для пациентов с постоянными симптомами и подозрением на ANOCA/INOCA, которые не реагируют на медикаментозную терапию, предусмотренную рекомендациями. Это тестирование позволяет определить основные эндотипы и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Еще одна новая рекомендация в этом документе – использование модели прогнозирования клинической вероятности обструктивной ишемической болезни сердца. Эта модель прогнозирования помогает определить, какие пациенты нуждаются в дальнейшем тестировании, а какие могут быть исключены из него.

Для пациентов с симптомами, указывающими на хронический коронарный синдром, рекомендуется

использовать компьютерную томографическую ангиографию для исключения коронарного атеросклероза или оценки риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе анатомии заболевания. Однако редко бывает достаточно одного неинвазивного теста для диагностики обструктивного заболевания эпикардиальных коронарных артерий, поэтому требуется последовательный подход. Также рекомендуется использовать магнитно-резонансную томографию сердца для оценки функциональной значимости закупорок. Эти дополнительные исследования помогают диагностировать ANOCA/INOCA, когда КТА не выявляет обструкцию.

У пациентов с крупными закупорками коронарных артерий рекомендуется хирургическая или чрескожная реваскуляризация для определенных анатомических и/или клинических групп пациентов. Эти процедуры помогают продлить выживаемость и снизить смертность от сердечно-сосудистых причин, а также уменьшить симптомы, вызванные ишемией сердца.

Показания к коронарной реваскуляризации в рекомендациях 2024 года во многом аналогичны показаниям 2018 года. Выбор метода реваскуляризации должен основываться на профиле пациента, анатомии коронарных артерий, процедурных факторах, предпочтениях пациента и ожиданиях результата.

Рекомендации также подчеркивают важность обучения пациентов и их участия в принятии решений и самопомощи, а также упрощенных схем лечения и мобильных медицинских вмешательств для улучшения приверженности здоровому образу жизни и медикаментозной терапии.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Клиническая фармакология

*Беридзе Р.М., Романова И.С.,
Козловский А.Н., Скоромный А.Н.*
Проблемные вопросы
фармакотерапии алкогольного
делирия в практике врача –
анестезиолога-реаниматолога 500

*Гурьянова И.Е., Романова И.С., Кожанова И.Н.,
Белевцев М.В., Семёнов А.В., Солнцева А.В.*
Фармакоэкономический анализ
применения С1-ингибитора
в лечении приступа наследственного
ангионевротического отека: данные
клинической практики в Беларуси 513

Фармакоэкономика

*Романова И.С., Кожанова И.Н.,
Чак Т.А., Семёнов А.В.*
Фармакоэкономическая оценка
применения Гамманорм/Скувиги
(иммуноглобулина нормального
человеческого для подкожного введения,
раствор 165 мг/мл) для лечения взрослых
пациентов с первичным иммунодефицитом
в условиях системы здравоохранения
Республики Беларусь 526

Терапия

Марьенко И.П.
Тактика ведения пациентов
с рецидивирующим
головокружением 539

Масько М.В.
Болезнь депонирования пирофосфата
кальция: диагностика и лечение 549

Клинический случай

*Королева А.А., Маргашова Т.В.,
Журавков Ю.Л., Белоусова Т.А.,
Гавриленко Л.Н., Романова И.С.,
Штыхно С.И.*
Клинический случай амиодарон-
индуцированного тиреотоксикоза 563

*Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.,
Диденко Н.С., Примак С.В.*
Инфаркт селезенки и тромбоз
мелких ветвей легочной артерии:
клинический случай 568

Обзоры. Лекции

*Мацкевич С.А., Романова И.С.,
Кожанова И.Н., Чак Т.А.,
Пархомец М.И.*
Гиперурикемия и сердечно-сосудистые
заболевания 576

Реабилитация

Каримходжаева С.А., Якубова М.М.
Особенности нейрореабилитации
компрессионно-ишемических
невропатий плечевого пояса
и верхних конечностей среди
сотрудников силовых структур 585

Яковлева Н.В., Волотовская А.В.
Ранняя электростимуляция
у детей с повреждением
плечевого сплетения в родах 596

Ясинская Я.К., Кузьминова Т.А.
Коррекция функциональных
нарушений активности у пациентов
с рассеянным склерозом 604

*Высогорцева О.Н.,
Муминова Н.Х.*
Роль методов восточной медицины
в комплексной реабилитации
пациентов с нейропсихологическими
проявлениями постковидного
синдрома 614

*Основина И.П.,
Чистякова Ю.В., Довгалюк Ю.В.*
Применение транскраниальной
микрополяризации в реабилитации
пациентов с острыми нарушениями
мозгового кровообращения 630

Можейко Л.Ф.
Клинические критерии
приемлемости реабилитационной
терапии после медикаментозного
аборта 638

Новикова И.А.
Пути комплексной
иммунореабилитации
пациентов с синдромом
поствирусной астении 645

Clinical pharmacology

Beridze R., Romanova I., Kozlovsky A., Skoromny A.
Problematic Issues of Pharmacotherapy of Alcoholic Delirium in the Practice of an Anesthesiologist-Resuscitator501

Guryanova I., Romanova I., Kozhanova I., Belevtsev M., Siamionau A., Solntsava A.
Pharmacoeconomic Analysis of the Use of C1-inhibitor in Treatment of Hereditary Angioedema: Clinical Trial Data in Belarus514

Pharmacoeconomics

Romanova I., Kozhanova I., Chak T., Semyonov A.
Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuvig (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Adult Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus527

Therapy

Maryenko I.
Management of Patients with Recurrent Vertigo539

Masko M.
Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Diagnosis and Treatment550

Clinical case

Koroleva A., Marhashova T., Zhuravkov Y., Belousova T., Gavrilenko L., Romanova I., Shtychno S.
Clinical Case of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis563

Kalenchic T., Kabak S., Didenko N., Primak S.
Splenic Infarction and Pulmonary Embolism: Case Report569

Reviews and lectures

Matskevich S., Romanova I., Kozhanova I., Chak T., Parkhomets M.
Hyperuricemia and Cardiovascular Diseases576

Rehabilitation

Karimkhodjaeva S., Yakubova M.
Features of Neurorehabilitation of Compression-Ischemic Neuropathies of the Shoulder Girdle and Upper Extremities Among Law Enforcement Officers586

Yakauleva N., Volotovskaya A.
Early Electrical Stimulation in Children with Brachial Plexus Injury in Labor597

Iasinskaia I., Kuzminova T.
Correction of Functional Activity Disorders in Patients with Multiple Sclerosis605

Visogortseva O., Muminova N.
The Role of Oriental Medicine Methods in Complex Rehabilitation of Patients with Neuropsychological Manifestations of Post-Covid Syndrome615

Osnovina I., Chistyakova Yu., Dovgalyuk Yu.
The Use of Transcranial Micropolarization in the Rehabilitation of Patients with Acute Cerebrovascular Accident631

Mozheiko L.
Medical Termination of Pregnancy and Clinical Criteria for the Acceptability of Rehabilitation Therapy638

Novikova I.
Ways of Comprehensive Immunorehabilitation of Patients with Post-Viral Asthenia Syndrome645



Беридзе Р.М.^{1,2}✉, Романова И.С.³, Козловский А.Н.², Скоромный А.Н.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная клиническая психиатрическая больница, Гомель, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проблемные вопросы фармакотерапии алкогольного делирия в практике врача – анестезиолога-реаниматолога

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Беридзе Р.М.; концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование – Романова И.С.; координирование анализа теоретической информации с клинической практикой – Козловский А.Н.; координирование анализа теоретической информации с клинической практикой – Скоромный А.Н.

Подана: 12.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: renat.beridze@mail.ru

Резюме

Проблема алкоголизации населения – одна из важных проблем современности. Злоупотребление алкоголем приводит к неблагоприятным последствиям, в том числе к риску развития различных заболеваний. Синдром отмены алкоголя, который возникает после внезапного прекращения алкоголизации, имеет разные клинические формы, однако самой тяжелой из них является алкогольный делирий, или «белая горячка». Установлено, что продолжительность пребывания пациентов с алкогольным делирием в стационаре, а также длительность нахождения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии выше, чем у пациентов без делирия и без алкогольной зависимости вовсе. Смертность при алкогольном делирии обусловлена не только основным, но и сопутствующими заболеваниями. Интенсивная терапия включает в себя решение сразу нескольких задач: снижение/устранение возбуждения и других симптомов делирия, предупреждение осложнений основного заболевания, лечение коморбидной патологии, контроль нежелательных эффектов проводимой терапии и др. «Золотым стандартом» при проведении седации является такое состояние пациента, при котором его легко «разбудить», но в то же время достигнут клинический эффект. Основная группа препаратов для лечения алкогольного делирия – бензодиазепины. Дозировки диазепама, указанные в отечественных клинических протоколах, выше, чем в инструкциях к препарату, что требует от врача индивидуального подхода к каждому пациенту и наличия профессионального опыта в работе как с данным состоянием, так и с разными лекарственными формами диазепама. Выбор режима дозирования препарата должен носить не эмпирический характер, а должен быть определен прежде всего степенью тяжести клинического состояния конкретного пациента и его индивидуальным ответом на интенсивную терапию. Применение бензодиазепинов при алкогольном делирии в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть связано с возникновением нежелательных лекарственных реакций (в том числе лекарственно-индуцированного

(бензодиазепинового) делирия). Перспективным направлением является изучение фармакогенетических аспектов интенсивной терапии алкогольного делирия бензодиазепинами, особенно у пациентов с рефрактерной формой делирия. Создание калькулятора дозировок бензодиазепинов на основании общего состояния пациента и его психического статуса может повлиять на продолжительность госпитализации в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и, как следствие, на прямые медицинские затраты, обусловленные пребыванием пациента в стационаре.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, алкогольный делирий, бензодиазепины, фармакотерапия

Beridze R.^{1,2}, Romanova I.³, Kozlovsky A.², Skoromny A.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital, Gomel, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Problematic Issues of Pharmacotherapy of Alcoholic Delirium in the Practice of an Anesthesiologist-Resuscitator

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material, processing, text writing, editing – Beridze R.; concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing – Romanova I.; coordinating the analysis of theoretical information with clinical practice – Kozlovsky A.; coordinating the analysis of theoretical information with clinical practice – Skoromny A.

Submitted: 12.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: renat.beridze@mail.ru

Abstract

The problem of alcoholism in the population is one of the important problems of our time. Alcohol abuse leads to adverse consequences, including the risk of developing various diseases. Alcohol withdrawal syndrome, which occurs after a sudden cessation of alcoholism, has different clinical forms, but the most severe of them is delirium tremens. It has been established that the length of stay of patients with alcoholic delirium in the hospital, as well as the duration of stay in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, is higher than that of patients without delirium and without alcohol dependence at all. Mortality in delirium tremens is caused not only by the underlying disease, but also by concomitant diseases. Intensive therapy includes solving several problems at once: reducing/eliminating agitation and other symptoms of delirium, preventing complications of the underlying disease, treating comorbid pathology, monitoring the undesirable effects of therapy, etc. The "gold standard" for sedation is the patient's condition in which it is easy to "wake up", but at the same time a clinical effect is achieved. The main group of drugs for the treatment of alcoholic delirium are benzodiazepines. The dosages of diazepam indicated in clinical protocols are higher than in the instructions for the drug, which requires the doctor to take an individual approach

to each patient and have professional experience in working with both this condition and different dosage forms of diazepam. The choice of drug dosage regimen should not be empirical in nature, but should be determined, first of all, by the severity of the clinical condition of a particular patient and his individual response to intensive therapy. The use of benzodiazepines for alcoholic delirium in dosages exceeding the average therapeutic value may be associated with the occurrence of adverse drug reactions (including drug-induced (benzodiazepine) delirium). A promising direction is to study the pharmacogenetic aspects of intensive treatment of alcoholic delirium with benzodiazepines, especially in patients with refractory delirium. Creating a benzodiazepine dosage calculator based on the patient's general condition and mental status can affect the length of hospitalization in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care and, as a result, the direct medical costs associated with the patient's hospital stay.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, alcoholic delirium, benzodiazepine, pharmacotherapy of delirium

Проблема алкоголизации населения – одна из важных проблем современности. Существует мнение, что злоупотребление алкоголем присуще только населению наименее развитых стран, однако, как показывают статистические данные [1], проблема злоупотребления алкоголем касается всех стран мира. Злоупотребление алкоголем – это употребление алкоголя в дозах, которые являются пагубными для организма и связаны с риском вреда здоровью. Для понимания количества употребляемого человеком алкоголя введено понятие «стандартная доза», которая эквивалентна 250 мл пива 5% об., 100 мл сухого вина 13% об. или 30 мл крепкого алкоголя 40% об. (коньяк, водка, виски) [1, 2]. Вредной (а иногда и опасной) дозой для женщин считается более 2–3 стандартных доз в день или 14 стандартных доз в неделю; для мужчин – более 3–4 стандартных доз в день или 21 доза в неделю [1].

Злоупотребление алкоголем, как правило, имеет два стереотипных типа поведения: либо систематический прием относительно небольших доз алкоголя, либо несистематический прием больших доз. Причем у пациентов, независимо от конкретной схемы приема алкоголя, злоупотребление приводит к неблагоприятным последствиям, в том числе к риску развития различных заболеваний: травмы, полученные в состоянии алкогольного опьянения, эпилептические приступы, тревожно-депрессивные состояния, нарушения сна, артериальная гипертензия, поражения печени и желудка. Согласно научным публикациям [3–5], злоупотребление алкоголем также имеет прямую связь с увеличением суицидальных показателей, особенно у лиц мужского пола. Хотя механизмы формирования алкогольной зависимости одинаковы как у мужчин, так и у женщин, женский алкоголизм протекает более стремительно по ряду причин: меньшая масса тела, колебания гормонального фона, низкая приверженность к терапии, социальные установки (если мужской алкоголизм воспринимается достаточно спокойно и привычно, то женский резко осуждается и считается неприемлемым).

Качественно иным состоянием является алкогольная зависимость (алкоголизм). Данное психическое расстройство характеризуется патологическим пристрастием

к алкоголю, чувством физического и/или психического дискомфорта при воздержании от употребления.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ) выделяет следующие диагнозы, связанные с алкогольной зависимостью [6]:

- F10.2 Синдром зависимости;
- F10.3 Абстинентное состояние;
- F10.4 Абстинентное состояние с делирием;
- F10.5 Психотическое расстройство:
 - F10.50 Психотическое расстройство шизофреноподобное;
 - F10.51 Психотическое расстройство, преимущественно бредовое;
 - F10.52 Психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное;
 - F10.53 Психотическое расстройство, преимущественно полиморфное;
 - F10.54 Психотическое расстройство с преобладанием депрессивной симптоматики;
 - F10.55 Психотическое расстройство с преобладанием маниакальной симптоматики;
 - F10.56 Психотическое расстройство смешанное.

В то же время в Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V, США, 2013 г.) [7], злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость объединены в расстройства, связанные с приемом алкоголя, однако данная классификация не имеет понятия «алкогольный делирий», а также не классифицирует психотические расстройства, которые описаны в МКБ 10-го пересмотра. В DSM-V указан диагноз «делирий», однако в его критериях этиологической причиной могут быть как интоксикация психоактивными веществами, абстиненция, воздействие токсина, медицинское состояние, так и множественная этиология.

Приблизительно у половины пациентов, злоупотребляющих алкоголем, выявляется когнитивный дефицит (нарушение внимания, снижение концентрации, ухудшение темпа речи и мышления), а у каждого десятого вообще возникает деменция с подкорково-корковыми проявлениями [8]. Это происходит вследствие ряда факторов: дефицит тиамина, дисметаболические нарушения, связанные с печеночной недостаточностью, а также непосредственное влияние этанола на нейроны. Приводящее к этому нарушение ретикулярного звена, а также когнитивные расстройства проявляются тревогой, депрессией, слуховыми галлюцинациями, бредом. Помимо описанных выше нарушений у пациентов с пагубным употреблением алкоголя возникают: центральный pontинный миелолиз, болезнь Маркиафавы – Биньями, алкогольная полинейропатия и миопатия [8].

Как алкоголь влияет на головной мозг и какие нейромедиаторные типы алкоголизма существуют?

Известно, что в результате употребления алкоголя возникают изменения эмоций [9]. Это связано с влиянием на нейромедиаторные системы. При употреблении небольшой дозы (до 10–20 г спиртового эквивалента) алкоголь активизирует дофаминовую систему, которая отвечает за «вознаграждение» мозга, вызывает положительные эмоции, любопытство, однако не приводит к двигательным нарушениям. В дозе 20–60 г спиртового эквивалента алкоголь оказывает влияние на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), снижает уровень тревоги, отмечается седативный эффект, а иногда – депрессивный. При увеличении дозировки алкоголя до 100 г

спиртового эквивалента (например, 250 мл водки) возникает сбой медиаторных систем. Клинически это проявляется в виде патологического опьянения, редко – как корсаковский синдром (выпадение памяти, спутанность сознания, поведенческие изменения), асоциальное поведение, алкогольная амнезия.

Таким образом, исходя из активации конкретных систем нейромедиаторов, выделяют следующие типы алкоголизма [9]:

- «дофаминовый алкоголизм» – употребление алкоголя с целью «взбодриться», улучшить настроение. Синдром отмены алкоголя (СОА) при данном типе носит депрессивный характер с суицидальными наклонностями;
- «ГАМК-алкоголизм» – употребление для снижения уровня тревоги, беспокойства, агрессии. В данном случае СОА выражается в обманах восприятия, алкогольном делирии.

Как и любое другое заболевание, алкоголизм имеет свои черты и тенденции, которые можно проследить, используя международные шкалы. Так, например, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан простой, но важный инструмент для быстрого выявления людей, злоупотребляющих алкоголем, – опросник AUDIT (AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test) [1]. Состоит из 10 вопросов и применяется для получения подробной информации о характере потребления алкоголя, для выявления потребления с вредными последствиями, а также возможной алкогольной зависимости. Существует краткая версия AUDIT-C (включает только три вопроса шкалы), которая оптимальна для первичной и быстрой оценки уровня злоупотребления алкоголем.

Помимо AUDIT существует информативный тест CAGE (Cutdown – уменьшение, Annoyance – раздражение, Guilt – вина, Eyoopener – пробуждающийся) [1]. Данный опросник в наибольшей мере учитывает национальные особенности отношения к алкоголю, в частности российский менталитет. Чем больше баллов набирает пациент, тем выше вероятность того, что паттерн употребления алкоголя является патологическим.

Тяжелой формой СОА является алкогольный делирий (АлД), или «белая горячка». Установлено, что продолжительность пребывания пациентов с АлД в стационаре, а также длительность нахождения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) выше, чем у пациентов без АлД и без алкогольной зависимости вовсе [10]. Смертность при алкогольном делирии обусловлена не только основным, но и сопутствующими заболеваниями (витальные нарушения дыхания, госпитальная пневмония, нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния крови, панкреатит, острое повреждение почек, нарушения сердечного ритма, гипертермия, а также осложнения, возникающие в результате судорог) [10–13].

Как правило, делирий формируется на фоне тяжелой алкогольной абстиненции, которая соответствует двум главным критериям: прекращение или сокращение длительного и обильного употребления алкоголя, а также наличие симптомов абстиненции, которые не связаны с прекращением приема других психоактивных веществ (ПАВ).

Диагностическими критериями абстинентного состояния с делирием (по МКБ 10-го пересмотра) являются (необходимо наличие всех перечисленных пунктов) [6]:

- 1) измененное сознание и внимание;
- 2) искажения восприятия, зрительные иллюзии и галлюцинации;

- 3) нарушения абстрактного мышления и понимания;
- 4) нарушения памяти на недавние события;
- 5) дезориентировка во времени, а в более тяжелых случаях – в месте и собственной личности;
- 6) психомоторные расстройства (гипо- или гиперактивность и непредсказуемость перехода от одного состояния к другому, повышенный или сниженный поток речи, реакции ужаса);
- 7) расстройства ритма «сон – бодрствование» (бессонница ночью, сонливость днем, беспокойные сны или кошмары, которые при пробуждении могут продолжаться как галлюцинации);
- 8) эмоциональные расстройства (например, депрессия, тревога или страхи);
- 9) раздражительность, эйфория, апатия или недоумение и растерянность;
- 10) начало обычно быстрое, состояние в течение дня колеблющееся, общая продолжительность – до 6 месяцев.

Как и для злоупотребления алкоголем, для диагностики тяжелого СОА есть несколько оценочных шкал. Самая известная – шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale – Revised (CIWA-Ar)) [10]. Данная шкала может применяться в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь и включает 10 критериев: тошнота и рвота, тремор, потливость, тревожность, возбуждение, расстройство тактильного ощущения, слуховые галлюцинации, зрительные расстройства и ощущение света, цефалгия, нарушения ориентации и восприятия. Установлено, что риск формирования тяжелого СОА с развитием судорог и делирия особенно высок при сумме баллов, набранных при использовании шкалы CIWA-Ar, более 15. Риск осложнений имеет прямую корреляционную связь с количеством баллов данной шкалы [10].

Для определения степени тяжести СОА могут быть использованы и другие оценочные шкалы, например, Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS), которую считают более эффективной при отсутствии продуктивного контакта с пациентом [10]. Данная шкала базируется на оценке 11 основных соматических симптомов: частота пульса, диастолическое артериальное давление, температура тела, частота циклов дыхания, потоотделение, тремор, житация, контактность, ориентация (во времени, личности, пространстве), галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные), тревога/беспокойство/страх. В зависимости от количества полученных баллов при осмотре синдром отмены алкоголя подразделяется на «легкий», «средней тяжести» и «тяжелый».

СОА имеет стадийность в появлении основных симптомов:

- тремор – наиболее ранний симптом СОА, который может быть зафиксирован в первые 6 часов после прекращения алкоголизации;
- обманы восприятия (галлюцинации, иллюзии) – появляются спустя 12–24 часа после отмены алкоголя и могут быть зрительными (чаще всего), слуховыми, тактильными. Обманы восприятия, как правило, яркие, могут представляться в виде животных, насекомых и носить агрессивный характер;
- судороги – возникают на самых ранних сроках СОА. У 60% пациентов возникают повторные судорожные приступы, что приводит к повышению внутричерепного давления. Согласно научным исследованиям [14], появление в клинической картине СОА судорог повышает риск летального исхода в 4 раза. Нередко судорожный

синдром обусловлен сопутствующей патологией: черепно-мозговая травма, синдром отмены других ПАВ, эпилепсия;

- алкогольный делирий – продолжительность варьируется от 3–4 дней до двух недель. Как правило, АлД заканчивается длительным сном, что снижает возбудимость и улучшает метаболизм нейронов. Выделяют два типа АлД: гиперактивный (с психомоторным возбуждением, суетливостью, говорливостью) и гипоактивный (со сниженной психомоторной активностью), среди которых гипоактивный АлД для клиницистов представляет более сложную задачу вследствие задержки диагностики и начала интенсивной терапии [15].

Пациентов с алкогольным делирием рекомендуется госпитализировать в ОАРИТ [16]. Данная тактика разработана с целью оценки степени тяжести пациента и тщательного контроля за его состоянием на фоне проводимой фармакотерапии.

Сложность ведения пациентов с АлД связана также с риском прогрессирования основного заболевания или развития осложнений, что увеличивает время нахождения в ОАРИТ (появляется потребность в проведении искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке и др.). Наиболее опасным осложнением тяжелых форм СОА является микробная контаминация, к чему предрасполагает катетеризация периферических и центральных вен, мочевого пузыря, а также установка назо-гастрального зонда, интубация трахеи.

Интенсивная терапия АлД включает в себя решение сразу нескольких задач: снижение/устранение возбуждения и других симптомов делирия, предупреждение осложнений основного заболевания, лечение коморбидной патологии, контроль нежелательных эффектов проводимой терапии и др. Устранение психоэмоционального возбуждения пациентов является одним из важнейших компонентов терапии АлД. «Золотым стандартом» при проведении седации является такое состояние пациента, при котором его легко «разбудить», но в то же время достигнут клинический эффект [10]. Для оценки уровня медикаментозной седации в ОАРИТ применяется «Шкала RASS» – шкала возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) [16].

Фармакотерапия АлД в Республике Беларусь регламентирована следующими нормативными правовыми актами:

- клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 ноября 2022 г. № 108 «Оказание медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ (взрослое и детское население)»;
- клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 августа 2021 г. № 99 «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях».

Согласно клиническому протоколу № 108 для лечения алкогольного делирия применяются [17]:

- анксиолитики из группы бензодиазепинов (БЗД) (конкретные примеры препаратов и дозировки не указаны, только пути введения – внутримышечно или внутривенно, а после купирования – внутрь);
- антипсихотики (галоперидол 1,5–5 мг каждые 6 часов до 30 мг/сутки);
- при развитии острых экстрапирамидных гиперкинезов – диазепам (без уточнения дозировки и путей введения);

- инфузионная терапия;
 - симптоматическая терапия.
- Алгоритм лечения АлД по клиническому протоколу № 99 [16]:
- препарат выбора – галоперидол (в легких случаях назначается внутрь по 0,5–2 мг 2–3 раза в сутки; в более тяжелых случаях вводится внутривенно по 5–10 мг каждые 10–15 минут до получения эффекта или достижения дозы 30 мг; в отдельных случаях используются высокие дозы (40 мг и выше в сутки, максимум – 60 мг));
 - альтернативное лекарственное средство для лечения делирия – хлорпротиксен (назначается внутрь по 15–50 мг до 3 раз в сутки);
 - при недостаточной эффективности галоперидола и хлорпротиксена возможно использование фенобарбитала (1–3 мг/кг/сутки внутрь 1–3 раза в день; при тяжелом течении – 6–15 мг/кг/сутки (что является терапией off-label));
 - бензодиазепины (диазепам, мидазолам) предпочтительны в лечении синдрома отмены алкоголя; при другой этиологии делирия используются с осторожностью (способны усилить дезориентацию);
 - в качестве альтернативы бензодиазепинам с целью купирования делирия назначаются агонисты α -2-адренорецепторов (дексмедетомидин, клонидин (off-label-терапия));
 - другие лекарственные препараты, используемые для медицинской профилактики и лечения СОА: β -адреноблокаторы (пропранолол, метопролол (дозировки в протоколе не указаны)) и α -2-агонисты (примеры препаратов выше).

Бензодиазепины являются препаратами выбора при лечении АлД. Именно они обладают наилучшей доказательной базой эффективности и положительно зарекомендовали себя в рандомизированных исследованиях с включением пациентов с абстиненцией [11, 18, 19].

Препаратом выбора из группы БЗД является диазепам [10]. Его преимуществами в интенсивной терапии АлД являются быстрое начало действия (особенно при внутривенном введении) и высокая клиническая эффективность [10].

Режим дозирования БЗД при купировании СОА согласно клиническому протоколу № 99 представлен в табл. 1 [16].

В инструкции по медицинскому применению лекарственного средства мидазолам такое показание, как синдром отмены алкоголя, а также режим дозирования при синдроме отмены алкоголя не указаны [21].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства диазепам (таблетки по 5 мг) доза препарата для облегчения симптомов при алкогольном абстинентном синдроме составляет 10 мг 3–4 раза в сутки в первые 24 часа с последующим уменьшением до 5 мг 3–4 раза в сутки по мере необходимости [22]. Дозировка при алкогольном делирии не указана.

Дозировка диазепама в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения (5 мг/мл) при алкогольном делирии: 10–20 мг внутривенно или внутримышечно (указано, что могут потребоваться высокие дозы) [23].

Принимая во внимание информацию, изложенную в табл. 1, и сравнивая дозы диазепама, указанные в инструкциях по применению лекарственных средств [22, 23], можно выяснить, что дозировки диазепама, указанные в клиническом протоколе № 99 [16], выше, чем в инструкциях к препарату, что требует от врача индивидуального подхода к каждому пациенту и наличия профессионального опыта в работе

Таблица 1
Режим дозирования бензодиазепинов при купировании синдрома отмены алкоголя, согласно клиническому протоколу № 99 [16]
Table 1
The dosage regimen of benzodiazepines for the relief of alcohol withdrawal syndrome, according to clinical protocol No. 99 [16]

Лекарственный препарат	Внутривенно болюсно – титрование до эффекта	Поддерживающая доза
Диазепам	2,5–10 мг каждые 5–10 минут	2,5–10 мг при необходимости каждый час либо инфузия. Максимальная суточная доза у пациентов без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг/сутки; при проведении ИВЛ доза может быть увеличена до 2–3 мг/кг/сутки. При проведении седации диазепамом максимальная суточная доза – 96 мл (480 мг)
Мидазолам	1–5 мг	0,03–0,3 мг/кг/ч через шприцевой дозатор. Максимальная суточная доза у пациентов без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг/сутки; при проведении ИВЛ доза может быть увеличена до 2–3 мг/кг/сутки

Примечание: лекарственные препараты (диазепам, мидазолам) входят в Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС, 2024 [20]).

как с данным состоянием, так и с диазепамом (разной лекарственной формы). Выбор режима дозирования препарата должен носить не эмпирический характер, а должен быть определен прежде всего степенью тяжести клинического состояния конкретного пациента и его индивидуальным ответом на интенсивную терапию. К сожалению, нередко врач – анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с отсутствием терапевтического эффекта или рефрактерностью к проводимому лечению БЗД. В то же время применение бензодиазепинов при алкогольном делирии в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть связано с возникновением нежелательных лекарственных реакций (в том числе лекарственно-индуцированного (бензодиазепинового) делирия) [24]. Таким образом, актуальным является создание алгоритма или стратегии назначения бензодиазепинов в первые и последующие сутки интенсивной терапии в ОАРИТ, учитывая оценку общего состояния пациента по общереанимационным (шкала ком Глазго, шкала RASS) и специализированным шкалам (CIWA-Ar, AWS), психический статус, данные объективного осмотра, результаты лабораторных исследований. Перспективным направлением является изучение фармакогенетических аспектов интенсивной терапии АлД бензодиазепинами, особенно у пациентов с рефрактерной формой делирия.

Для лечения алкогольного делирия выделяют несколько режимов введения БЗД [10]: режим нагрузочных доз (табл. 2), режим введения препаратов на основании оценки выраженности симптомов СОА (диазепам 10–20 мг внутривенно каждые 1–4 часа), а также режим введения фиксированных доз. Последний, как правило, не рекомендуется к использованию ввиду высокого риска возникновения осложнений. Наиболее оптимальным считают режим нагрузочных доз, так как он способствуют более быстрому появлению клинического эффекта [10].

Осложнениями режима введения диазепама на основании оценки выраженности симптомов синдрома отмены алкоголя являются центральная и обструктивная дыхательная недостаточность. В связи с этим врачу – анестезиологу-реаниматологу

Таблица 2
Режим нагрузочных доз диазепама
Table 2
Diazepam loading dose regimen

Внутривенный болюс	Оценка эффекта через 10 минут
5 мг	Не достигнут
5 мг	Не достигнут
10 мг	Не достигнут
10 мг	Не достигнут
20 мг	Не достигнут
Затем 5–20 мг/ч до достижения эффекта	

необходимо быть готовым к протекции дыхательных путей и интубации трахеи. Учитывая это, к интенсивной терапии БЗД нужно подходить с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой, при наличии дисфункции печени. При данных состояниях научное сообщество рекомендует использовать режим введения бензодиазепинов, основанный на клинических симптомах алкогольного делирия. Данное разграничение режимов не указано ни в одном из изученных нами действующих клинических протоколов [16, 17].

В клиническом протоколе № 108 сказано, что дозировки, указанные в нем, соответствуют первому дню интенсивной терапии и в последующие дни должны быть снижены на 25% ежедневно [17]. Исходя из практики интенсивной терапии пациентов с алкогольным делирием, высокие поддерживающие дозировки могут понадобиться и на последующие сутки, что связано со степенью тяжести СОА, развития АлД, невозможностью достичь нужного уровня медикаментозной седации в ОАРИТ. Также необходимо помнить о различиях в биодоступности диазепама (при выборе таблетированной формы или раствора для внутривенного и внутримышечного введений), что влияет на время наступления и интенсивность развития клинического эффекта [22, 23].

Таким образом, широкий диапазон предлагаемых в клинических протоколах доз диазепама, разные пути введения лекарственного препарата при состоянии отмены алкоголя, отсутствие оценочных шкал, позволяющих определить стартовую терапию на основании степени тяжести пациента, снижают скорость принятия решений при оказании помощи пациентам с АлД в условиях ОАРИТ, что особенно важно в первые сутки лечения и может предопределять дальнейшую динамику состояния пациента. Создание калькулятора дозировок БЗД (или алгоритма подбора) на основании общего состояния пациента и его психического статуса может повлиять на продолжительность госпитализации в ОАРИТ и, как следствие, на прямые медицинские затраты, обусловленные пребыванием пациента в ОАРИТ.

Как построить грамотную стратегию интенсивной терапии и рассчитать дозировку, необходимую для наступления медикаментозной седации при АлД, пациентам, которые не поддаются лечению по стандартным схемам или имеют толерантность к диазепаму?

Приведем пример из практики.

Пациент мужского пола, 44 года, с массой тела 70 кг поступил в ОАРИТ учреждения здравоохранения г. Гомеля с диагнозами F10.52 «психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное, вследствие употребления алкоголя»

и F10.2 «синдром зависимости от алкоголя». Согласно психиатрическому протоколу, при СОА клиницисты могут назначить от 20 до 80 мг диазепама в сутки. Протокол № 99 МЗ РБ указывает, что максимальная суточная доза диазепама для пациента без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг. Согласно этим данным, максимальная суточная доза диазепама для пациента – 105 мг. Однако на фоне 105 мг диазепама сознание пациента по шкале RASS было оценено в +2 балла (возбуждение), отмечались активная психотическая (суеливость, дезориентация, отсутствие критики) и вегетативная (потливость, тахикардия, гиперемия кожных покровов, тахипноэ) реакции. Как поступить врачу – анестезиологу-реаниматологу в данной ситуации: следовать инструкции диазепама и вводить высокие дозировки (так как сказано, что могут потребоваться высокие дозы) или проводить интенсивную терапию off-label, используя препараты резерва?

Описанный выше клинический случай находит обоснование в литературных источниках по изучаемой теме. Группа авторов под руководством Муронова А.Е. [10] указывает, что у пациентов с СОА и АлД, особенно при повторных случаях, могут потребоваться высокие дозы БЗД в качестве интенсивной терапии. Это связано со снижением чувствительности ГАМК-рецепторов класса А к бензодиазепинам. Обоснованием этому могут служить результаты исследования группы авторов под руководством Скрыбина В.Ю. [24], которые указывают на главные звенья фармакокинетики БЗД – ферменты системы цитохрома P450 – и связь между полиморфизмами генов CYP2C19 и CYP3A4 и фармакокинетикой БЗД. Авторы [10] называют состояние, описанное выше в клиническом случае, «рефрактерным алкогольным делирием». Один из его критериев – необходимость применения 200 мг диазепама в течение первых 3 часов или 400 мг диазепама в течение первых 8 часов терапии [10]. При выявлении рефрактерного алкогольного делирия рекомендуется рассмотреть использование фенобарбитала, который является препаратом выбора после бензодиазепинов [10]. Применение фенобарбитала имеет несколько преимуществ: меньшая продолжительность пребывания пациента в ОАРИТ, ниже риски проведения ИВЛ и/или формирования внутрибольничных инфекционных осложнений [25–28]. Таким образом, исследование фармакогенетического аспекта интенсивной терапии алкогольного делирия у пациентов в Республике Беларусь (особенно лиц женского пола ввиду выявления тяжелых форм делирия) является ключевым моментом в изучении фармакотерапии и предотвращении нежелательных лекарственных реакций.

Вопрос интенсивной терапии рефрактерного алкогольного делирия сложен и многозадачен. Помимо использования БЗД и фенобарбитала в литературе описано применение пропофола. Его титрование может вызвать гипотензию, поэтому в аспекте пропофола важным является проведение мониторинга. Также имеются сообщения об эффективном применении для купирования рефрактерного алкогольного делирия сочетания кетамина и БЗД (мидазолама) [10].

Как и клинический протокол № 99 [16], литературные источники указывают [29], что при выраженной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы к терапии АлД могут быть подключены центральные α -2-адреноагонисты – дексмететомидин, клофелин. Причем применение дексмететомидина снижает выраженность вегетативных симптомов и требуемые дозы БЗД.

Вопрос эффективной и безопасной терапии АлД остается открытым. Отсутствие единого алгоритма лечения, точных путей введения и доз лекарственных препаратов, а также профиля безопасности указывает на необходимость поиска альтернативных путей. Выявлено, что чем более продолжительно употребление алкоголя

и чем чаще возникал СОА и АлД, тем менее чувствителен пациент к интенсивной терапии. Рядом авторов [29] предложена адъювантная терапия, то есть дополнительная седация. Например, медленная инфузия кетамина, применение оксибутирата натрия (за счет химической схожести с ГАМК), использование дексметомидина. Однако профиль безопасности предложенных алгоритмов требует дальнейшего изучения.

В целом, проведенный анализ демонстрирует отсутствие четких алгоритмов терапии алкогольного делирия, вынужденный эмпирический подход к назначению бензодиазепинов, дозировка которых не контролируется этиологическими оценочными шкалами, что существенно повышает риск возникновения нежелательных реакций на лекарственный препарат. Сложные клинические случаи, «рефрактерные алкогольные делирии», не поддающиеся стандартному лечению, указывают на потребность в разработке точных алгоритмов интенсивной терапии, которые будут осуществимы и эффективны в клинической практике. Создание калькулятора расчета дозировок БЗД даст возможность врачу – анестезиологу-реаниматологу назначить эффективное лечение и в кратчайшие сроки устранить критическое состояние пациента, что качественно улучшит прогноз заболевания и снизит экономическое «бремя» данного состояния. Фармакогенетический анализ у пациентов в Республике Беларусь, страдающих алкогольным делирием, требует тщательного изучения и является перспективным направлением практического здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhitkova J.V., Hasanova D.R. Connection with alcohol abuse with neurological diseases: results of screening epidemiological research. *Medical Advice*. 2015;18:54–58. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-54-60. (in Russian)
2. Grigorieva I.N. Risk of pancreas cancer: alcoholic and non-alcoholic beverages. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):265–270. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201375. (in Russian)
3. Alekseeva M.V., Vaulin S.V. Suicidal risk in patients with alcohol dependence and the role of alcohol incidence in suicide. *Smolensk medical almanac*. 2019;3:20–23. (in Russian)
4. Polkova K.V., Merinov A.V., Komarov E.V. Suicidal characteristics of young women with hazardous alcohol consumption. *Suicidology (Russia)*. 2022;4(49):38–57. doi: 10.32878/suiciderus.22-13-04(49)-38-57. (in Russian)
5. Merinov A.V., Vasilyeva D.M., Kazaeva O.V. Asociality in clinical presentation of alcohol addiction: its relation to autoaggressive patterns and suicidal behavior. *Suicidology (Russia)*. 2019;4(37):65–75. doi: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-65-75. (in Russian)
6. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version: 2019*. World Health Organization. 2019. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association. 2023. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
8. Strykh E.V., Sokolova L.P. Neurological Signs of Alcohol Use Disorder. *Nervous diseases*. 2022;4:19–25. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12931. (in Russian)
9. Sokolova L.P., Strykh E.V. The Influence of Alcohol on Nervous System, Working Capacity, and Creativity. *Nervous diseases*. 2022;2:42–48. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12824. (in Russian)
10. Muronov A.Ye. Delirium tremens: early diagnosis and intensive care guidelines. Review. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova*. 2020;1:53–65. doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-53-65. (in Russian)
11. Grover S., Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2018;8(4):460–470. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.012
12. Kekelidze Z.I., Zemskov A.P., Filimonov B.A. Severe alcoholic delirium. *Russian International Journal*. 1998;2:103–108. (in Russian)
13. Karpets A.V. Mortality of patients with acute alcohol psychoses in a narcological hospital. *Narcology Issues*. 2002;3:43–47. (in Russian)
14. Rathled N.K., Ulrich A.S., Delanty N. Alcohol-Related Seizures. *The Journal of Emergency Medicine*. 2006;31(2):157–163. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.09.012
15. Mainerova B., Prasko J., Latalova K. Alcohol withdrawal delirium – diagnosis, course and treatment. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.* 2015;159(1):44–52. doi: 10.5507/bp.2013.089
16. *Providing medical care to patients in subsequent life states*. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/KP_Оказание%20мед_помощи_в_критических_для_жизни_состояниях_23_08_2021_№99.pdf
17. *Providing medical care to patients with organic, including symptomatic, mental disorders (adults and children)*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2022. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/KP_Оказание_медпомощи_пациентам_с_органическими_включая_симптоматические_психическими_расстройствами_пост_М3_2022_№108.pdf

18. Amato L., Minozzi S., Vecchi S. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;17(3):CD005063. doi: 10.1002/14651858.CD005063.pub3
19. Schmidt K.J., Doshi M.R., Holzhausen J.M. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 2016;50(5):389–401. doi: 10.1177/1060028016629161
20. *Republican formulary of medicines*. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. 2024. Available at: https://pravo.by/document/?gu_id=12551&p0=W22441613
21. *Instructions for medical use of the drug Midazolam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2022. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11105_22_s.pdf
22. *Instructions for medical use of the drug Diazepam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/15_10_1790_s.pdf
23. *Instructions for medical use of the drug Diazepam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_04_1621_s.pdf
24. Skrybin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A. The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):119–126. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-119-126. (in Russian)
25. Kessel K.M., Olson L.M., Kruse D.A. Phenobarbital Versus Benzodiazepines for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 2024;21. doi: 10.1177/10600280231221241
26. Tidwell W.P., Thomas T.L., Pouliot J.D. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: Phenobarbital vs CIWA-Ar Protocol. *Am. J. Crit. Care.* 2018;27(6):454–460. doi: 10.4037/ajcc2018745
27. Nisavic M., Nejad S.H., Isenberg B.M. Use of Phenobarbital in Alcohol Withdrawal Management – A Retrospective Comparison Study of Phenobarbital and Benzodiazepines for Acute Alcohol Withdrawal Management in General Medical Patients. *Psychosomatics*. 2019;60(5):458–467. doi: 10.1016/j.psych.2017.02.002
28. Hundert S., McLarky J., Dunn A.S. Fixed-Dose Phenobarbital Versus As-Needed Benzodiazepines for the Management of Alcohol Withdrawal in Acute Care General Internal Medicine. *South Med. J.* 2024;117(1):25–30. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001640
29. Havrylov O.O., Gomom M.L. Comparative Characteristic of Effectiveness and Safety of Adjuvant Sedation of Patients with Alcoholic Delirium. *East European Scientific Journal*. 2021;11(65):17–21. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.171. (in Russian)



Гурьянова И.Е.¹✉, Романова И.С.², Кожанова И.Н.², Белевцев М.В.¹, Семёнов А.В.³, Солнцева А.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ применения С1-ингибитора в лечении приступа наследственного ангионевротического отека: данные клинической практики в Беларуси

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Гурьянова И.Е., Романова И.С., Кожанова И.Н., Семёнов А.В.; окончательное одобрение статьи – Белевцев М.В., Солнцева А.В.

Подана: 27.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: guryanovairina85@gmail.com

Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой генетически опосредованное и угрожающее жизни заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими острыми приступами отеков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела, которое возникает в среднем у одного из 30 000 человек. В 99% всех случаев это заболевание ассоциировано с недостаточностью С1-ингибитора (количественной – тип I или функциональной – тип II), вызванной патогенетическими нарушениями в гене SERPING1, кодирующем белок С1-ингибитора. Патофизиологическая основа НАО – это прежде всего сосудистая реакция на чрезмерный локальный синтез брадикинина.

У пациентов с НАО часто встречаются острые абдоминальные боли, имитирующие клиническую картину «острого живота», ввиду чего им могут проводиться ненужные оперативные вмешательства. Наиболее опасными являются отеки верхних дыхательных путей, которые могут привести к удушью и смерти, если вовремя не применить адекватную терапию. Актуальность клинической проблемы пациентов с НАО обусловлена сложностями диагностики и лечения, а также серьезным и всесторонним влиянием заболевания на жизнь пациентов и их близких. Одним из лекарственных препаратов, имеющих доказательства в профилактике и лечении приступов у пациентов с НАО, является С1-ингибитор (человеческий). В соответствии с действующими национальными и международными нормативными документами, определяющими порядок оказания помощи пациентам с НАО, проведен фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата С1-ингибитор (человеческий) в купировании приступа НАО у взрослых пациентов и детей старше 2 лет.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, C1-ингибитор, фармакотерапия, фармакоэкономический анализ

Guryanova I.¹, Romanova I.², Kozhanova I.², Belevtsev M.¹, Siamionau A.³, Solntsava A.¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Analysis of the Use of C1-inhibitor in Treatment of Hereditary Angioedema: Clinical Trial Data in Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Guryanova I., Romanova I., Kozhanova I., Siamionau A.; final approval of the article – Belevtsev M., Solntsava A.

Submitted: 27.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: guryanovairina85@gmail.com

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is life-threatening genetic disease, clinically manifested by recurrent acute mucosal edema affecting any part of the body, which occurs on average in one in 30,000 people. In 99% of cases, HAE is associated with quantitative (type 1) or functional (type 2) C1-inhibitor deficiency, caused by pathogenic variants in the SERPING1 gene, encoding protein C1-inhibitor. The pathophysiology of HAE is due to a vascular reaction to excessive local synthesis of bradykinin.

Patients with HAE often experience acute abdominal pain clinically similar to an acute abdominal syndrome, due to which unnecessary surgical interventions are performed. Potentially life threatening is upper airway edema, which can lead to asphyxy and death, if therapy is not assigned in time. The difficulty of diagnosing and treating patients with hereditary angioedema has a major impact on the lives of patients and their relatives. One of the medicine that has evidence in the prevention and treatment of edema in patients with HAE is a C1-inhibitor (human). Based on national and international regulatory documents, a pharmacoeconomic analysis of the use of the C1-inhibitor (human) for the treatment in adult patients and children over 2 years of age with HAE was conducted.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, pharmacotherapy, pharmacoeconomic analysis

Ангиоотек – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, клинически характеризуется локализованным внезапно возникающим транзиторным и часто рецидивирующим отеком кожи

и слизистых оболочек [1]. Помимо наиболее известных провоспалительных медиаторов активации тучных клеток (гистамин; серотонин; фактор, активирующий тромбоциты; цитокины и др.), которые могут являться причиной ангиоотеков у 20% населения [2], существует вазоактивный медиатор брадикинин, который и является основным фактором временного увеличения сосудистой проницаемости у пациентов с редкой формой ангиотека – наследственным ангиотеком [3].

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое и потенциально жизнеугрожающее генетическое заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими острыми приступами отеков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела: конечности, лицо, стенки кишечника, оболочки головного мозга, гортань и др. [4]. Спектр локализации, кратность и тяжесть приступов НАО имеют широкую вариабельность как среди пациентов из разных семей или же членов одной семьи, так и у одного и того же пациента в различные периоды жизни [5]. Наибольшую опасность представляют отеки в области нижней губы, шеи, гортани, которые могут привести к летальному исходу из-за асфиксии [6]. Отеки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острый аппендицит и другие варианты острых состояний брюшной полости, что у недогностированных пациентов приводит к необоснованным и часто повторным оперативным вмешательствам, таким как аппендэктомии, холецистэктомии, нефрэктомии, гинекологическим операциям и др. [7].

Как для многих орфанных заболеваний, для НАО характерны низкая выявляемость и наличие отсрочки в постановке диагноза. Распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора в странах с высоким уровнем оказания диагностической и медицинской помощи составляет 1:10 000–1:50 000 населения [8]. В странах постсоветского пространства существует явная недогностированность данной патологии, поскольку выявляемость НАО в этих странах в среднем составляет 1:500 000 населения [9].

В 99% всех случаев НАО связан с недостаточностью С1-ингибитора, вызванной наличием патогенетических аллельных вариантов в гене SERPING1, кодирующем белок С1-ингибитора (OMIM #606860) [6]. В 1% описанных случаев НАО не сопровождается недостаточностью С1-ингибитора, а причиной являются определенные нарушения в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF и HS3ST6 [10–12].

С1-ингибитор – это сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы системы комплемента, кинин-калликреиновой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы [13]. Ранее считалось, что приступ НАО возникает в результате неконтролируемой активации системы комплемента, но в 1994–2000 гг. начали появляться данные о том, что причина возникновения НАО заключается в неспособности дисфункционального С1-ингибитора подавлять активность факторов свертывания крови, регулировать синтез плазмина, калликреина и брадикинина [14, 15]. В настоящее время достоверно известно, что приступ НАО ввиду дефицита С1-ингибитора возникает в результате временного увеличения сосудистой проницаемости, вызванного высвобождением вазоактивного медиатора брадикинина. Брадикинин активирует брадикинин-В₂-рецептор, стимулирует образование оксида азота и простаглицлина, что и приводит к повышению проницаемости эндотелия и утечке плазмы во внеклеточное пространство [3]. В патогенезе очень редкой формы НАО (без дефицита С1-ингибитора) известные аллельные варианты либо запускают повышенную активацию кинин-калликреиновой

системы, вызывая несбалансированное увеличение брадикинина (нарушения в генах FXII, PLG, KNG1), либо нарушают механизмы, участвующие в ограничении проницаемости сосудистой стенки (нарушения в генах ANGPT1, MYOF и HS3ST6) [10, 12].

Поскольку ключевую роль в развитии ангиоотеков при НАО играет брадикинин, ангиоотеки у пациентов с НАО не чувствительны к стандартной терапии (системные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, адреналин), применяемой для лечения пациентов с ангиоотеками, вызванными медиаторами тучных клеток, и требуют другой, патогенетически обоснованной терапии [16]. Ввиду этого без установленного диагноза пациент с НАО подвергается повышенному риску развития более тяжелой формы отека и смерти [7]. Уровень смертности от отека гортани у недиagnostированных пациентов с НАО составляет приблизительно 30%, а у диагностированных – 1–3% [17, 18].

НАО ввиду дефицита С1-ингибитора подразделяют на два типа: количественный дефицит С1-ингибитора (НАО тип I) и функциональный дефицит С1-ингибитора (НАО тип II). При лабораторной диагностике НАО в качестве скринингового теста используют определение количества компонента системы комплемента C4, уровень которого, как правило, у пациентов с НАО ввиду дефицита С1-ингибитора детектируется сниженным на 50% и более от нижней границы нормы. Затем выполняют уточняющий тест – определение количества С1-ингибитора [19]. Уровень С1-ингибитора в сыворотке крови при НАО тип I снижен приблизительно на 50% от нижнего порога референсных значений. У пациентов с НАО тип II уровень С1-ингибитора при лабораторных исследованиях определяется в пределах референсных границ или же наблюдается повышение уровня в 2–3 раза [19]. Дело в том, что при НАО тип II С1-ингибитор вырабатывается в достаточном количестве, но из-за генетических нарушений, как правило в реактивном центре молекулы белка С1-ингибитора, не может функционировать, таким образом, не расходуется и накапливается в организме.

Однако снижение или повышение уровней С1-ингибитора и C4-компонента системы комплемента в крови может определяться не только при НАО, но и при приобретенных заболеваниях: длительных вирусных или бактериальных инфекциях, при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, при глиобластоме, раке поджелудочной железы и желудка, плоскоклеточном раке легкого и т. д. [20], которые также могут сопровождаться ангиоотеками. Несмотря на то что при этих состояниях отклонения от референсных значений не всегда будут более чем на 50% от нижней границы нормы, это может сбивать при определении истинной причины возникновения ангиоотеков. В отличие от пациентов с НАО, у пациентов с транзиторным дефицитом компонентов системы комплемента после излечения от основного заболевания уровни компонентов системы комплемента в крови нормализуются.

Сложность диагностики пациентов с НАО сводится не только к тому, что это редкое заболевание, но и к тому, что ген SERPING1 относится к генам с низкой пенетрантностью. В результате этого у носителя патогенетического нарушения, несмотря на то что дефицит С1-ингибитора присутствует с рождения, первый приступ НАО может развиваться без каких-либо клинических предпосылок и в любом возрасте. Также у пациента с НАО могут быть сопутствующие аутоиммунные или лимфопролиферативные заболевания. Важно отметить, что среди европейской популяции медиана дебюта НАО ввиду дефицита С1-ингибитора приходится на 8–12-летний возраст, однако описаны и случаи дебюта как в 1 год, так и после 40–60 лет [21–23]. В свою

очередь, отсутствие или позднее применение эффективной терапии приступа НАО может привести к смерти пациента по причине обструкции верхних дыхательных путей [18].

В среднем от появления первых симптомов до постановки диагноза у пациентов с НАО проходит 10–13 лет, что приводит к снижению качества жизни пациентов, развитию тяжелых осложнений и летальности [21]. Приступы НАО оказывают разностороннее влияние на физическое и психологическое здоровье пациентов, на уровень независимости и социальные отношения [24].

Известны триггерные факторы, которые наиболее часто могут привести к возникновению приступа НАО (чувство тревоги, стресс, хирургические вмешательства, стоматологические процедуры, травмы, сдавливание конечностей, беременность, менструация, овуляция, прием ЛП, содержащих эстрогенные гормоны и др.), но также приступы могут возникать и без видимой причины [19]. Однако фактически одна и та же причина не всегда может спровоцировать приступ у отдельного пациента, либо характерные триггеры со временем могут изменяться. Привычная пациенту локализация и частота приступов может изменяться на протяжении жизни пациента под воздействием внешних факторов или по необъяснимым причинам [25].

ЛП первой линии при купировании острого приступа НАО являются: нативный или рекомбинантный С1-ингибитор, антагонист второго рецептора брадикинина (икатибант) и ингибитор белка калликреина (экалантин). При недоступности препаратов первой линии возможно применение трансфузии плазмы, обработанной растворителем-детергентом (SDP), или свежезамороженной плазмы (СЗП). Применение антифибринолитиков (например, транексамовая кислота) или андрогенов (например, даназол) при лечении острых приступов НАО не рекомендовано ввиду их низкой эффективности [19].

С1-ингибитор (зарегистрирован в Республике Беларусь с 2020 г.) – концентрат, получаемый из донорской крови. Для купирования отеков С1-ингибитор назначают не позднее 30 минут от начала приступа. СЗП для купирования отека используют в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату С1-ингибитора, тем не менее СЗП не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отеков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству С1-ингибитора и компонентов, потенциально способных вызвать ангиоотек у пациента с НАО.

ЛП Синрайз (С1-ингибитор (человеческий)) получен из плазмы человека, впервые одобрен в октябре 2008 г. для предотвращения приступов НАО на основании результатов клинических испытаний фазы III. Европейское одобрение было получено в 2011 г., в 2017 г. ЕМА разрешило использование препарата в педиатрии для лиц старше 6 лет для предотвращения приступов НАО, а также его использование для лечения острых приступов у детей в возрасте 2 лет и старше [26]. Согласно результатам доступных клинических исследований, инфузия С1-ингибитора оказалась эффективным средством как для лечения, так и для профилактики НАО как у взрослых, так и у детей.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения острых приступов НАО (CHANGE 1A) показало, что введение С1-ингибитора обеспечивало статистически значимое сокращение времени до облегчения симптомов по сравнению с плацебо (общее количество пациентов – 83; дети от 2 до 17 лет – 15 человек) [27].

Среднее время до наступления облегчения симптомов приступа: в группе препарата (n=36) – 2 часа; в группе плацебо (n=35) – в среднем 4 часа. Среднее время до полного облегчения симптомов приступа: в группе препарата (n=36) – 12,3 часа; в группе плацебо (n=35) – 31,6 часа [27].

Опыт применения С1-ингибитора представлен Lumry et al. (2013) по результатам серии исследований. 46 детей (в возрасте от 2 до 17 лет) получили в общей сложности 2237 инъекций С1-ингибитора как для экстренного лечения, так и для профилактики НАО в четырех исследованиях (CHANGE 1 [LEVP2005-1A & LEVP2005-1B], CHANGE 2 [LEVP2005-1A и LEVP2005-1B], LEVP2006-1] и CHANGE 3 [LEVP2006-4]). Среднее время до начала явного облегчения острого приступа (LEVP2005-1A; n=12) составило 30 минут при приеме 1000 ЕД С1-ингибитора (с дополнительным введением 1000 ЕД при необходимости) по сравнению с 2 часами в группе плацебо. Большинство этих приступов явились болями в области желудочно-кишечного тракта, при этом один приступ сопровождался умеренным отеком лица.

В расширенном открытом исследовании (LEVP2006-1; n=22) облегчение симптомов началось в течение 4 часов после введения препарата у 19 пациентов [28].

В клиническом испытании CHANGE 1A (LEVP2005-1A) приняли участие 12 детей в возрасте от 6 до 17 лет, у которых развился отек в различных областях тела после острого приступа и которые были случайным образом распределены для получения либо плацебо, либо С1-ингибитора. В этом исследовании семерых детей лечили С1-ингибитором (средний возраст – 7 лет, средний вес – 56,7 кг (24,5–85,3 кг)) и пятирх – плацебо. Наиболее частым симптомом была боль в области желудочно-кишечного тракта. Результаты показали уменьшение отека в течение 4 часов после первоначального лечения у 5 из 7 участников, получавших С1-ингибитор, по сравнению с 2 из 5 пациентов, получавших плацебо [29].

В открытом исследовании безопасности/эффективности повторного воздействия С1-ингибитора для лечения острого приступа НАО (CHANGE 2) пациенты получали препарат внутривенно в дозе 1000 ЕД для лечения любых умеренных и тяжелых эпизодов отека (113 пациентов, из них 22 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет) [29]. 101 участник сообщил о 598 атаках (95% атак купировано в течение 4 часов; среднее время до начала облегчения симптомов – 0,75 часа). У 22 детей в общей сложности развился 121 приступ, при этом наиболее часто называемыми симптомами были желудочно-кишечные расстройства (53%) и отек лица (23%) [29]. При этом 88 эпизодов приступов лечили 1 дозой С1-ингибитора, а 33 приступа купировали 2 дозами С1-ингибитора. Купирование симптомов отека началось в течение 1 часа после начального введения С1-ингибитора в 79% случаев, через 4 часа этот показатель увеличился до 89%. В 67% приступов с поражением верхних дыхательных путей заметное и однозначное улучшение наблюдалось в течение 1 часа после введения начальной дозы [28].

В небольшом открытом исследовании однократного введения С1-ингибитора для оценки ответа и фармакокинетики/фармакодинамики при использовании различных дозировок для лечения приступов острого АО у детей в возрасте до 12 лет с НАО (SHP616-203) участвовали 9 детей в возрасте от 2 до 11 лет и весом от 10 до 25 кг с острыми приступами НАО, которые для купирования приступа получили С1-ингибитор в диапазоне разовых доз от 500 до 1500 ЕД [29]. Все 9 пациентов в течение 4 часов после начала лечения С1-ингибитором отметили облегчение симптомов

обострения заболевания: время до наступления облегчения симптомов для всех участников было в течение 4 часов (от 0,25 до 2,5 часа) [29].

В статье использованы данные регистра пациентов с НАО Республики Беларусь государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», а также данные опроса, в котором приняли участие 78 белорусских пациентов с установленным диагнозом НАО тип I или НАО тип II, 37 пациентов мужского пола и 41 – женского (1:1,11). Опрос проводили с января 2023 г. по январь 2024 г. сотрудники белорусского Республиканского общественного объединения «Помощь пациентам с наследственным ангиоотеком». Согласие на обработку персональных данных получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

При проведении фармакоэкономического исследования в качестве вмешательства, с которым проводилось сравнение экономической целесообразности применения ЛП Синрайз®, выбраны схемы терапии, определенные актуальными клиническими рекомендациями [19, 30, 31], клиническим протоколом «Диагностика и лечение первичных иммунодефицитов у взрослых» в Республике Беларусь [32], типичной практикой лечения пациентов с подтвержденным или неподтвержденным диагнозом НАО, наличием ЛП на фармацевтическом рынке.

При проведении фармакоэкономического исследования рассмотрены несколько вариантов развития приступа АО (жизнеугрожающих) и вариантов купирования:

- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (взрослый пациент трудоспособного возраста или ребенок весом свыше 25 кг): отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), в/в 1000 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 1000 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа; вторая доза 1000 МЕ может быть введена через 60 минут в случае, если пациент не ответил на терапию надлежащим образом); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации, в/в СЗП, глюкокортикоид (ГК), антигистаминный ЛП, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), госпитализация в терапевтическое отделение для наблюдения с продолжением введения симптоматической терапии (ГК, антигистаминные ЛП, НПВП));
- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (ребенок весом менее 25 кг): отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 500 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 500 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа, вторая доза 500 МЕ может быть введена через 60 минут в случае, если пациент не ответил на терапию надлежащим образом); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации, в/в СЗП, ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, госпитализация в терапевтическое отделение для наблюдения с продолжением введения симптоматической терапии (ГК, антигистаминные ЛП, НПВП)). При любом варианте оказания помощи пациенту учитывались и непрямые медицинские затраты, связанные с временной утратой трудоспособности (в случае оказания помощи взрослому пациенту трудоспособного возраста, для ближайшего родственника ребенка в возрасте до 14 лет);

- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (взрослый пациент трудоспособного возраста или ребенок весом свыше или ниже 25 кг): отек гортани (вызов бригады СМП, госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, далее перевод в терапевтическое отделение больницы, фармакотерапия: ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, СЗП), абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, далее перевод в хирургическое отделение больницы, оперативное вмешательство, фармакотерапия: ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, СЗП).

Фармакоэкономическое исследование проведено в соответствии с Инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008, регистрационный № 75-0708.

При проведении исследования использован анализ «минимизации затрат». Анализ «минимизации затрат» (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий, при условии что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

При проведении анализа используются формулы 1 или 2:

$$CMA = DC1 - DC2 \quad (1),$$

или

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2) \quad (2),$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 и IC1 – прямые и косвенные затраты при применении 1-го метода;

DC2 и IC2 – прямые и косвенные затраты при применении 2-го метода.

При проведении базового анализа и анализа чувствительности учитывались прямые и косвенные медицинские расходы.

Прямые медицинские затраты включали затраты, связанные с купированием приступа АО у взрослых и детей старше 2 лет (с диагностированным и недиагностированным НАО), а также затраты на госпитальные услуги [33–37] в случае необходимости лечения в стационарных условиях и розничные цены на ЛП по данным из открытых интернет-источников [38]. Цена на ЛП Синрайз® (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ во флаконах в упаковке № 2 в комплекте: растворитель во флаконах 5 мл № 2, устройство для переноса с фильтрацией № 2, одноразовый шприц 10 мл № 2, комплект для венопункции № 2, защитная салфетка № 2) взята по данным из открытого интернет-ресурса: поставщики по результатам процедур закупок ЛС, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь, – 1600 долл. США [39]. Косвенные медицинские затраты – затраты, связанные с социальными выплатами в случае листа временной нетрудоспособности для пациентов трудоспособного возраста или по уходу за ребенком до 14 лет. Обоснование выбора анализа «минимизации затрат» в фармакоэкономическом исследовании обусловлено тем, что в обнаруженных клинических исследованиях отсутствуют сведения о различиях в значимых показателях (смертность, тяжелые исходы – цистостомии, инсульты и т. д.),

а основным клиническим исходом является длительность приступа в часах и минутах, результатом которого во всех исследованиях является восстановление – регресс симптоматики, клиническая эффективность принимается в качестве сопоставимой. Анализ чувствительности включал стоимостные характеристики ЛП и госпитальных услуг (минимальные, максимальные, средние). Рассчитана целевая популяция пациентов, нуждающихся в назначении ЛП Синрайз®. Курсы валют на 22.06.2022: доллар – 2,5421 бел. руб. [40]. Дисконтирование не проводилось.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Беларусь в регистре пациентов с НАО числится 103 пациента с генетически подтвержденным диагнозом, среди которых 38,8% (n=40) пациентов мужского пола и 61,2% (n=63) пациентов женского пола (соотношение 1:1,6). У всех пациентов выявлены патогенные нарушения в гене SERPING1. Таким образом, частота выявляемости НАО ввиду дефицита С1-ингибитора в Беларуси составляет 1:89 300, относительно численности населения на 1 января 2023 г. [41].

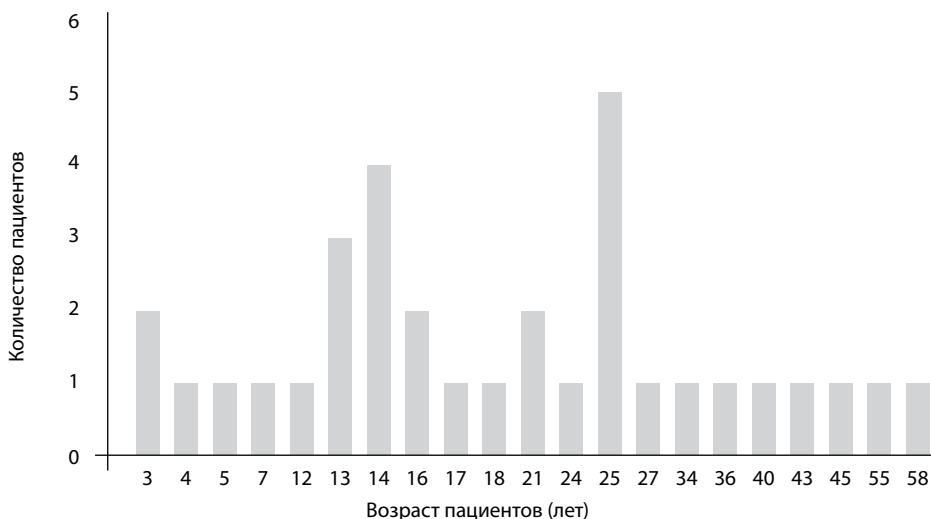
В регистр включено 56% (103/184 пациента) от ожидаемого количества, учитывая предполагаемую распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора 1:50 000, что ниже, чем в европейском регистре среди пациентов из Венгрии (91,2%; 176/193 пациента), Италии (61,2%; 740/1209 пациентов), но выше, чем среди пациентов из Франции (20,5%; 268/1305 пациентов), Греции (14,4%; 30/208 пациентов) и Румынии (21,6%; 83/385 пациентов) [42]. Данные из белорусского регистра отражают то, что частота выявляемости НАО в Республике Беларусь составляет 1,11 на 100 000 населения и является более высокой, чем у непосредственных географических соседей, таких как Латвия (0,52 на 100 000), Россия (0,22 на 100 000), Украина (0,09 на 100 000), и схожа с Польшей (1,11 на 100 000) [9].

Медиана возраста пациентов с НАО из белорусского регистра составила 34,4 года, и 19,4% (n=20) пациентов по состоянию на март 2024 г. находились в возрасте до 18 лет. У белорусских пациентов в регистре отмечены различные локализации приступов: отеки верхних конечностей, нижних конечностей, губ(-ы), глаз(-а), щеки/уха, лица, гортани, внутренних органов, спины / груди / бока (мягких тканей туловища), ягодицы/бедро, гениталий, колена, внутренний отек шеи и отек капюшонной мышцы. У 85,3% пациентов локализация отеков затрагивала кожные покровы, у 69,5% пациентов – абдоминальную область, у 47,4% пациентов – гортань. Несмотря на то что отек гортани менее свойственен детям, особое внимание хотелось бы уделить тому факту, что в регистр внесен пациент, у которого дебют заболевания произошел в возрасте 4 лет, а локализация первого отека затрагивала область гортани.

Среди пациентов, принявших участие в опросе, 62 (79,5%) были в возрасте 18 лет и старше. Медиана возраста пациентов на момент проведения опроса составила 31,5 года (диапазон: 4–89 лет), медиана возраста на момент первых клинических проявлений НАО – 12 лет (диапазон: до года – 60 лет). Медиана отсрочки постановки точного диагноза от начала первых симптомов составила 9 лет.

Анализ течения заболевания у каждого пациента позволяет оказывать медицинскую помощь в нужном объеме и тем самым способствовать сокращению риска неблагоприятных исходов приступов и др. Приступы НАО могут возникать как ввиду воздействия разнообразных триггерных факторов, так и без видимой причины. Образ жизни пациента, характер выполняемой работы, общее состояние здоровья,

количество стрессовых ситуаций и др. могут напрямую повлиять на количество приступов. Также при прекращении воздействия на пациента данных триггерных факторов количество приступов может сократиться. Ввиду этого в международных рекомендациях указано, что клинический мониторинг пациентов с НАО необходимо осуществлять не реже 1 раза в год и учитывать не только количество и локализацию приступов, но и их влияние на психоэмоциональное состояние пациента, а также уточнять информацию о планах пациента (например, планирование смены места жительства, беременности, предстоящие сессия/экзамены, путешествие, плановые операции, стоматологические процедуры и др.) для того, чтобы скорректировать терапевтическую помощь, чтобы не допустить повышения влияния приступов на повседневную активность пациента и его родственников [19]. К сожалению, белорусские пациенты с НАО могут не предоставлять информацию о своем заболевании и количестве приступов в учреждения здравоохранения по месту жительства или же для внесения в регистр на протяжении нескольких лет. На момент опроса пациентов собрана информация о 1166 приступах (включая отеки рук, ног, лица, а также отеки внутренних органов) за последние 12 месяцев, медиана – 13 (диапазон: 0–97), среди которых 9,4% составили отеки лица или шеи, 37,0% – отеки внутренних органов. За анализируемый период времени у 22 пациентов произошел отек гортани, всего 59 приступов, с частотой от 1 до 11 приступов в зависимости от пациента. При осуществлении клинического мониторинга необходимо учитывать, что НАО – это заболевание, при котором все пациенты подвержены риску развития отека гортани и смерти от асфиксии, независимо от возраста дебюта заболевания и локализации предыдущих приступов [43]. В ходе опроса 33 пациента ответили на вопрос об их возрасте на момент первого приступа отека гортани, данные представлены на рисунке.



Графическое изображение данных, полученных от 33 пациентов, об их возрасте на момент первого отека гортани
Graphical representation of data obtained from 33 patients on their age at the time of the first laryngeal edema

62 пациента из 78 приняли участие в более расширенном опросе, проведенном по итогам 2023 года. Анализ полученных данных показал, что за последние 12 месяцев отмечена 51 госпитализация из-за острого приступа НАО, в том числе 56,9% (n=29) – в отделение анестезиологии и реанимации. При анализе данных опроса отмечено, что, несмотря на наличие установленного диагноза НАО, за последние 12 месяцев пациенты 4 раза подвергались хирургическим вмешательствам по причине отека внутренних органов. 61,3% пациентов (n=38) отметили пропуск рабочих или учебных дней из-за приступов НАО за последние 12 месяцев в общем количестве 1009 дней. 61,3% пациентов (n=38) указали, что за последние 12 месяцев по причине приступа НАО они вынужденно пропускали запланированные мероприятия и/или поездки, количество таких событий составило 178. Кроме этого, зафиксировано 307 пропусков запланированных событий или дней работы/учебы среди родственников и близких пациентов по причине осуществления ухода и оказания помощи во время острого приступа НАО у пациента. 50 пациентов из 62 ответили на вопрос о терапии, примененной медицинскими работниками в момент острого приступа НАО. Только 19/50 пациентов (38%) отметили, что за последние 12 месяцев для купирования АО применялись препараты, одобренные в качестве терапии острого приступа НАО.

Стоимость случая купирования любого приступа НАО у взрослого пациента трудоспособного возраста внутривенным введением С1-ингибитора (человеческого) 1000 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 4216,51 бел. руб.; 2000 МЕ – 8283,71 бел. руб.

В случае купирования приступа отека гортани у взрослых пациентов трудоспособного возраста с установленным диагнозом НАО при госпитализации пациента в учреждение здравоохранения и оказания помощи с применением НПВП, антигистаминных ЛП, ГК и СЗП (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора) стоимость случая составила в среднем 3849,98 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 4564,47 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

При купировании приступа болей в животе у взрослых пациентов трудоспособного возраста с установленным диагнозом НАО при отсутствии возможности применения С1-ингибитора стоимость составила в среднем 4366,20 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 5022,73 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

Стоимость случая купирования любого приступа у детей весом выше 25 кг внутривенным введением С1-ингибитора 1000 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 4216,51 бел. руб.; 2000 МЕ – 8283,71 бел. руб.

Стоимость случая купирования любого приступа у детей весом ниже 25 кг внутривенным введением С1-ингибитора 500 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 2182,91 бел. руб.; 1000 МЕ – 4216,51 бел. руб.

Купирование отека гортани у детей весом менее 25 кг с установленным диагнозом НАО (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора) составило в среднем 2393,50 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и 3049,07 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

Купирование приступа болей в животе у детей (весом менее 25 кг) с установленным диагнозом НАО (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора)

составило в среднем 2925,92 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 3428,98 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая пенетрантность генов и смешанная клиническая картина у пациентов с НАО могут способствовать упущению истинного семейного анамнеза, что в целом может повлиять на достоверность диагностики НАО. В связи с этим при диагностике необходимо использовать комплекс из критериев клинической картины и из результатов лабораторных исследований. Без установленного диагноза пациенты с НАО имеют повышенный риск развития более тяжелой формы отека и смерти, поскольку отеки могут ошибочно принимать за аллергическую реакцию и применять неэффективное терапевтическое лечение. Однако даже после постановки диагноза без наличия доступа к эффективной терапии пациенты и их родственники продолжают испытывать бремя заболевания, остаются не защищенными от развития тяжелых приступов и жизнеугрожающих ситуаций.

В Республике Беларусь ЛП Синрайз (С1-ингибитор) зарегистрирован в 2020 г. для лечения и предпроцедурной профилактики приступов НАО у взрослых, подростков и детей (2 года и старше), для стандартной профилактики приступов НАО у взрослых, подростков и детей (6 лет и старше) с тяжелыми и рецидивирующими приступами НАО. По результатам анализа «минимизации затрат» с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь у пациентов с установленным диагнозом НАО применение С1-ингибитора (человеческого) в дозе 1000 МЕ может быть экономически обосновано у взрослого пациента трудоспособного возраста при купировании приступа отека гортани и при купировании приступа болей в животе; а в дозе 500 МЕ – у детей (весом менее 25 кг) при купировании приступа отека гортани и приступа болей в животе.

Настораживает тот факт, что 44,0% белорусских пациентов (n=22), ответивших на вопрос о примененной им терапии при остром состоянии, отметили, что для купирования приступов им применялись антифибринолитики, глюкокортикоиды, андрогены, анаболические стероиды, гормоны, которые не рекомендованы для использования при остром приступе НАО [19].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisova T.V., Sokurenko S.I. *Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema*. 2014;3:71–79. doi: 10.17816/clinpract5371-82. (in Russian)
2. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
3. Marceau A., Bachelard H., Bouthillier J. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol*. 2020;82:106305. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
4. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380.
5. Bova M., Feo G.D., Parente R. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):126–135. doi: 10.1159/000486312.
6. Maas C., López-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol. Immunol*. 2019;112:378–386. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.017.
7. Cicardi M., Zuraw B.L. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1132–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.022.
8. Jindal A.K., Bishnoi A., Dogra S. Hereditary Angioedema: Diagnostic Algorithm and Current Treatment Concepts. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):796–804. doi: 10.4103/idoj.idoj_398_21.

9. 2019 HAEi regional workshop South Eastern Europe. *HAE International [Electronic resource]*. Available at: <https://haei.org/2019-haei-regional-workshop-south-eastern-europe/> (accessed 26.10.2020).
10. Bork K., Machnig T., Wulff K. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative Evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x.
11. Ariano A., D'Apolito D., Bova M. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454.
12. Bork K., Wulff K., Möhl B.S. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
13. Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb. Haemost.* 2010;104(5):886–93. doi: 10.1160/TH10-01-0073.
14. Shoemaker L.R., Schurman S.J., Donaldson V.H. Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(1):22–28. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06009.x.
15. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.001.
16. Pampura A.N., Vitkovskaya I.P., Fomina D.S. Routing principles for patients with hereditary angioedema. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2021;66(3):94–101. doi: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–94–101. (in Russian)
17. Betschel S., Badiou J., Binkley K. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma and Clin. Immunol.* 2019;25(15):72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
18. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(3):692–7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
19. Maurer M., Magerl M., Betschel S. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214.
20. Hausburg M.A., Williams J.S., Banton K.L. C1 esterase inhibitor-mediated immunosuppression in COVID-19: Friend or foe? *Clinical Immunology Communications.* 2022;2:83–90. doi: 10.1016/j.clicom.2022.05.001.
21. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and translational allergy.* 2018;8:42. doi: 10.1186/s13601-018-0229-4.
22. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474–81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5.
23. Guryanova I.E., Skapavets K.Ya., Liubushkin A.V. Demographic characteristics of patients with genetically confirmed hereditary angioedema in the Republic of Belarus. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2022;2:12–18. doi: 10.14427/jipai.2022.2.12. (in Russian)
24. Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71(8):1203–9. doi: 10.1111/all.12900.
25. Bork K., Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45(1):7–16.
26. *Instruction Leaflet for use of the drug CINRYZE for medical application.* Center for Expertise and Testing in Healthcare [Electronic resource]. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10869_20_s.pdf. (accessed 19.03.2024).
27. Zuraw B.L., Busse P.J., White M. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *The New England Journal of Medicine.* 2010;363(6):513–22. doi: 10.1056/NEJMoA0805538.
28. Lumry W., Manning M.E., Hurewitz D.S. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *The Journal of Pediatrics.* 2013;162(5):1017–1022. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.030.
29. Lumry W., Soteres D., Gower R. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2015;26(7):674–80. doi: 10.1111/pai.12444
30. *Hereditary angioedema. Russian association of allergists and clinical immunologists* [Electronic resource]. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR_NAO_2020.pdf (accessed 19.03.2024).
31. Bork K., Aygören-Pürsün E., Bas M. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5.
32. *Clinical protocol "Diagnostics and treatment of primary immunodeficiencies in adults" in Belarus.* National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus [Electronic resource]. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22239083p> (accessed 19.03.2024).
33. *Paid services of 1-st city clinical hospital* [Electronic resource]. Available at: <https://www.1gkb.by/platnye-uslugi/perechen-platnykh-uslug-dlya-grazhdan-rb> (accessed 25.03.2024).
34. *Paid services of city clinical emergency hospital of Minsk* [Electronic resource]. Available at: <http://www.bsmp.by/media/doc/hirurgiya20012022-2.pdf> (accessed 25.03.2024).
35. *Paid services of city emergency aid station* [Electronic resource]. Available at: <https://minsk-smp.by/> (accessed 25.03.2024).
36. *Paid services of The Children's Surgery National Applied Research Hospital* [Electronic resource]. Available at: <http://dnc.by/price-2/> (accessed 25.03.2024).
37. *Paid services of Minsk regional children's clinical hospital* [Electronic resource]. Available at: <http://modkb.by/prejskuranty-dlya-grazhdan-rb/312-konsultatsii-vrachej-spetsialistov> (accessed 25.03.2024).
38. *Service for searching for medicines in pharmacies in Belarus* [Electronic resource]. Available at: <https://tabletki.by> (accessed 25.03.2024).
39. *Belfarmatsiya* [Electronic resource]. Available at: <https://pharma.by/partners/information> (accessed 25.03.2024).
40. *Financial Internet resource of Belarus* [Electronic resource]. Available at: https://myfin.by/bank/kursy_valjut_nbrb/usd/22-06-2022 (accessed 25.03.2024).
41. *Official website of the President of the Republic of Belarus* [Electronic resource]. Available at: <https://president.gov.by/ru/belarus/numbers> (accessed 25.03.2024).
42. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):77–83. doi: 10.1007/s12016-021-08855-4.
43. Bowen T., Cicardi M., Farkas H. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629–37. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.043.



Романова И.С.¹✉, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения Гамманорм/Скувиг (иммуноглобулина нормального человеческого для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения взрослых пациентов с первичным иммунодефицитом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Семёнов А.В. – систематический поиск литературы, написание текста; Чак Т.А. – редактирование статьи.

Подана: 31.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyachak@mail.ru, semenov@rnpcomt.by

Резюме

Первичные иммунодефицитные расстройства (ПИД) – группа наследственных заболеваний, влияющих на функцию иммунной системы. По состоянию на 2022 г., во всем мире описано более 400 типов ПИД, возникших в результате 430 выявленных дефектов генов. Пациенты с ПИД страдают частыми, рецидивирующими и во многих случаях тяжелыми инфекциями, что создает большую нагрузку на систему здравоохранения как по лечению основного заболевания, так и по развитию вторичных осложнений, требует значительных затрат со стороны государства. Лечение ПИД включает профилактику и контроль рецидивирующих инфекций, устранение основной причины иммунного нарушения и терапию связанных с ним заболеваний (аутоиммунных или онкологических). Иммуноглобулиновая терапия остается основной патогенетического лечения значительного числа пациентов с ПИД.

Объектом исследования является фармакоэкономическая приемлемость использования нормального человеческого иммуноглобулина для подкожного введения в системе здравоохранения Республики Беларусь с использованием анализа «цена – заболевание» и анализа «затраты – полезность».

Ключевые слова: первичный иммунодефицит у взрослых пациентов, Гамманорм, Скувиг, иммуноглобулин, рандомизированные клинические исследования, анализ стоимости болезни, анализ эффективности затрат, фармакоэкономика

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semyonov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuvig (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Adult Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Semenov A. – systematic literature search, writing the text; Chak T. – editing the article.

Submitted: 31.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanchak@mail.ru, semenov@rnpemt.by

Abstract

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are a group of inherited diseases that affect the function of the immune system. As of 2022, more than 400 types of PIDs have been described worldwide, resulting from 430 identified gene defects. Patients with PIDs suffer from frequent, recurrent and, in many cases, severe infections, which creates a large burden on the healthcare system to treat both the underlying disease and the development of secondary complications, and requires significant costs from the state. Treatment of PIDs includes prevention and control of recurrent infections, elimination of the underlying cause of the immune disorder, and therapy for diseases associated with it (autoimmune or oncological). Immunoglobulin therapy remains the basis of pathogenetic treatment for a significant number of patients with PIDs.

The object of the study is the pharmacoeconomic acceptability of the use of normal human immunoglobulin for subcutaneous administration in the healthcare system of the Republic of Belarus using the cost-of-disease analysis and cost-utility analysis.

Keywords: primary immunodeficiency in adult patients, Gammanorm, Skuviga, immunoglobulin, randomized clinical trials, cost-of-illness analysis, cost-utility analysis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Ранее первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) традиционно считались редкими заболеваниями (один случай на 50 000–100 000 рождений), но впоследствии были обнаружены новые генетические варианты мутации, также классифицируемые как врожденные нарушения иммунитета, которые могут встречаться с частотой один случай на 1000–5000 рождений [11].

Точная распространенность ПИД в общей популяции Республики Беларусь, как и во всем мире, неизвестна. В то же время в результате внедрения эффективных протоколов диагностики и лечения пациентов с ПИД, а также регулярного дополнительного обучения врачей в данной области количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растет как во всем мире, так и в Республике Беларусь. По состоянию на май 2023 года, количество пациентов с установленным диагнозом ПИД, согласно национальному регистру Республики Беларусь, составляет 706 пациентов (612 пациентов живы, 94 пациента умерли) [22]. В 2020 году в Беларуси было зарегистрировано 93 пациента с ПИД с нарушением антителиобразования, из которых 83 пациента – дети до 18 лет. В конце 2022 года количество пациентов с ПИД с нарушением антителиобразования возросло до 124, из которых 97 пациентов – дети до 18 лет, что может быть обусловлено распространением и улучшением методов диагностики заболеваний данной группы.

Ведущие специалисты в области первичных иммунодефицитов отмечают, что эти заболевания часто остаются нераспознанными, отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире, что может способствовать неоправданно высокой инвалидизации и смертности пациентов с ПИД [7]. Среди причин смертности у пациентов с ПИД в Беларуси, как и во всем мире, на первом месте стоят инфекционные осложнения, второе место занимают онкологические заболевания [6].

В отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к летальным последствиям [18]. В этой связи во всем мире вопросам лечения пациентов с ПИД уделяется значительное внимание. Стандартом лечения ПИД в настоящее время является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно (ВВИГ), либо подкожно (ПКИГ) (далее – заместительная терапия IgG). Так, проведение заместительной терапии IgG предусмотрено клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.10.2022 № 102.

Конкретные режимы дозирования и кратность применения лекарственных препаратов ПКИГ и ВВИГ определяются инструкциями по медицинскому применению. В течение стандартного 3–4-недельного периода введения ВВИГ IgG в сыворотке повышается до супрафизиологического уровня в течение 15 минут, а затем быстро падает в течение последующих 4–5 дней в результате уравнивания во внесосудистом пространстве и повышенного катаболизма IgG, который возникает при этом уровне (выше нормы). За этим следует более медленное снижение до следующей инфузии [16, 17]. Пиковый уровень сывороточного IgG после введения ВВИГ может способствовать системным побочным реакциям, таким как головная боль и боль в спине, в то время как более низкий сывороточный уровень IgG в конце 3–4-недельного цикла может привести к усталости или другим симптомам. В свою очередь, IgG, введенный подкожно, сначала медленно распределяется в местной подкожной клетчатке, диффундирует в сосудистое и внесосудистое пространство [17], что приводит к высокому и более стабильному уровню IgG в сыворотке между инфузиями [1, 17]. Тем не менее, ПКИГ требует более частых инфузий, чем ВВИГ, обычно один раз в неделю [1–3], по сравнению с частотой один раз в 3–4 недели для ВВИГ [8].

Фармакокинетические аспекты применения ПКИГ и ВВИГ обобщены в американском систематическом обзоре и метаанализе Shrestha P. в соавторстве с другими

исследователями, 2019 год [16]. Показано, что для ПКИГ характерны более высокий остаточный уровень IgG в крови в сравнении с ВВИГ, достоверная корреляция каждого повышения уровня IgG в крови со снижением частоты инфекций. Все это говорит о более физиологичной пологой кривой концентрации IgG в крови после применения ПКИГ (для достижения равноценного клинического эффекта требуется меньшая доза IgG). Важным преимуществом ПКИГ перед ВВИГ является также то, что венозный доступ не требуется [2, 10, 12, 13], также применение ПКИГ сохраняет время медицинских работников ввиду отсутствия необходимости госпитализации пациентов и, как следствие, снижает нагрузку на систему здравоохранения.

В открытом доступе также представлены отдельные исследования, уделяющие внимание вопросу изменения качества жизни при терапии ПКИГ. Наибольший интерес в этой части представляет международное исследование 2020 года Латышевой Е.В. в соавторстве с другими исследователями об эффективности и безопасности 16,5% раствора человеческого Ig для подкожного применения у взрослых пациентов с ПИД. В исследование были включены пациенты с ПИД (18–70 лет), ранее получавшие лечение ВВИГ. ПКИГ вводили пациентам подкожно один раз в неделю в течение 8 месяцев. Целью исследования было определить количество инфекций, нежелательных явлений и изменение качества жизни при переходе с лечения ВВИГ на ПКИГ. Исследование завершили 24 пациента из 25. Никаких серьезных бактериальных инфекций не отмечено. У трех пациентов (12,0%) наблюдалось нежелательное явление легкой степени тяжести, оцененное как связанное с применением ПКИГ. При оценке качества жизни в данном исследовании был использован неспецифический опросник SF-36, позволяющий измерить показатели физического и психического здоровья. Между исходным состоянием и 13-м визитом наблюдались улучшения как по средним показателям физического здоровья, так и по средним сводным показателям психического здоровья. Средние баллы по шкале SF-36 на 13-м визите находились в диапазоне от 41,0 до 57,5, а медианные баллы – от 44,5 до 100. На 13-м визите средний суммарный балл психического компонента составил 48,4 (медиана 50,4), а физического компонента – 48,4, суммарный балл составил 51,3 (медиана 53,4) [21].

Таким образом, исследованием было отмечено увеличение эффективности и безопасности лечения, связанное с отсутствием серьезных осложнений и нежелательных реакций, а также улучшение качества жизни пациентов на основании опроса о состоянии физического и психического здоровья до и после перехода модели терапии с ВВИГ на ПКИГ для лечения ПИД у взрослых пациентов [20].

Опубликованы также различные фармакоэкономические исследования, которые показывают экономическое преимущество использования ПКИГ [1, 12, 13].

Одними из первых преимущества альтернативного введения иммуноглобулина в отношении стоимости заместительной терапии IgG продемонстрировали в Швеции. В исследовании от 1995 года на базе университетской клиники было показано, что ежегодные расходы на стационарное лечение подкожным введением иммуноглобулинов примерно в 3–4 раза ниже по сравнению с внутривенной терапией. Сравнение между двумя альтернативами терапии показало, что общая годовая стоимость подкожной терапии составила примерно 3100 долл. США по сравнению с 13 200 долл. США за внутривенную терапию [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе фармакоэкономического анализа оценить целесообразность применения ЛП Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов с ПИД в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После отбора публикаций, отвечающих выбранным критериям (пациенты с ПИД, применение иммуноглобулинов), и после согласования со всеми авторами в работу были включены следующие публикации и документы:

- Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospitalbased intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Immunol.* 32(6), 1180–1192 (2012);
- Windegger T.M., Son Nghiem, Kim-Huong Nguyen et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency. *Vox Sang.* 2019;114(3):237–246;
- Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H., Fung Y.L., Scuffham P.A. Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. *Blood Transfus.* 2020;18:96–105;
- Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaqui®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy.* 2020 Apr; 12(5): 299–309;
- Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.10.2022 № 102;
- Общая характеристика лекарственного препарата Скувига: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2021 г., № 809. URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf (дата обращения 19.03.2022).

На основании отобранных публикаций и документов были определены ключевые параметры для проведения фармакоэкономического исследования, в том числе: требования по дозировкам при проведении заместительной терапии IgG, вероятности наступления клинических исходов, допущения для оценки качества жизни.

Дисконтирование затрат не проводилось.

При проведении исследования в расчетах учитывался курс евро, равный 3,0267 бел. руб., и курс доллара США, равный 2,8348 бел. руб. (курс Национального банка Республики Беларусь по состоянию на 16.03.2023).

В расчетах использована фактическая стоимость ЛП по данным открытого источника www.pharma.by (раздел «План государственных закупок 2022 года»). Стоимость ЛП IgG, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Стоимость консультации специалистов, клинико-лабораторных методов обследования пациентов – на основании платных услуг, размещенных на сайтах www.rnrcpf.by, www.11gkb.by, www.m9gkb.by, <https://2gkb.by/platnye-uslugi>, <https://invitro.by/>.

Таблица 1
Стоимость ЛП IgG, включенных в исследование, по данным открытого источника www.pharma.by
Table 1
The cost of the IgG medicine included in the study, according to an open source www.pharma.by

ЛП	Концентрация иммуноглобулина, мг/мл	Объем, мл (г)	Стоимость, BYN
Гамманорм/Скувиг	165	12 (1,98)	454,0
Октагам	50	50 (2,50)	595,9
Киовиг	100	50 (5,00)	1044,2

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «затраты – полезность». При проведении анализа «стоимость болезни» использована формула 1:

$$COI = DC + IC, \quad (1)$$

где COI – показатель стоимости болезни;

DC – прямые затраты;

IC – не прямые затраты.

Анализ «затраты – полезность» – это метод фармакоэкономического анализа, суть которого состоит в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности в сравниваемых методах терапии.

При проведении анализа «затраты – полезность» использована формула 2:

$$CUR = (DC + IC) / Ut, \quad (2)$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности);

DC – прямые затраты;

IC – не прямые затраты;

Ut – утилитарность (полезность) метода лечения.

В качестве единицы полезности (Ut) в настоящем анализе использован показатель качества жизни – QALY (Quality Adjusted Life-Years, или сохраненные годы качественной жизни). Расчет $QALY_{total}$ в настоящем исследовании выполнен в несколько этапов и принимает во внимание результаты и выводы сразу нескольких международных исследований [14, 19], международное исследование 2020 года, выполненное в условиях системы здравоохранения Российской Федерации (Латышева Е.В. и др.), которое основано на результатах опроса пациентов по неспецифическому опроснику SF-36, позволяющему оценить состояние показателей физического и психического здоровья пациентов с ПИД во время терапии с применением ПКИГ и ВВИГ [21]. Суммарная разница в качестве жизни была выше на 25,6% при использовании ПКИГ. Показатели качества жизни при разных состояниях здоровья пациента представлены в табл. 2.

Для проведения анализа «затраты – полезность» была построена модель Маркова с временным горизонтом 52 недели и длительностью Марковского цикла 1 неделя на основе вероятностей событий исследования Windegger T., 2019, визуально представленных на рис. 1, 2 [20].

Таблица 2
Показатели качества жизни при разных состояниях здоровья пациента
Table 2
Indicators of quality of life in different health conditions of the patient

Состояние	Значение качества жизни (среднее)
Без инфекции	0,98
С инфекцией	0,70
Бронхоэктаз без инфекции	0,72
Бронхоэктаз с инфекцией	0,44
Бронхоэктаз с инфекцией <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (синегнойная палочка)	0,44

В настоящем исследовании расчеты проведены для пула пациентов в количестве 100 человек, которым показана заместительная терапия IgG. Указанный размер выборки пациентов обоснован как с точки зрения его соотношения с рассчитанным вероятным размером целевой популяции пациентов с ПИД в Республике Беларусь, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG (208 пациентов), так и с точки зрения удобства выполнения математического моделирования.

Выделены 6 возможных состояний здоровья пациента в ходе проведения заместительной терапии IgG: «без инфекции», «с инфекцией», «бронхоэктаз без инфекции», «бронхоэктаз с инфекцией», «бронхоэктаз с инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*», «смерть».

Прямые затраты включают в себя: стоимость ЛП, включая затраты на получение/введение; стоимость лечения возникающих осложнений, затраты на госпитализацию пациентов и иные затраты организаций здравоохранения (ОЗ), связанные с оказанием помощи.

Непрямые затраты были определены потерей валового внутреннего продукта (ВВП) за периоды исключения пациентов из процесса экономического воспроизводства, связанные с необходимостью получения ЛП, либо нахождением пациента в ОЗ для прохождения терапии. Рассчитаны выплаты по листкам нетрудоспособности исходя из кратности пребывания в стационарных условиях и средней заработной платы по стране.

Показатели, использованные при расчете не прямых затрат, представлены в табл. 3.

Таким образом, с учетом статистических данных в случае госпитализации пациента на 1 день для введения ВВИГ соответствующие потери ВВП оценены в размере 178,0 рубля.

Размер выплаты по листкам нетрудоспособности в связи с госпитализацией пациентов в случае ВВИГ-терапии рассчитан в размере 45,4 бел. руб. на человека в день.

Для тех пациентов, которые при прохождении заместительной терапии IgG остаются в состоянии «без инфекции», прямые затраты складывались только из стоимости поддерживающей дозы ЛП, рассчитанной в соответствии с необходимой частотой введения и с учетом затрат на получение/введение ЛП (в т. ч. регистрация в организациях здравоохранения, консультация врача-специалиста, пребывание в стационарных условиях при необходимости).

Для тех пациентов, у которых при прохождении заместительной терапии IgG возникали осложнения: инфекция, бронхоэктаз без инфекции, бронхоэктаз с инфекцией,

Таблица 3
Показатели, использованные при расчете не прямых затрат
Table 3
Indicators used in the calculation of indirect costs

Показатель	BYN	Источник информации
ВВП (2022)	191 370 000 000	https://myfin.by/stati/view/stalo-izvestno-naskolko-sokratilsa-vvp-belarusi-v-2022-godu
Численность занятого населения (2022), чел.	4 215 900	http://dataportal.belstat.gov.by/Indicators/Preview?key=153171
Количество рабочих дней в 2022 г.	255	https://www.mintrud.gov.by/uploads/files/Proizvodstvennyj-kalendar-2022.pdf
Ежедневный ВВП в пересчете на одного человека	178,0	Расчетное значение, полученное путем деления ВВП на численность занятого населения и на количество рабочих дней в году

бронхоэктаз с инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* – прямые затраты складывались из стоимости поддерживающей дозы ЛП, рассчитанной в соответствии с необходимой частотой введения, затрат на получение/введение ЛП, а также затрат на лечение возникающих осложнений (стоимости ЛП, необходимых для лечения, консультации и прием у врачей-специалистов, проведение анализов для диагностики и лечения).

Совокупные прямые затраты для лечения 100 пациентов складывались из индивидуально рассчитанных затрат для каждого из 6 обозначенных состояний здоровья, умноженных на долю пациентов, для которых каждое такое состояние здоровья вероятно возникает при заместительной терапии IgG с использованием ПКИГ

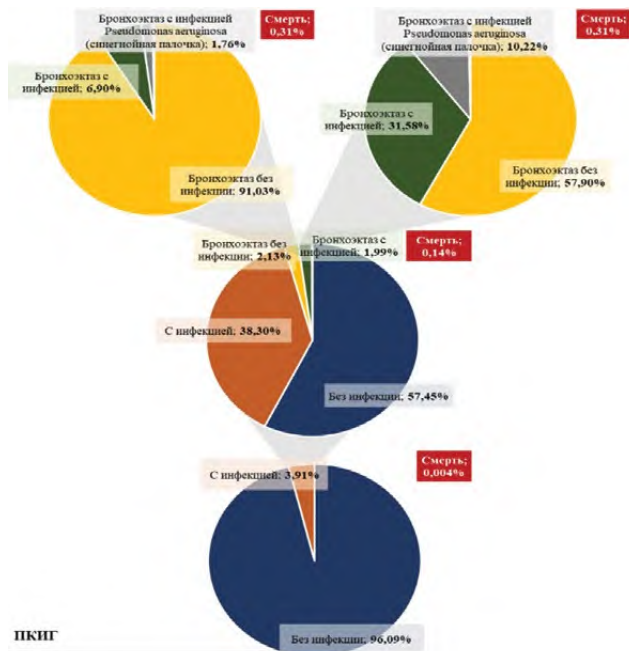


Рис. 1. Переход в различные состояния для ПКИГ
Fig. 1. Transition to different states for SCIG

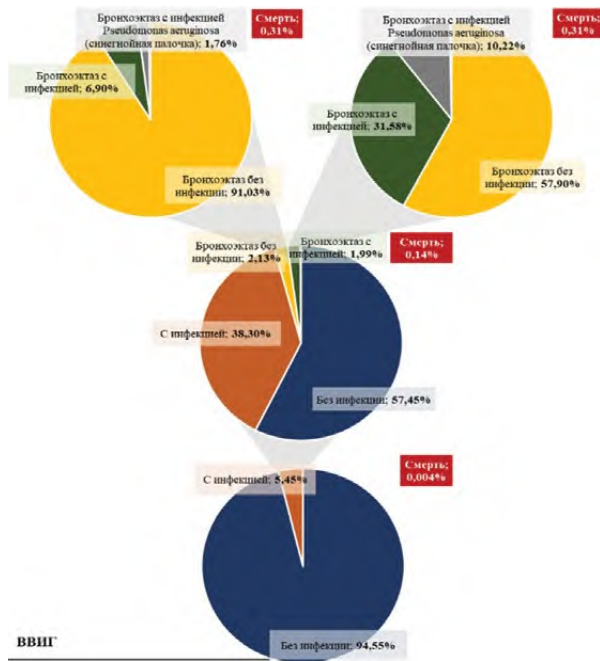


Рис. 2. Переход в различные состояния для ВВИГ
Fig. 2. Transition to different states for IVIG

и ВВИГ. Затраты для 100 человек рассчитывались каждую неделю с учетом изменения численности пациентов для каждого состояния здоровья в построенной модели и суммировались за 52 недели ввиду принятого горизонта расчетов 1 год.

Стоимость поддерживающей дозы для каждого ЛП рассчитана как среднее значение стоимости еженедельной минимальной дозы в 0,093 г на 1 кг массы пациента и стоимости максимальной дозы в 0,187 г на 1 кг массы пациента. В модели рассматривается пациент весом 74 кг, исходя из средней массы взрослого человека 20 лет и старше. Таким образом, минимальная доза для взрослого пациента весом 74 кг составила 6,9 г (0,093 г × 74 кг), максимальная – 13,8 г (0,187 г × 74 кг). Минимальная и максимальная поддерживающая доза для сравниваемых ЛП представлены в табл. 4.

С учетом указанной стоимости единицы каждого сравниваемого IgG (табл. 1) и на основании клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с первичными

Таблица 4
Минимальная и максимальная поддерживающая доза для сравниваемых ЛП
Table 4
Minimum and maximum maintenance dose for the compared drugs

Поддерживающая доза	Гамманорм/Скувиг	Октагам	Киовиг
Минимальная	42 мл (6,9 г × 1000/165 мг/мл)	138 мл (6,9 г × 1000/50 мг/мл)	69 мл (6,9 г × 1000/100 мг/мл)
Максимальная	84 мл (13,8 г × 1000/165 мг/мл)	276 мл (13,8 г × 1000/50 мг/мл)	138 мл (13,8 г × 1000/100 мг/мл)



Таблица 5
Расчет средней стоимости доз ЛП
Table 5
Calculation of the average cost of doses of medicines

Наименование ЛП	Стоимость поддерживающей дозы, BYN		
	минимальная	максимальная	средняя
Гамманорм/Скувиг	1584	3167	2376
Октагам	1646	3292	2469
Киовиг	1442	2885	2164

Таблица 6
Итоговая стоимость лечения осложнений
Table 6
The total cost of treatment of complications

Осложнение	Стоимость недели лечения, BYN		
	Минимальная	Максимальная	Средняя
Пневмония взрослые (инфекция)	1324,1	2077,9	1718,6
Бронхоэктазы без инфекции	15,1	28,5	21,8
Бронхоэктазы с инфекцией (тяжелая пневмония)	1420,8	2230,3	1801,0
Синегойная палочка (нозокомиальная пневмония)	1302,6	2431,9	1590,0

иммунодефицитами (взрослое население)» была рассчитана стоимость поддерживающей дозы каждого ЛП (табл. 5).

Таким образом, средняя стоимость поддерживающей дозы ЛП Гамманорм/Скувиг составляет 2376 бел. руб., что на 9,8% выше средней стоимости поддерживающей дозы ЛП Киовиг и на 3,8% ниже средней стоимости поддерживающей дозы ЛП Октагам.

При расчете стоимости лечения осложнений учтены затраты на обязательную диагностику, включающую пребывание в стационарных условиях, консультацию врача-специалиста, основной перечень анализов и инструментальных исследований, и дополнительную диагностику, включающую компьютерную томографию грудной полости и бронхоскопию, а также затраты на соответствующие ЛП для различных вариантов комбинаций (табл. 6).

Результаты анализа «стоимость болезни». В результате сложения всех полученных прямых и непрямых затрат для лечения 100 пациентов за 52 недели были получены следующие итоги по стоимости заместительной терапии IgG с применением трех сравниваемых ЛП:

- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Гамманорм/Скувиг оцениваются в размере около 12,586 млн бел. руб.;
- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Октагам оцениваются в размере около 13,126 млн бел. руб. (возрастают на 4,3%);
- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Киовиг оцениваются в размере около 11,55 млн бел. руб. (уменьшаются на 8,2%).

Таким образом, результаты проведенного анализа «стоимость болезни» позволяют исключить из дальнейшего сравнения ЛП Октагам (ВВИГ), поскольку затраты системы здравоохранения на проведение заместительной терапии IgG с его применением

превосходят соответствующие затраты в случае применения ЛП Гамманорм/Скувиг (ПКИГ). То есть с учетом равной высокой клинической эффективности обоих препаратов, принимая во внимание более высокие затраты в случае применения ЛП Октагам, наиболее экономически обоснованным в условиях Республики Беларусь является использование ЛП Гамманорм/Скувиг (ПКИГ).

Результаты анализа «затраты – полезность». В результате анализа «стоимость болезни» было установлено, что применение при заместительной терапии IgG ЛП Октагам означает более высокие прямые и непрямые затраты системы здравоохранения по сравнению с исследуемым препаратом Скувиг, а также более низкий показатель $QALY_{total}$, рассчитанный для ЛП Октагам, анализ «затраты – полезность» для ЛП Скувиг в сравнении с ЛП Октагам не проводился.

С другой стороны, учитывая несколько более низкие затраты на проведение заместительной терапии IgG с использованием ЛП Киовиг и в то же время более высокий показатель качества жизни при использовании ЛП Скувиг в сравнении с ЛП Киовиг, для указанной пары ЛП дополнительно произведены расчет и сравнение показателя CUR, характеризующего затраты на единицу полезности.

Результаты расчета и сравнения показателя CUR для сравниваемых ЛП представлены в табл. 7.

Результаты проведенного анализа «затраты – полезность» позволяют сделать вывод о том, что совокупные затраты на проведение заместительной терапии IgG при использовании ЛП Гамманорм/Скувиг выше, чем при использовании ЛП Киовиг (8,79%), при этом использование ЛП Гамманорм/Скувиг позволяет обеспечить более высокие показатели качества жизни пациентов с ПИД.

В результате совокупные затраты на единицу полезности в случае применения ЛП Киовиг возрастают по сравнению с ЛП Скувиг на 15,2%. В денежном выражении такое превышение составляет 20,2 тыс. рублей (7,1 тыс. долларов США или 6,7 тыс. евро) на 1 QALY. Более низкое рассчитанное соотношение совокупных затрат на единицу полезности (CUR) обуславливает большую экономичность заместительной терапии IgG с применением ЛП Гамманорм/Скувиг.

Таблица 7
Результаты анализа «затраты – полезность» применения ЛП Гамманорм/Скувиг и ЛП Киовиг
Table 7
The results of the cost–benefit analysis of the use of Gammanorm/Skuviga and Kiovig

Показатель	Подкожно – Гамманорм/Скувиг	Внутривенно – Киовиг
	BYN	BYN
Совокупные затраты на 100 пациентов, в год (сумма прямых и непрямых затрат, DC + IC)	12 586 520	11 550 196
$QALY_{total}$ (100 пациентов)	94,96	75,62
CUR (затраты на единицу полезности, 1 QALY)	132 539	152 746
Превышение CUR (совокупных затрат на единицу полезности) по сравнению с исследуемым ЛП Скувиг ($D\ CUR, CUR_{Киовиг} - CUR_{Скувиг}$), абсолютное выражение	–	20 207
Превышение совокупных затрат на единицу полезности по сравнению с исследуемым ЛП Скувиг ($D\ CUR, CUR_{Киовиг} - CUR_{Скувиг}$), %	–	+15,2%

Таким образом, указанные результаты в совокупности обуславливают общественно-социальный и экономический приоритет в отношении использования ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG в сравнении с ЛП Киовиг, поскольку:

1. Использование ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG показывает большую эффективность по сравнению с использованием ЛП Киовиг, приводя к более выраженному (на 25,6%) улучшению качества жизни пациентов.
2. Использование ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG с точки зрения клинико-экономического анализа требует меньших затрат для достижения 1 QALY, поскольку ЛП Гамманорм/Скувиг по сравнению с ЛП Киовиг обладает меньшим значением коэффициента CUR «затраты – полезность»: 132 539 рублей / QALY для ЛП Гамманорм/Скувиг и 152 746 рублей / QALY для ЛП Киовиг, т. е. превышение коэффициента CUR для ЛП Киовиг составляет +15,2%.

Определение вероятного размера целевой популяции пациентов с ПИД, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG. В мае 2023 года в Республике Беларусь было зарегистрировано 706 пациентов с ПИД, 612 из которых живы, 94 – умерли. Данная информация, а также сведения о распространенности ПИД в европейском регионе позволяют определить вероятную популяцию пациентов, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG, в Республике Беларусь.

Так, при совокупном количестве пациентов с ПИД, зарегистрированных в Республике Беларусь, равном 706 пациентам, 84 из них – пациенты с формой ОВИН (общей вариабельной иммунной недостаточностью), что составляет 11,9% от общего количества. Среднее число пациентов с ПИД в Республике Беларусь с учетом экстраполяции европейских данных составляет 1750 пациентов, что, учитывая текущую фактическую долю пациентов с формой ОВИН, позволяет оценить среднее потенциальное число пациентов в Республике Беларусь, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG, в количестве 208 пациентов (11,9% – доля от совокупного количества с учетом экстраполяции европейских данных).

В соответствии с общемировой частотой встречаемости данной патологии на душу населения (один случай на 1000–5000 рождений) [11], общее число пациентов с ПИД в Республике Беларусь может варьироваться в пределах 1800–9000 человек, если принимать в расчет население страны на 1 января 2023 года. С учетом фактической доли пациентов с ОВИН среди зарегистрированных в Республике Беларусь пациентов количество нуждающихся в заместительной терапии IgG, таким образом, может находиться в пределах 200–1000 человек.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество пациентов с диагнозом ПИД с нарушением антителиобразования обуславливает актуальность выбора метода терапии, обеспечивающего соблюдение трех ключевых условий: наиболее высокую клиническую эффективность для пациента, максимальное сохранение качества жизни пациента, а также оптимальный уровень затрат для системы здравоохранения.

Полученные результаты в совокупности обуславливают общественно-социальный и экономический приоритет в отношении использования ЛП Скувиг при проведении заместительной терапии IgG по сравнению с другими доступными на рынке Республики Беларусь препаратами (ЛП Киовиг, ЛП Октагам).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of children with oncological and hematological diseases": Approved by the decree of the Ministry of Health, ed. Belarus, December 5, 2022, № 113. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spezialistov/standartny-obsledovaniya-i-lecheniya/novoobrazovaniya.php> (accessed 11 October 2023). (in Russian)
2. Gardulf A., Andersen V., Björkander J. et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365–369. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90346-1.
3. Abrahamsen T.G., Sandersen H., Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*. 1996;98(6 pt. 1):1127–1131.
4. Hansen S., Gustafson R., Smith C.I.E. et al. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol*. 2002;104(3):237–241. doi: 10.1006/clim.2002.5215.
5. Hoffmann F., Tascou S., Debes A. Wirksamkeit und Verträglichkeit des subkutanen Immunoglobulin- Präparates gammanorma in der behandlung von primären Immunodefekten: ergebnisse einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie. Presented at: *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*. Bielefeld, Germany, 22–25 September 2011.
6. Gardulf A. Clinical experiences in primary and secondary immunodeficiencies and immune-mediated conditions using Gammanorm(*). *Immunotherapy*. 2016;8(5):633–647. doi: 10.2217/imt-2015-0013.
7. Belevtsev M., Zharankova Yu., Aleshkevich S. Primary immunodeficiency in the Republic of Belarus: clinical and epidemiological analysis. *Healthcare*. 2020;(2):23–29. (in Russian)
8. Picard C., Bobby G., Al-Herz W. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
9. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180–1192. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1.
10. Kobayashi R.H., Litzman J., Rizvi S. et al. Overview of subcutaneous immunoglobulin 16.5% in primary and secondary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2022;14(4):259–270. doi: 10.2217/imt-2021-0313.
11. Krivan G., Jolles S., Granados E.L. et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(5):76–83.
12. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
13. Högy B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005;6(1):24–29. doi: 10.1007/s10198-004-0250-5.
14. Ho C., Membe S., Cimon K. et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation. Technology report № 98. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008. Available at: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32008000103&LinkFrom=OAI&ID=32008000103> (accessed 12 March 2023).
15. Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H. et al. Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. *Blood Transfus*. 2020;18(2):96–105. doi: 10.2450/2019.0083-19.
16. Shrestha P., Karmacharya P., Wang Z. et al. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10). doi: 10.1016/j.waojou.2019.100068.
17. Moore M.L., Quinn J.M. Subcutaneous immunoglobulin therapy in pediatric primary antibody deficiency. *Ped Health*. 2009;3(3):231–240. doi: 10.2217/phe.09.17.
18. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):803–819. doi: 10.1016/j.jiac.2008.06.006.
19. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B. et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front in Immunol*. 2014;5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
20. Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H. et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency. *Vox Sang*. 2019;114(3):237–246. doi: 10.1111/vox.12760.
21. Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L. et al. Efficacy and safety of octanorm (cutaquin®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy*. 2020;12(5):299–309. doi: 10.2217/imt-2020-0012.
22. Zharankova Yu., Aleshkevich S., Shitikova M. et al. Features of clinical manifestation in patients with primary immunodeficiency in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2022;25(6):731–743. doi: 10.34883/PI.2022.25.6.004. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.004>



Марьенко И.П.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Тактика ведения пациентов с рецидивирующим головокружением

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.08.2024

Принята: 21.08.2024

Контакты: iramaryenko@gmail.com

Резюме

Головокружение может быть симптомом многих соматических, неврологических, психических заболеваний и заболеваний лор-органов. Сложности диагностики причин головокружения обусловлены трудностями в интерпретации жалоб и анамнеза пациентов, спонтанного и провокационного нистага, что может привести к полипрагмазии. Острый приступ головокружения является состоянием, требующим обширного дифференциального диагноза, включающего как доброкачественные, так и серьезные состояния, требующие неотложного лечения. Установление диагноза у пациента с острым приступом головокружения основано на соответствии или несоответствии острого головокружения признакам острого нарушения мозгового кровообращения или периферической вестибулопатии. Для уточнения типа головокружения, оценки эффективности лечения разработаны опросник выявления типа головокружения и дневник пациента с головокружением. Лечение включает купирование приступа головокружения, лечение причины головокружения, коррекцию психоэмоциональных расстройств, профилактику рецидивов головокружения, вестибулярную реабилитацию.

Ключевые слова: головокружение, нистагм, опросник, дневник, лечение

Maryenko I.

Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

Management of Patients with Recurrent Vertigo

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.08.2024

Accepted: 21.08.2024

Contacts: iramaryenko@gmail.com

Abstract

Vertigo can be a symptom of many somatic, neurological, mental diseases and diseases of the ORL organs. Difficulties in diagnosing the causes of vertigo are due to difficulties

in interpreting complaints and patient's history, spontaneous and provocative nystagmus, which can lead to polypharmacy. An acute attack of vertigo is a condition that requires an extensive differential diagnosis, including both benign and serious conditions requiring emergency treatment. A diagnosis has been made in a patient with an acute attack of vertigo, based on the correspondence or inconsistency of acute vertigo with a severe cerebrovascular accident or peripheral vestibulopathy. To clarify the type of vertigo and assess the effectiveness of treatment, surveys of the type of vertigo and a diary of a patient with vertigo have been developed. Treatment includes relief of an attack of vertigo, treatment of the cause of vertigo, correction of psycho-emotional disorders, prevention of relapses of vertigo, and vestibular rehabilitation.

Keywords: vertigo, nystagmus, questionnaire, diary, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Головокружение может быть симптомом многих соматических, неврологических, психических заболеваний и заболеваний лор-органов, частота данного симптома составляет в разных возрастных группах от 30 до 80% [1]. Головокружение является одним из наиболее распространенных симптомов при обращении пациентов в отделения неотложной помощи и составляет от 20 до 30% [2].

Более 60% пациентов с приступами головокружения нуждаются в отпуске от работы [3], а около 86% испытывают выраженные трудности в повседневной деятельности [4]. Значительные экономические и медицинские расходы связаны с повторными госпитализациями пациентов с головокружением только для диагностики его причин [5]. Падения и травмы, связанные с падениями, значительно выше у пациентов с рецидивирующим головокружением, особенно вследствие доброкачественного пароксизмального головокружения (ДППГ), причем частота падений увеличивается с возрастом [6].

Выраженность клинической симптоматики при приступе головокружения, тяжесть состояния пациента, большое количество заболеваний, вызывающих головокружение, создают значительные трудности в диагностике и лечении пациентов данной категории.

Несмотря на всестороннее понимание патофизиологии многих причин головокружения, оценка и лечение этого состояния могут быть сложными даже для самых опытных врачей, так как включают трудности в интерпретации жалоб и анамнеза пациентов, нистагма (как спонтанного, так и провокационного), что обуславливает сложности в подборе эффективного лечения и может привести к полипрагмазии [6, 7].

В МКБ-10 выделены следующие нозологии, проявляющиеся головокружением:

H81 Нарушения вестибулярной функции:

H81.0 Болезнь Меньера

H81.1 Доброкачественное пароксизмальное головокружение

H81.2 Вестибулярный нейронит

H81.3 Другие периферические головокружения (синдром Лермуайе, другое отогенное головокружение)

H81.4 Головокружение центрального происхождения (центральный позиционный нистагм)

H81.8 Другие нарушения вестибулярной функции
H81.9 Нарушение вестибулярной функции неуточненное
H83.0 Лабиринтит
H83.1 Лабиринтная фистула
H83.2 Лабиринтная дисфункция
S13.4 Растяжение и перенапряжение связочного аппарата шейного отдела позвоночника («Хлыстовая» травма)
S15.1 Травма позвоночной артерии
M 47.0 Синдром позвоночной артерии при спондилезе
M53.0 Шейно-черепной синдром (заднешейный симпатический синдром)
G45.0 Синдром вертебробазилярной артериальной системы
G45.8 Другие транзиторные церебральные ишемические атаки и связанные с ними синдромы.

Таким образом, вестибулярная дисфункция (ВД) и головокружение могут быть обусловлены поражением элементов ампулярного аппарата, преддверия, ганглия, корешка VIII нерва, так называемый периферический вестибулярный синдром (периферическая вестибулопатия), а ВД и головокружение при поражении вестибулярного анализатора (ВА) от уровня вестибулярного ядерного комплекса до коры головного мозга будут относиться к центральному вестибулярному синдрому. При анализе головокружения для определения локализации поражения ВА, характера и фазы патологического процесса необходимо знать определение и диагностическое значение отдельных вестибулярных симптомов и их сочетаний, как спонтанно возникших, так и экспериментальных, под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов.

■ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНЫ

Согласно международной классификации вестибулярных расстройств (International Classification of Vestibular Disorders, ICVD), 2009, выделяют головокружение системное, вестибулярное (vertigo) и несистемное, невестибулярное (dizziness) [8].

По типу возникновения их разделяют на:

- спонтанное системное (несистемное) головокружение, которое возникает без явного спускового механизма;
- провокационное системное (несистемное) головокружение, которое возникает под воздействием «очевидного» триггера, а наличие «очевидного» триггера требует соотнесения во времени между стимулом триггера и развитием головокружения.

По типу течения выделяют четыре основных синдрома головокружения:

- остро возникшие вестибулярные симптомы (острый приступ головокружения);
- эпизодические провокационные вестибулярные расстройства;
- эпизодические спонтанные вестибулярные расстройства;
- хроническая неустойчивость (с наличием или без осциллопии).

■ ОСТРЫЙ ПРИСТУП ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Острый приступ головокружения является самым распространенным состоянием, требующим обширного дифференциального диагноза, включающего как доброкачественные, так и серьезные состояния, требующие неотложного лечения.

Причины острого приступа головокружения: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярная мигрень, перилимфатическая фистула, вестибулярная пароксизмия, аутоиммунная болезнь внутреннего уха, вестибулярный нейронит, инфаркт мозга или мозжечка до 10%, тромбоз артерии лабиринта, ЧМТ (ушиб и сотрясение лабиринта), лабиринтит. При этом причинами рецидивирующего головокружения также являются: ДППГ, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера, лабиринтная фистула, вестибулярная пароксизмия, аутоиммунная болезнь внутреннего уха [7, 9]. Рецидивирующее головокружение до 30% случаев может сопутствовать инфаркту мозга и мозжечка, ЧМТ при присоединении коморбидной патологии и до 30% случаев приводит к развитию у пациента хронического головокружения (постоянного перцептивного позиционного головокружения) [9].

Диагностический подход к пациенту с острым приступом головокружения следующий. Собрать анамнез: уточнить время и причины головокружения, сопутствующие симптомы, сопутствующие заболевания, прием лекарственных средств, травмы. В анамнезе многих пациентов можно предположить соматическую причину головокружения (различные токсические, метаболические, инфекционные или сердечно-сосудистые причины). Пациентам с головокружением необходимо задать вопросы для определения времени и триггеров головокружения, чтобы отнести пациента к одной из категорий вестибулярного синдрома.

Осмотр пациента для оценки вестибулярных и невестибулярных признаков головокружения (нистагм, атаксия конечностей или атаксия походки/туловища). Нистагм – важнейший объективный симптом, свидетельствующий о ВД, врожденной или приобретенной в процессе различных заболеваний, при котором наблюдаются неконтролируемые человеком ритмичные стереотипные колебания глазных яблок высокой частоты в различных плоскостях.

Предложена следующая классификация нистагма [10]:

- 1) по направлению: горизонтальный, вертикальный, ротаторный, диагональный и др.;
- 2) по характеру движений: маятникообразный (равная амплитуда медленной и быстрой фаз), толчкообразный (разная амплитуда медленной и быстрой фаз), смешанный;
- 3) по степени выраженности: 1-я ст. – появление нистагма при взгляде в сторону быстрого компонента; 2-я ст. – продолжение нистагма при взгляде прямо; 3-я ст. – сохранение нистагма при взгляде в сторону медленного компонента;
- 4) по амплитуде: крупнокалиберный (амплитуда движений глаз более 15°), среднекалиберный (амплитуда 15-5°), мелкокалиберный (амплитуда менее 5°);
- 5) по происхождению: глазной (фиксационный), лабиринтный (периферический), центральный (нейрогенный);
- 6) по условиям возникновения: спонтанный и индуцированный.

При выявлении спонтанного нистагма для установления его природы следует применить критерии, которые представлены в табл. 1 [11].

Установление диагноза у пациента с острым приступом головокружения основано на соответствии или несоответствии острого головокружения признакам острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). При наличии признаков поражения ЦНС соматическая причина головокружения будет наиболее вероятной, что и определит дальнейшее обследование и лечение пациента. При выявлении признаков

Таблица 1
Характеристики нистагма центрального и периферического происхождения
Table 1
Characteristics of nystagmus of central and peripheral origin

Условия возникновения нистагма	Характеристики нистагма	
	Периферический (вестибулярный)	Центральный (невестибулярный)
Спонтанный	Горизонтально-ротаторный	Может быть направлен в любую сторону
Направление при взоре в сторону медленного компонента	Не меняется	Направление зависит от направления взора (вертикальный нистагм не всегда)
Направление при взоре в сторону быстрого компонента	Не меняется	Направление зависит от направления взора
При фиксации взора	Уменьшается	Не меняется

ОНМК лечение и обследование в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018 [12].

При отсутствии признаков ОНМК производится оценка данных анамнеза, клинических и инструментальных исследований (характеристики нистагма) для выявления диагностических критериев таких заболеваний, как болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, ДППГ и др.

Пациенты не всегда отмечают провокационный характер головокружения при дебюте ДППГ: «только открыла глаза и закружило».

При развитии острого приступа головокружения, вероятно обусловленного ДППГ, необходимо выявить следующие объективные признаки, согласно диагностическим критериям ДППГ [13]:

- короткий латентный период провокационного нистагма не более 30 сек.;
- ротаторно-вертикальный провокационный нистагм с вращательным компонентом (позиционный нистагм быстро увеличивается по интенсивности и затем замедляется crescendo-decrescendo);
- изменение провокационного нистагма (реверсивный нистагм – ротаторный, направленный в обратную сторону, менее сильный и продолжительный, в сочетании с легким головокружением) при возвращении пациента в сидячее положение;
- продолжительность до 40 сек., прежде чем он угасает самопроизвольно;
- истощаемость при последовательном неоднократном выполнении пробы Дикса – Холлпайка.

■ КУПИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

При приступе головокружения используются вестибулярные супрессоры, антигистаминные, противорвотные и седативные средства в зависимости от тяжести приступа головокружения и наличия сопутствующих вегетативных и психоэмоциональных симптомов. Используют таблетки дименгидринат 50–100 мг внутрь 3–4 раза в сутки, таблетки метоклопрамид 10–20 мг внутрь или раствор метоклопрамида 10–20 мг внутримышечно, таблетки дименгидринат 25–50 мг внутрь или раствор дифенгидрамина до 50 мг внутримышечно, таблетки лоразепам 0,5–1,0 мг

2 раза в сутки сублингвально, таблетки диазепам в дозе 2 мг или раствор 1,0 мл внутривенно или внутримышечно однократно.

Большая доля пациентов попадает в поле зрения врача после приступа головокружения, когда объективные расстройства в виде спонтанного нистагма, нарушения равновесия в межприступном периоде не обнаруживаются. Важное диагностическое значение для выявления причин головокружения, его частоты и триггеров приобретает подробный сбор анамнеза и выявление провокационного нистагма при вестибулярном тестировании.

При диагностике головокружений врач в первую очередь подтверждает сам факт головокружения. Данная мера обоснована тем, что пациенты часто вкладывают в понятие «головокружение» несколько другой смысл, подразумевая головные боли, дурноту, нарушения четкости зрения, тошноту и др. Для решения этих задач разработан опросник пациента с головокружением [14]. Опросник предназначен для выявления головокружения и сопутствующих ему симптомов, анализа динамики заболевания, сопровождающегося головокружением, оценки эффективности проводимого лечения в ходе последующего медицинского наблюдения. Дневник пациента с головокружением включает три важных раздела: экспресс-опрос, с помощью которого врач может выявить и определить тип головокружения и его триггеры, непосредственно сам дневник головокружения для регистрации приступов головокружения и сопутствующих симптомов, а также вестибулярную реабилитацию в зависимости от стадии и типа заболевания вестибулярного анализатора.

■ ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА С ОЦЕНКОЙ ФУНКЦИИ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ, СУХОЖИЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ, СИЛЫ, МЫШЕЧНОГО ТОНУСА, КООРДИНАТОРНЫХ ПРОБ И ПОХОДКИ

Клиническое вестибулометрическое исследование (отоневрологический осмотр) пациента с головокружением в период ремиссии – метод визуальной оценки специалистом как спонтанного, так и экспериментального (провокационного) нистагма просто при наблюдении за реакцией глаз либо с помощью очков Френзеля для улучшения наблюдения за реакцией глаз. Для регистрации и количественной оценки вестибуломоторных реакций используются видеоокулография и электронистагмография. Регистрируются спонтанный нистагм или провокационный нистагм:

- взор-индуцированный нистагм в условиях изменения фиксации взора;
- провокация нистагма путем изменения положения головы и тела в пространстве (вестибулярный ортостатический тест, тест Дикса – Холлпайка и др., проба де Клейна);
- исследование оптокинетического нистагма;
- вестибулоокулярный рефлекс при вращательной пробе;
- провокация нистагма путем изменения вегетативной или сосудистой регуляции (ГВ, синокаротидный тест, проба Вальсальвы);
- провокация нистагма путем непосредственного воздействия на структуры внутреннего уха (проба Вальсальвы, прессорный тест, феномен Тулио);
- регистрация и оценка калорического нистагма [15].

Нейровизуализационные методы исследования у пациентов с рецидивирующим головокружением не обладают высокой чувствительностью и специфичностью. МРТ

головного мозга используется для выявления новообразований, очагов ишемии, демиелинизирующего процесса, прицельного исследования области мостомозжечковых углов, преддверно-улитковых нервов, структур внутреннего уха, диагностики гидропса лабиринта [16].

Компьютерная томография (КТ) направлена на выявление КТ-признаков болезни Меньера, аномалий развития внутреннего уха, дегисценции полукружных каналов и изменения плотности костной капсулы лабиринта, травматических изменений и воспалительных процессов, отосклероза [16, 17].

Оценка данных анамнеза, клинических и инструментальных исследований направлена на выявление разработанных критериев таких заболеваний, как болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, ДППГ и др. [18].

На фоне проводимой терапии пациент самостоятельно регистрирует в дневнике приступы головокружения с оценкой их интенсивности по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, провоцирующие факторы, сопутствующие симптомы, способы купирования головокружения (табл. 2) [14].

Дневник помогает врачу оценить различные возможные причины головокружения (спонтанное и/или провокационное), выявить полиморфизм приступов, спланировать диагностические процедуры, разработать лечебную тактику, направленную на коррекцию выявленных видов головокружения, оценить эффективность проводимой терапии. Заполняется дневник пациентом самостоятельно от 3 до 6 месяцев. Анализ данных дневника позволяет и пациенту модифицировать образ жизни для снижения частоты приступов головокружения.

Лечение рецидивирующего головокружения включает:

- купирование приступа головокружения;
- лечение основного заболевания, являющегося причиной головокружения (патогенетическое лечение выявленного типа вестибулярной дисфункции);
- коррекция или профилактика психоэмоциональных расстройств;
- восстановление компенсации вестибулярной функции;
- профилактика рецидивов приступов головокружения [19].

Ускорить центральную вестибулярную компенсацию при периферической вестибулярной дисфункции можно при помощи некоторых лекарственных средств. В частности, такие эффекты выявлены у винпоцетина, бетатагистина и препаратов на основе экстракта листьев гинкго билоба (EGb 761). Бетатагистин в сочетании с вестибулярной реабилитацией примерно в 3 раза ускорял вестибулярную компенсацию в сравнении с плацебо в исследовании на пациентах с односторонней периферической вестибулярной арефлексией [19, 20]. Есть данные о модулирующем влиянии винпоцетина (Кавинтона) на нейропластичность за счет стимуляции норадренергической системы восходящей ретикулярной формации и стимуляции образования новых связей между нейронами. Результаты программы КАЛИПСО продемонстрировали уменьшение жалоб на головокружение в 6 раз, улучшение походки в 4 раза, улучшение когнитивной функции в 2 раза, снижение уровня тревоги в 7 раз. Исследование ГЛОБУС позволило подтвердить эффективность при курсовом приеме винпоцетина (кавинтона форте) при головокружении, шуме в ушах и головной боли. Он был рекомендован для терапии головокружения и неустойчивости при ходьбе, в том числе и в режиме монотерапии [21, 22]. Получены данные о клинических эффектах винпоцетина в форме диспергируемых в полости рта таблеток (Кавинтон Комфорте),

Таблица 2
Дневник пациента с головокружением
Table 2
Diary of a patient with dizziness

День	Причины начала головокружения 1. Стресс / беспокойство, тревога 2. Повороты в постели 3. Подъем с постели 4. Наклон туловища вниз 5. Запрокидывание головы 4. Менструация 5. Питание / напитки как причины головокружения 6. Ваша личная причина	Интенсивность головокружения: 0–10. Пожалуйста, укажите число, соответствующее интенсивности Вашего головокружения (от 0 = нет головокружения и до 10 = сильнейшее головокружение)	Продолжительность головокружения (минуты, часы)	Характер головокружения		Сопутствующие симптомы									
				Системное	Несистемное	Тошнота	Рвота	Шум / звон / заложенность в ухе	Снижение слуха	Головная боль	Боязнь света	Боязнь шума	Лекарственное средство	Другое	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															

характеризующихся уменьшением частоты и интенсивности головокружения и улучшением статодинамической устойчивости пациентов, которые реализуются посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности за счет стимуляции экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Так, у пациентов с головокружением через 3 месяца терапии уровень нейротрофического фактора мозга BDNF увеличился более чем в 2 раза [23].

■ ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

Определен порядок направления водителей на переосвидетельствование, в том числе уведомление о таком направлении, организацией здравоохранения в Постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 сентября 2022 г. № 95 «Об обязательном медицинском освидетельствовании кандидатов в водители, медицинском освидетельствовании судоводителей, переосвидетельствовании водителей» при выявлении у него противопоказаний к управлению [24]. Сведения о таких водителях организации здравоохранения направляют в подразделения Государственной автомобильной инспекции территориальных органов внутренних дел.

Заболевания любой этиологии, вызывающие нарушение вестибулярной функции центрального и (или) периферического генеза с синдромом системного головокружения (вестибулярного пароксизма), ограничивают управление автотранспортом. В зависимости от категории порядок следующий. Категории А, АМ, В, ВЕ допускаются к управлению не ранее чем через 3 месяца медицинского наблюдения после последнего вестибулярного пароксизма, категории С, СЕ, D, DE допускаются к управлению не ранее чем через 6 месяцев медицинского наблюдения после последнего вестибулярного пароксизма.

■ ВЫВОДЫ

Распространенность головокружения и нарушения равновесия от умеренной до тяжелой степени в течение жизни составляет примерно 30% и может иметь различную этиологию.

Последовательный сбор анамнеза позволяет уточнить вид головокружения, его характер и возможные триггеры, спланировать объем исследования. Для вышеуказанных целей разработан экспресс-опросник выявления типа головокружения. Основным в оценке причин острого приступа головокружения является интерпретация вестибуломоторных реакций, т. е. нистагма. Выявление диагностических критериев определенных заболеваний, сопровождающихся головокружением, позволит установить правильный диагноз и разработать эффективную тактику лечения. Динамическое наблюдение за пациентом с головокружением с использованием дневника позволяет специалисту оценить эффективность лечения и вестибулярной реабилитации, а пациенту модифицировать образ жизни с учетом выявленных триггеров головокружения для снижения частоты приступов головокружения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Yakhno N.N. Diagnosis of systemic dizziness in outpatient practice. *Neurological Journal*. 2014;19(2):23–29. (in Russian)
2. Zwergal A., Feil K., Schniepp R. Cerebellar Dizziness and Vertigo: Etiologies, Diagnostic Assessment, and Treatment. *Semin Neurol*. 2020;40(1):87–96. DOI: 10.1055/s-0039-3400315.
3. Benecke H., Agus S., Kuessner D. The burden and impact of vertigo: findings from the REVERT patient registry. *Front Neurol*. 2013;4:136. DOI: 10.3389/fneur.2013.00136. eCollection 2013.
4. Von Brevern M., Radtke A., H Clarke A. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology*. 2004;62(3):469–472. DOI: 10.1212/01.wnl.0000106949.55346.cd.
5. Lawson J., Bamio D., Cohen H.S. Positional vertigo in a Falls Service. *Age Ageing*. 2008;37(5):585–589. DOI: 10.1093/ageing/afn151.
6. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898–904. DOI: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d.
7. Newman-Toker D.E. Symptoms and signs of neuro-otologic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(5):1016–1040. DOI: 10.1212/01.CON.0000421618.33654.8a.
8. Bisdorff A., Von Brevern M., Lempert T. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J. of Vestib. Res.* 2009;19(1–2):1–13. DOI: 10.3233/VES-2009-0343.
9. Strupp M., Dlugaczkyk J., Ertl-Wagner B.B. Vestibular Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(17):300–310. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0300.
10. Stulin I.D., Tardov M.V., Kunelskaya N.L. Vertical nystagmus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):119–124. (in Russian)
11. Dotsenko V.I., Usachov V.I. Rhythmic oculomotor reactions: physiological essence and diagnostic significance of rotational nystagmus. *Technical science*. 2009;10:23–29. (in Russian)
12. *Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)"; approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 818 January 2018.* <https://minzdrav.gov.by>. (in Russian)
13. Von Brevern M., Bertholon P., Brandt T. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria consensus document of the Committee for the Classification of vestibular disorders of the Bárány Society. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2017;68(6):349–360. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.02.007.
14. Mar'enko I.P. *Diary of a patient with vertigo*. Minsk: Professional Editions. 2023; 46 p. (in Russian)
15. Maryenko I., Likhachev S. The sense of vestibulometry with functional tests in the quantitative assessment of nystagmus in patients with vestibular paroxysmia. *Current problems of neurology and neurosurgery: peer-reviewed collection of scientific papers*. 2019;22:215–225. (in Russian)
16. Yanovskaya I.V. Possibilities of magnetic resonance imaging in visualization of cranial nerves, Saint Petersburg, 2009;20 p. (in Russian)
17. Rommer P.S., Kronnerwetter C., Zach H. 7-Tesla MRI reveals no structural lesions of the vestibulocochlear nerve in patients with vestibular paroxysmia (VP). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333(1):e713. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.2459.
18. Parfenov V.A., Kulesh A.A., Demin D.A. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(12–2):41–49. DOI: 10.17116/jnevro202112112241. (in Russian)
19. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(4):538–48.
20. Hamann K.F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO*. 2007;55(4):258–63. DOI: 10.1007/s00106-006-1440-5.
21. Chukanova E.I. The effectiveness of Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical and epidemiological program "CALYPSO". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2010;110(12):49–52. (in Russian)
22. Putilina M.V., Baranova O.A. The results of the multicenter observational program "GLOBUS" on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):33–38. (in Russian)
23. Samartsev I.N. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):36–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-36-47. (in Russian)
24. *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 95 dated September 5, 2022 "On mandatory medical examination of candidates for drivers, medical examination of boatmasters, re-examination of drivers" if he has contraindications to driving.* <https://pravo.by/document/?guid=125518p0=W22238757&p1=1>. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.005>



Масько М.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Болезнь депонирования пирофосфата кальция: диагностика и лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Болезнь депонирования пирофосфата кальция представляет собой распространенную форму кристалл-индуцированной артропатии и характеризуется накоплением кристаллов пирофосфата кальция в суставах и мягких тканях, что приводит к воспалению и повреждению.

Депонирование пирофосфата кальция может протекать в различных клинических формах, включая бессимптомное депонирование пирофосфата кальция, остеоартрит с депонированием пирофосфата кальция, острый и хронический артрит, индуцированный кристаллами пирофосфата кальция, также синдром коронованного зуба. В 2023 году опубликованы новые классификационные критерии болезни депонирования пирофосфата кальция, а также рекомендации для визуализации при кристалл-индуцированных артропатиях.

В данной статье обсуждаются актуальные международные рекомендации по диагностике, визуализации и лечению болезни депонирования пирофосфата кальция, которые требуют внедрения в клиническую практику для улучшения диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Ключевые слова: кристалл-индуцированные артропатии, кристалл-индуцированный артрит, кристаллы пирофосфата кальция, болезнь депонирования пирофосфата кальция, диагностика болезни депонирования пирофосфата кальция, лечение кристалл-индуцированных артритов, синдром коронованного зуба

Masko M.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Diagnosis and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Calcium pyrophosphate deposition disease is a common form of crystal-induced arthropathy and is characterized by the accumulation of calcium pyrophosphate crystals in joints and soft tissues, which leads to inflammation and damage.

Calcium pyrophosphate deposition can occur in various clinical forms, including asymptomatic deposition of calcium pyrophosphate, osteoarthritis with deposition of calcium pyrophosphate, acute and chronic arthritis induced by calcium pyrophosphate crystals, as well as crowned dens syndrome. In 2023, new classification criteria for deposition of calcium pyrophosphate disease were published, as well as recommendations for imaging in crystal-induced arthropathies.

This article discusses current international recommendations for the diagnosis, visualization and treatment of deposition of calcium pyrophosphate disease, which require implementation into clinical practice to improve the diagnosis and treatment of this group of diseases.

Keywords: crystal-induced arthropathies, crystal-induced arthritis, calcium pyrophosphate crystals, calcium pyrophosphate deposition disease, diagnosis of calcium pyrophosphate deposition disease, treatment of crystal-induced arthritis, crowned dens syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь депонирования пирофосфата кальция (ДПФК) относится к группе заболеваний, объединенных термином «кристалл-индуцированные артропатии» (КиА). Три типа кристаллов участвуют в патогенезе этих заболеваний: кристаллы моноурата натрия – при подагре, пирофосфата кальция – при болезни ДПФК, основного фосфата кальция (преимущественно кристаллы гидроксиапатита) – при депонировании основного фосфата кальция (ДОФК) [1].

Эпидемиология КиА полностью не изучена, но не вызывает сомнения то, что это значительно распространенные заболевания. Распространенность подагры среди взрослых колеблется от 0,68% до 14% в зависимости от региона и этнической принадлежности [1]. Точных данных о распространенности болезни ДПФК до настоящего времени не получено, а диагностика заболевания довольно сложна из-за различных клинических проявлений и сложности отнесения симптомов к болезни ДПФК

или сопутствующим состояниям. Распространенность рентгенологического хондрокальциноза, который часто используется в качестве косвенного признака болезни ДПФК, колеблется от 4% до $\geq 10\%$ среди пожилых людей, хотя распространенность симптоматического ДПФК остается неопределенной [2]. Недостаточные эпидемиологические данные получены и для ДОФК [1].

Исследования по изучению болезни ДПФК отстают от исследований по другим типам артрита отчасти из-за отсутствия до недавнего времени валидированных классификационных критериев заболевания. Зависимость диагностики от микроскопии синовиальной жидкости (СЖ) в поляризованном свете и разнообразие клинических проявлений затрудняют проведение сравнительных исследований. Однако в последние годы созданы значительные предпосылки для изучения болезни ДПФК, разработаны терминология, новые классификационные критерии, рекомендации по визуализации и лечению заболевания [1–4].

В данном обзоре обсуждаются основные моменты, касающиеся современной диагностики и лечения болезни ДПФК.

Болезнь депонирования пирофосфата кальция: определение, общие сведения

Болезнь ДПФК представляет собой распространенную форму КиА и характеризуется накоплением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставах и мягких тканях, что приводит к воспалению и повреждению. Болезнь ДПФК поражает различные суставы – коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые, тазобедренные, мелкие суставы кистей и стоп [2]. Несмотря на то что болезнь ДПФК может возникать спорадически, понимание связанных с заболеванием факторов риска и сопутствующих заболеваний, таких как предшествующие травмы суставов, нарушения обмена веществ (первичный гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипофосфатазия и гипомagneмия), наследственная предрасположенность и остеоартрит (ОА), имеет решающее значение [2, 6–8]. У молодых пациентов с полиартритом важно учитывать метаболическую или семейную предрасположенность [2, 6–8].

Этиология болезни ДПФК в настоящее время до конца не изучена. Установлено, что патологический процесс начинается с образования кристаллов ПФК во внеклеточном матриксе хряща [8, 9]. Неорганический пирофосфат, образующийся из внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), играет решающую роль в развитии болезни ДПФК [9]. После формирования кристаллы ПФК активируют компоненты инфлам-масы NLRP3 и индуцируют образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, что ведет к развитию воспаления. Кроме того, кристаллы ПФК оказывают прямое катаболическое воздействие на хондроциты и синовиоциты, что приводит к синтезу последними матриксной металлопротеиназы, оказывающей деструктивное действие [8].

Клинические варианты болезни ДПФК

В 2011 году Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (EULAR) разработаны рекомендации относительно болезни ДПФК, согласно которым стандартизированы терминология и основные диагностические процедуры при этом заболевании [2].

Болезнь ДПФК может протекать в различных клинических формах, включая бессимптомное ДПФК, ОА с ДПФК, острый ПФК-кристалл-индуцированный артрит



Рис. 1. Клинические фенотипы болезни ДПФК
Fig. 1. Clinical phenotypes of CPPD

(острый ПФК-КИА), хронический ПФК-кристалл-индуцированный артрит (хронический ПФК-КИА) и синдром коронованного зуба (crowned dens syndrome) (рис. 1):

- бессимптомное ДПФК – ДПФК без видимых клинических последствий. Это может быть изолированное ДПФК или ОА с ДПФК. Часто это состояние выявляется случайно после визуализации по другим причинам;
- ОА с ДПФК – обнаружение при визуализации или гистологическом исследовании кристаллов ПФК в суставе, в котором также установлены изменения, характерные для ОА;
- острый ПФК-КИА – артрит с острым началом и самоограничивающимся синовитом при обнаружении кристаллов ПФК (вместо термина «псевдоподагра»);
- хронический ПФК-КИА – хронический воспалительный артрит, ассоциированный с кристаллами ПФК;
- синдром коронованного зуба (crowned dens syndrome) – редкое клиническое состояние, характеризующееся острой болью в шее из-за кальцификации вокруг зубовидного отростка второго шейного позвонка по оси в форме «короны». Синдром коронованного зуба определяется как наличие: а) клинических признаков и б) особенностей визуализации. Клинические признаки включают острую или подострую сильную боль, локализованную в верхней части шеи, с повышенным уровнем маркеров воспаления, ограниченным вращением и часто лихорадкой. Следует исключить состояния со сходными симптомами, такие как ревматическая полимиалгия и менингит. Визуализационные признаки: при компьютерной томографии (КТ) в поперечной ретроодонтоидной связке (поперечной связке атланта) выявляются отложения кальция, обычно линейные и менее плотные, чем кортикальная кость, часто в виде 2 параллельных линий при аксиальном просмотре. Также характерна кальцификация в атлантоаксиальном суставе, алярной связке и/или в паннусе, прилежащем к верхушке зуба. При двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) определяется двойной энергетический индекс в диапазоне от 0,016 до 0,036. Для подтверждения диагноза должны присутствовать как клинические, так и визуализационные признаки [4].

Также группой экспертов определены факторы риска, которые, при наличии, могут быть указаны при характеристике фенотипа болезни ДПФК [2]:

- предшествующая травма сустава;
- наследственная/семейная предрасположенность к болезни ДПФК;

- специфические заболевания (гемохроматоз, гиперпаратиреоз, гипофосфатазия, гипомагнемия).
Основные рекомендации EULAR 2011 года по диагностике ДПФК представлены в табл. 1 [2].

Таблица 1
Рекомендации EULAR 2011 года по диагностике ДПФК
Table 1
EULAR 2011 recommendations for the diagnosis of CPPD

Рекомендации	
1	Несмотря на частое бессимптомное течение, ДПФК может иметь различные клинические фенотипы, чаще всего это ОА с ДПФК, острый ПФК-КИА и хронический ПФК-КИА
2	Быстрое развитие сильной боли, припухлости и болезненности в суставе, которые достигают максимума в течение 6–24 часов, особенно с вышележащей эритемой, в значительной степени указывает на острое кристалл-индуцированное воспаление, но эти симптомы не являются специфичными именно для острого ПФК-КИА
3	Появление признаков микрокристаллического воспаления в коленном, лучезапястном или плечевом суставе у пациента старше 65 лет наиболее вероятно является острым ПФК-КИА. Наличие рентгенологически подтвержденной кальцификации хряща и пожилой возраст повышают эту вероятность, но точный диагноз должен быть полностью доказан
4	При ОА с ДПФК наиболее часто поражаются коленные суставы с наличием хронических симптомов и/или острыми приступами микрокристаллического воспаления. По сравнению с ОА без ДПФК, это может сопровождаться более частыми эпизодами воспаления, а также атипичным распространением (например, поражением лучезапястных суставов и суставов запястья, плечевых суставов, суставов плюсны и предплюсны) и выраженным образованием кист и остеофитов на рентгенограммах
5	Хронический ПФК-КИА проявляется как хронический олигоартрит или полиартрит с воспалительными симптомами и признаками, а иногда и системными нарушениями (с повышением СРБ и СОЭ); присутствие признаков микрокристаллического воспаления подтверждает этот диагноз. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике ревматоидного артрита и других хронических воспалительных заболеваний суставов у пожилых людей. Рентгенография может быть полезна в постановке диагноза, но диагноз должен быть полностью подтвержден
6	Точный диагноз болезни ДПФК ставится путем выявления характерных кристаллов ПФК (параллелепипедообразных, преимущественно внутриклеточных кристаллов с отсутствующим или слабым положительным двулучепреломлением) в синовиальной жидкости или, иногда, в биоптате ткани
7	Во всех образцах синовиальной жидкости, взятых из недиагностированных воспаленных суставов, особенно из коленных или лучезапястных суставов пожилых пациентов, рекомендуется проводить рутинный поиск кристаллов ПФК (и уратов)
8	Рентгенологически подтвержденная кальцификация хряща (хондрокальциноз) подтверждает диагноз болезни ДПФК, но ее отсутствие не исключает его
9	При УЗИ можно выявить признаки болезни ДПФК в периферических суставах, которые обычно проявляются в виде тонких гиперэхогенных полос внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных сверкающих пятен в межхрящевой ткани. УЗИ имеет высокие показатели чувствительности и специфичности, которые, вероятно, выше, чем у обычной рентгенографии
10	Острый артрит с кристаллами ПФК и септическое воспаление могут сосуществовать, поэтому при подозрении на инфекцию следует провести микробиологическое исследование, даже если обнаружены кристаллы ПФК и/или хондрокальциноз
11	У пациентов с болезнью ДПФК следует оценивать факторы риска и сопутствующие заболевания, включая ОА, предшествующую травму суставов, предрасполагающие метаболические заболевания (включая гемохроматоз, первичный гиперпаратиреоз, гипомагнессию) и редкую семейную предрасположенность. Особенно следует учитывать метаболическую или семейную предрасположенность у молодых пациентов (<55 лет) и при наличии выраженного хондрокальциноза

Диагностические и классификационные критерии болезни ДПФК

Единственные опубликованные диагностические критерии болезни ДПФК были разработаны в 1960-х годах Райаном и Маккарти [10]. Для постановки точного диагноза требовалось как подтверждение наличия кристаллов ПФК, установленное как наличие типичной кальцификации при рентгенографии, так и обнаружение кристаллов ПФК в СЖ при микроскопии в поляризованном свете или, в качестве альтернативы, при использовании других лабораторных методов, которые не являются общедоступными [11]. Эти критерии не позволяют решить проблем с диагностикой болезни ДПФК, поскольку стандартная рентгенография обладает низкой чувствительностью [12–14] по сравнению с современными методами визуализации, такими как ультразвуковое исследование и двухэнергетическая компьютерная томография, которые были еще недоступны в 1960-х годах, а анализ СЖ на кристаллы ПФК имеет высокую вариабельность и частоту ложноотрицательных результатов [15].

Новые классификационные критерии болезни ДПФК EULAR/ACR 2023 года

Разработка новых классификационных критериев болезни ДПФК осуществлялась в рамках международного сотрудничества рабочей группы при поддержке Американской коллегии ревматологов (ACR) и EULAR [4]. Новые классификационные критерии разработаны в первую очередь для того, чтобы выявлять людей с болезнью ДПФК для участия в научных исследованиях, включая клинические испытания и наблюдательные исследования. Эти критерии предназначены не для того, чтобы охватить все возможные случаи, а скорее для того, чтобы охватить большинство людей с симптоматическим ДПФК.

Алгоритм использования критериев. Критерии болезни ДПФК должны применяться в нижеприведенной последовательности (рис. 2):

- 1) должны быть выполнены критерии отбора;
- 2) критерии исключения должны отсутствовать;



Рис. 2. Алгоритм применения классификационных критериев болезни ДПФК EULAR/ACR 2023 года (адаптировано из [4])

Fig. 2. Algorithm for the application of classification criteria for CPPD EULAR/ACR 2023 (adapted from [4])

- 3) оцениваются достаточные критерии (присутствуют или отсутствуют);
- 4) если достаточные критерии отсутствуют, то необходим подсчет баллов по доменам.
1. Критерий отбора: как минимум один эпизод боли, припухлости или болезненности в периферическом суставе или, в случае синдрома коронованного зуба, в аксиальном суставе, таком как C1/C2.
2. Критерии абсолютного исключения: все симптомы лучше объясняются альтернативным заболеванием (таким как ревматоидный артрит, подагра, псориатический артрит, остеоартрит и т. д.).
3. Достаточные критерии:
 - a. Наличие синдрома коронованного зуба.
 - b. Наличие кристаллов ПФК в синовиальной жидкости из воспаленного сустава.Достаточные критерии также соблюдаются, если кристаллы ПФК обнаружены при гистопатологическом анализе суставной ткани при условии, что пациент подходит для классификации, то есть не имеет критериев исключения. Например, отложение кристаллов ПФК в суставном хряще у пациентов с терминальной стадией остеоартрита не может быть использовано для классификации пациента как страдающего болезнью ДПФК, когда все симптомы лучше объясняются наличием ОА (критерий исключения).
- Лицо классифицируется как страдающее симптоматическим ДПФК, если соблюдены критерии отбора, отсутствуют критерии исключения и выполнен хотя бы один достаточный критерий.
4. Если не выявлено ни одного достаточного критерия, индивидуум классифицируется как страдающий симптоматическим ДПФК, если сумма баллов по доменам составляет >56.

Домены и категории. Определены 4 клинических, 1 лабораторный и 3 визуализационных домена (табл. 2).

Показатели могут быть оценены, если они когда-либо присутствовали у пациента. Если у пациента выявлено >1 показателя в домене, оценивается показатель с наивысшим весом. Для оценки требуется выполнение визуализационного исследования с помощью УЗИ, КТ или ДЭКТ по крайней мере одного сустава с симптомами.

Учитывая определяющую роль визуализации для диагностики и дифференциальной диагностики всей группы КиА, группой экспертов EULAR впервые были разработаны рекомендации по визуализации для диагностики и менеджмента этих заболеваний (табл. 3) [1].

Таким образом, в 2023 году разработаны первые в истории классификационные критерии болезни ДПФК и рекомендации по визуализации при КиА, которые будут способствовать проведению наблюдательных исследований и клинических испытаний при болезни ДПФК, а также уже сейчас могут использоваться в клинической практике для улучшения диагностики и дифференциальной диагностики КиА.

Лечение болезни ДПФК

Лечение болезни ДПФК представляет собой сложную задачу по нескольким причинам. Отсутствие классификационных критериев до последнего времени не позволяло проводить надежные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), что ограничивало изучение различных терапевтических средств при болезни

Таблица 2
Домены для критериев болезни ДПФК
Table 2
Domains for CPPD disease criteria

Домены и категории	Удель- ный вес
А. Возраст появления симптомов в суставах (боль, припухлость и/или болезненность)	
≤60 лет	0
>60 лет	4
В. Течение и симптомы воспалительного артрита	
Отсутствие стойкого или типичного воспалительного артрита	0
Хронический воспалительный артрит ¹	9
Один типичный эпизод острого артрита ²	12
Более одного типичного эпизода острого артрита	16
С. Локализация типичных эпизодов воспалительного артрита в периферических суставах	
Первый плюснефаланговый сустав	–6
Нет типичных эпизодов	0
Сустав(-ы), за исключением лучезапястного, коленного или первого плюснефалангового сустава	5
Лучезапястный сустав	8
Коленный сустав	9
Д. Связанные метаболические заболевания ³	
Нет	0
Присутствуют	6
Е. Анализ на кристаллы в синовиальной жидкости из сустава с симптомами	
Кристаллы ПФК отсутствовали в 2 случаях	–7
Кристаллы ПФК отсутствовали в 1 случае	–1
Не выполнялось	0
Ф. Рентгенологическая стадия при рентгенографии кисти/запястья (определяется как присутствующая, если стадия ОА по Келлгрону – Лоуренсу ≥2)	
Ни один из приведенных ниже результатов не был получен, или визуализация запястья/кисти не проводилась	0
ОА лучезапястных суставов билатерально	2
≥2 из следующих результатов: ОА ладьевидно-трапецие-трапециевидного сустава без ОА первого запястно-пястного сустава; ОА второго пястно-фалангового сустава; ОА третьего пястно-фалангового сустава	7
Г. Визуализационные признаки ДПФК в периферических суставах с симптомами ⁴	
Отсутствуют при УЗИ, КТ или ДЭКТ (и отсутствуют при традиционной рентгенографии (ТР), или ТР не проводилась)	–4
Нет на ТР (УЗИ, КТ, ДЭКТ не проводились)	0
Присутствует на ТР, УЗИ, КТ или ДЭКТ	16
Н. Количество периферических суставов с признаками ДПФК при любом способе визуализации, независимо от симптомов ²	
Нет	0
1	16
2–3	23
≥4	25

Примечания: ¹ хронический воспалительный артрит определяется как продолжающаяся припухлость сустава с болью и/или ощущением жара в ≥1 суставе(-ах); ² типичный эпизод определяется как эпизод с острым началом или резким усилением боли в суставе, припухлостью и/или ощущением жара, который проходит независимо от лечения; ³ включая наследственный гемохроматоз, первичный гиперпаратиреоз, гипомагнессию, синдром Гиттельмана, гипофосфатазию или семейный анамнез симптоматического ДПФК; ⁴ для классификации требуется визуализация хотя бы одного периферического сустава с симптомами с помощью ТР, УЗИ, КТ или ДЭКТ, если не соблюдены достаточные критерии. Для подтверждения наличия ДПФК при визуализации необходимо установление кальцификации фиброзно-хрящевого или гиалинового хряща. Кальцификация синовиальной оболочки, суставной капсулы или сухожилия не учитывается.

Таблица 3
Рекомендации EULAR по использованию в клинической практике визуализации при кристалл-индуцированных артропатиях
Table 3

EULAR recommendations for use in clinical practice of imaging in crystal-induced arthropathies

Основополагающие принципы	
A	КиА, как правило, характеризуются периодическими острыми эпизодами воспаления, но также может наблюдаться стойкий воспалительный процесс с наложением эпизодов обострения или без них
B	Визуализация при КиА предоставляет полезную информацию об отложении кристаллов, воспалении и структурных повреждениях
C	Наличие визуализируемых аномалий, в частности связанных с отложением кристаллов, не всегда может быть связано с клиническими проявлениями
D	Информация о пациенте (сбор анамнеза, физикальное/лабораторное обследование, анализ синовиальной жидкости / тканей и т. д.) должна приниматься во внимание при рассмотрении вопроса о визуализации при КиА
E	Визуализация при КиА должна выполняться и интерпретироваться квалифицированными медицинскими работниками
Рекомендации	
1	При проведении визуализации при КиА следует учитывать как симптоматические области, так и специфические для заболевания участки-мишени (например, первую плюснефаланговую область при подагре, колено и запястье при ДПФК, плечо при ДОФК)
2	При диагностике подагры рекомендуемыми методами визуализации являются УЗИ и ДЭКТ
3	При выявлении характерных признаков отложения кристаллов урата натрия при УЗИ (например, признак двойного контура или тофус) или при ДЭКТ анализ СЖ для подтверждения диагноза подагры не требуется
4	При диагностической оценке ДПФК рекомендуемыми методами визуализации являются КТ и УЗИ (КТ – при подозрении на аксиальное поражение)
5	При диагностической оценке ДОФК необходима визуализация; рекомендуемыми методами являются КТ или УЗИ
6	При подагре можно использовать УЗИ и ДЭКТ для контроля отложения кристаллов, а в случае УЗИ – также для контроля воспаления
7	При ДПФК и ДОФК не рекомендуется проводить последовательную визуализацию, за исключением случаев неожиданного изменения клинических характеристик
8	При подагре оценка количества отложений кристаллов урата натрия с помощью УЗИ или ДЭКТ может быть использована для прогнозирования будущих обострений
9	Если для оценки КиА требуется анализ СЖ, следует использовать УЗИ в тех случаях, когда аспирация по анатомическим признакам затруднена
10	Демонстрация и объяснение результатов визуализации КиА пациентам с такими состояниями могут помочь им понять свое состояние и повысить приверженность лечению в случае подагры

ДПФК. Кроме того, значительная клиническая гетерогенность заболевания требует дифференцированного подхода к отдельным подгруппам пациентов, что обуславливает необходимость проведения сопоставительных исследований при отдельных клинических формах заболевания.

Очевидно, что методы лечения болезни ДПФК должны быть направлены на борьбу с воспалением, облегчение симптомов при остром и хроническом заболевании и предотвращение обострений. Поэтому клиницисты должны подходить к лечению

заболевания ДПФК с пониманием недостаточной доказательной базы и проявлять осторожность при применении рекомендаций по лечению к отдельному пациенту.

Рекомендации по лечению болезни ДПФК, предложенные EULAR в 2011 году, основаны преимущественно на нерандомизированных наблюдательных исследованиях и мнении экспертов, а не на надежных РКИ [3]. Однако в настоящее время эти рекомендации являются единственным актуальным международным руководством по лечению болезни ДПФК (табл. 4).

При анализе этого документа вызывает некоторые вопросы рекомендация использовать в первую очередь внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГКС) при остром ПФК-КИА. Этот вид лечения требует точно установленного диагноза и исключения септического артрита, как и подчеркивается в рекомендациях по диагностике (табл. 1). Длительно действующие ГКС могут вызывать ряд нежелательных явлений как локального, так и системного характера, поэтому решение об их использовании должно приниматься с учетом коморбидной патологии и факторов риска пациента. Более того, врач должен не только обладать опытом применения данных лекарственных средств, но и владеть методикой внутрисуставного введения. Таким образом, суммируя эти факторы, можно заключить, что данный вид лечения могут назначать и осуществлять преимущественно врачи-ревматологи. Однако

Таблица 4
Рекомендации EULAR 2011 года по лечению ДПФК [3]
Table 4
EULAR 2011 recommendations for the treatment of CPPD [3]

Рекомендации	
1	Оптимальное лечение ДПФК требует как немедикаментозных, так и фармакологических методов и должно быть адаптировано в соответствии с: клиническими особенностями (изолированный хондрокальциноз, острый, хронический ПФК-КИА, ОА с ДПФК), общими факторами риска (возраст, сопутствующие заболевания) и наличием предрасполагающего метаболического расстройства
2	При остром ПФК-КИА оптимальное и безопасное лечение включает в себя прикладывание льда или компрессов для охлаждения, временный покой, аспирацию сустава и внутрисуставную инъекцию ГКС длительного действия. Для многих пациентов только этих подходов может быть достаточно
3	Как пероральные НПВП (с гастропротекторным лечением, если это показано), так и низкие дозы колхицина (например, по 0,5 мг до 3–4 раз в день с начальной дозой 1 мг или без нее) являются эффективными системными методами лечения острого ПФК-КИА, хотя их применение часто ограничено токсичностью и сопутствующей патологией, особенно при приеме внутрь у пожилых пациентов
4	Короткий курс пероральных ГКС или парентеральных ГКС или аденокортикотропный гормон может быть эффективным при остром ПФК-КИА у пациентов, которым не может быть выполнено внутрисуставное введение ГКС, и является альтернативой колхицину и/или НПВП
5	Профилактика частых рецидивов острого ПФК-КИА может быть достигнута пероральным приемом низких доз колхицина (например, 0,5–1 мг в день) или пероральных НПВП в низких дозах (при наличии показаний назначается гастропротекторное лечение)
6	Цели ведения и варианты лечения пациентов с ОА и ДПФК такие же, как и при ОА без ДПФК
7	При хроническом ПФК-КИА предпочтительными фармакологическими препаратами являются пероральные НПВП (плюс гастропротекторное лечение, если оно показано) и/или колхицин (0,5–1,0 мг в день), ГКС в низких дозах, метотрексат и гидроксихлорохин
8	При выявлении сопутствующих заболеваний, таких как гиперпаратиреоз, гемохроматоз или гипомегниемия, следует проводить лечение сопутствующего заболевания
9	В настоящее время не существует лекарственных средств, которые влияют на образование или растворение кристаллов ПФК, и при бессимптомном ДПФК лечение не требуется

при остром КИА получить своевременную консультацию ревматолога зачастую бывает проблематично, поэтому в реальной клинической практике следует с осторожностью использовать данную рекомендацию. Более того, при отсутствии возможности микроскопии СЖ и введении в воспаленный сустав ГКС в нем при последующих аспирациях СЖ будут обнаруживаться кристаллы ГКС, что в итоге будет затруднять диагностику и приводить к ложным результатам микроскопии.

В настоящее время в клинической практике закрепился подход, при котором клиницисты при лечении болезни ДПФК полагаются на результаты лечения подагры, которая также относится к группе КиА. Если обратиться к рекомендациям по лечению подагры, то можно заметить, что успешное купирование острого суставного синдрома заключается в реализации концепции «pill in the pocket» – «пилюли в кармане». Для купирования острой подагрической атаки, как и для острого ПФК-КИА, рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС и колхицин [16]. Однако только НПВП и колхицин могут использоваться в качестве «пилюли в кармане», применение ГКС не может осуществляться пациентом самостоятельно.

Учитывая важность обучения пациента принципам самостоятельного купирования острого приступа, следует информировать его о необходимости приема НПВП в максимально ранний период от первых симптомов острого артрита. У пациентов, которые ощущают «ауру» – индивидуальные предвестники приступа, начинать лечение следует на этом этапе. Врач, осуществляющий диспансерное наблюдение пациентов, должен контролировать эффективность купирования острого КИА и обеспечить комплекс мероприятий по профилактике обострений и развития хронического артрита, а также проводить коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Наиболее простыми и безопасными препаратами для самостоятельного купирования острого приступа подагры являются НПВП. Выбор конкретного лекарственного средства из данной группы обусловлен интенсивностью боли, степенью повреждения, длительностью действия повреждающего фактора, наличием сопутствующих заболеваний, коморбидных состояний или синдромов, характером проводимой терапии. Немаловажное значение имеет также психосоциальный и поведенческий статус пациента. Исходя из профиля эффективности и безопасности НПВП для купирования острого приступа подагры, определенные преимущества имеют избирательно селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Как видно из рекомендаций [3], роль НПВП не ограничивается купированием острого приступа КИА. НПВП занимают ведущее положение при профилактике острых приступов, для лечения хронического КИА и при ОА с ДПФК. При этих состояниях НПВП назначается на длительный срок, и при выборе лекарственного средства ключевым фактором является его долговременная безопасность, в том числе у пожилых людей и при наличии коморбидных заболеваний.

Учитывая необходимость выбора НПВП из широкого списка доступных лекарственных средств, одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов является ацеклофенак, представляющий собой производное фенилуксусной кислоты. Механизм действия ацеклофенака заключается в преимущественном ингибировании ЦОГ-2, а также дополнительно в подавлении синтеза воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и простагландин Е2. Клиническое

действие лекарственного средства проявляется выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектами [17].

Ацеклофенак широко используется при лечении боли в опорно-двигательном аппарате, связанной с ревматической, дегенеративной и травматической патологией. Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность ацеклофенака в снижении боли и улучшении функциональной способности суставов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе при остеоартрите, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, и обсуждались нами ранее [17].

В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак представлен под торговым названием Аэртал («Гедеон Рихтер»). Аэртал выпускается в двух формах: таблетки и саше. Для фармакотерапии хронических болевых синдромов чаще используют Аэртал таблетки, а для купирования острых болевых синдромов, а также обострения хронических болей больше подходит Аэртал в лекарственной форме саше, который представляет собой порошок, который перед применением необходимо растворить в 1/3 стакана воды. Дозировка саше аналогична таблеткам – 100 мг, режим дозирования – 2 раза в день.

Ранее было установлено, что Аэртал саше не уступает по анальгетическому и противовоспалительному действию нимесулиду и имеет лучший профиль безопасности по результатам международных клинических исследований и собственных наблюдений, поэтому он может быть рекомендован в качестве препарата выбора при купировании острого приступа КиА [18].

Важно отметить, что на данный момент не разработана патогенетическая терапия болезни ДПФК и ни одна модифицирующая заболевание терапия не позволяет эффективно уменьшить кальцификацию суставов при этом заболевании. Лечение болезни ДПФК требует детального и индивидуального подхода, который включает в себя индивидуальное обследование пациента, анализ истории болезни, сопутствующих заболеваний и реакции на лечение. Необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания, чтобы углубить наше понимание патогенеза заболевания и усовершенствовать стратегии его лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и эффективное лечение болезни ДПФК все еще остается трудной задачей для врача-ревматолога. Значительные усилия исследователей в последние десятилетия позволили разработать основные рекомендации по диагностике и лечению данной патологии, новые классификационные критерии. Это является отправной точкой для новых, высококачественных как фундаментальных, так и клинических исследований в этой области. Одним из направлений является изучение гетерогенности болезни ДПФК в разных аспектах – патогенетических, диагностических, клинических, терапевтических. Уже сейчас признается частое сосуществование болезни ДПФК с другими ревматическими заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Очевидно, что в дальнейшем необходимо детальное изучение влияния ДПФК на течение других заболеваний суставов, выделение наиболее распространенных перекрестных синдромов, изучение различий в эффективности терапии между ними. Все еще трудной задачей остается определение различий ДПФК и ДОФК как клинически, так и при визуализации.

Однако использование новых критериев ДПФК будет способствовать решению этой проблемы.

Разработка классификационных критериев болезни ДПФК является важным шагом для проведения исследований по оценке эффективности и безопасности различных методов лечения заболевания. Предварительно необходима разработка методологии, определяющей цели лечения и позволяющей применить концепцию «лечение до достижения цели», используемую для ревматоидного артрита и других заболеваний суставов [17].

Новые классификационные критерии болезни ДПФК и рекомендации по визуализации при КиА требуют слаженной совместной работы междисциплинарной команды – рентгенологов, врачей лабораторной диагностики, специалистов УЗИ и врачей-клиницистов. Невозможна диагностика болезни ДПФК без широкого внедрения в рутинную практику поляризационной микроскопии и ДЭКТ. Большое значение имеет повышение осведомленности о болезни ДПФК врачей общей практики, хирургов, травматологов. Эти специалисты, как правило, являются врачами «первого контакта» с пациентом при остром артрите, и от правильной диагностической и терапевтической стратегии зависит корректность оказания последующей помощи пациенту.

Своевременная верификация диагноза является необходимым условием для эффективного лечения болезни ДПФК. Не менее важную роль играет и обучение пациента правилам самостоятельного купирования приступа острого артрита, а также безопасного применения НПВП.

Таким образом, в настоящее время созданы значительные предпосылки для повышения качества диагностики и лечения болезни ДПФК. При внедрении основных рекомендаций и критериев в клиническую практику, проведении эпидемиологических исследований и клинических испытаний можно ожидать значимых результатов в отношении диагностики и лечения ДПФК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mandl P, D'Agostino M.A., Navarro-Compán V. 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):752–759. doi: 10.1136/ard-2023-224771
2. Zhang W., Doherty M., Bardin T. European league against rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:563–70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
3. Zhang W., Doherty M., Pascual E. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):571–5. doi: 10.1136/ard.2010.139360
4. Abhishek A., Tedeschi S.K., Pascart T. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheum Dis.* 2023;82:1248–1257. doi: 10.1136/ard-2023-224575
5. Drosos A.A., Pelechas E., Voulgari V.P. A patient with symmetrical polyarthritis. The value of conventional radiography for a correct diagnosis. *Rheumatol Ther.* 2022;9:771–9. doi: 10.1007/s40744-022-00426-z
6. Lomax A., Ferrero A., Cullen N. Destructive pseudo-neuroarthropathy associated with calcium pyrophosphate deposition. *Foot Ankle Int.* 2015;36:383–90. doi: 10.1177/1071100714560399
7. Aouba A., Vuillemin-Bodaghi V., Mutschler C., De Bandt M. Crowned dens syndrome misdiagnosed as polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, meningitis or spondylitis: an analysis of eight cases. *Rheumatology.* 2004;43:1508–12. doi: 10.1093/rheumatology/keh370
8. Williams C.J., Rosenthal A.K. Pathogenesis of calcium pyrophosphate deposition disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35:101718. doi: 10.1016/j.berh.2021.101718
9. Ryan L.M., Rosenthal A.K. Metabolism of extracellular pyrophosphate. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:311–4. doi: 10.1097/00002281-200305000-00020
10. McCarty D. Pseudogout. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1966:947–64.
11. Frallonardo P., Oliviero F., Peruzzo L. Detection of calcium crystals in knee osteoarthritis Synovial fluid: a comparison between polarized light and scanning electron microscopy. *J Clin Rheumatol.* 2016;22:369–71. doi: 10.1097/RHU.0000000000000416

12. Cipolletta E., Filippou G., Scirè C.A. The diagnostic value of conventional radiography and musculoskeletal Ultrasonography in calcium pyrophosphate deposition disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29:619–32. doi: 10.1016/j.joca.2021.01.007
13. Lee K.A., Lee S.H., Kim H.R. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27:781–7. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.013
14. Sirotti S., Becce F., Sconfienza L.M. Reliability and diagnostic accuracy of radiography for the diagnosis of calcium pyrophosphate deposition: performance of the novel definitions developed by an international Multidisciplinary working group. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:630–8. doi: 10.1002/art.42368
15. Berendsen D., Neogi T., Taylor W.J. Crystal identification of Synovial fluid aspiration by polarized light microscopy: an online test suggesting that our traditional rheumatologic competence needs renewed attention and training. *Clin Rheumatol*. 2017;36:641–7. doi: 10.1007/s10067-016-3461-0
16. Richette P., Doherty M., Pascual E. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
17. Volkova M.V. Treatment of rheumatoid arthritis in the context of modern international recommendations. *Recipe*. 2024;1(27):22–39. (in Russian)
18. Volkova M.V., Kunder E.V., Tyabut T.D. Comparative evaluation of the effectiveness of granular forms of NSAIDs for the treatment of acute gouty arthritis. *Medical news*. 2018;9:47–49. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.006>
УДК 616.441-008.61:615.222



Королева А.А.¹✉, Маргашова Т.В.², Журавков Ю.Л.¹, Белоусова Т.А.³, Гавриленко Л.Н.¹, Романова И.С.¹, Штыхно С.И.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П.М. Машерова, Минск, Беларусь

³ Минская центральная районная клиническая больница, Минск, Беларусь

Клинический случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 01.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: Koral_doc@tut.by

Резюме

Амиодарон – широко используемый антиаритмический препарат. Поскольку он богат йодом, он может вызывать изменения показателей функции щитовидной железы у некоторых пациентов. Мы сообщаем о случае тиреотоксикоза, вызванного амиодароном. Изучение клинических особенностей амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза является актуальным в профессиональной деятельности эндокринологов, кардиологов и клинических фармакологов, а также необходимо для предотвращения некорректной тактики лечения пациента.

Ключевые слова: амиодарон, антиаритмический препарат, тиреотоксикоз

Koroleva A.¹, Marhashova T.², Zhuravkov Y.¹, Belousova T.³, Gavrilenko L.¹, Romanova I.¹, Shtychno S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Clinical Hospital for Disabled Persons of the Great Patriotic War named after P.M. Masherov, Minsk, Belarus

³ Minsk Central District Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Clinical Case of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 01.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: Koral_doc@tut.by

Abstract

Amiodarone is a widely used antiarrhythmic drug. Since it is iodine-rich, it may cause changes in thyroid function tests in some patients. We report a case of amiodarone-

induced thyrotoxicosis. The study of the clinical features of amiodarone-induced thyrotoxicosis is relevant in the professional activities of endocrinologists, cardiologists and clinical pharmacologists, and is also necessary to prevent incorrect patient treatment tactics.

Keywords: amiodarone, antiarrhythmic drug, thyrotoxicosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Амиодарон был синтезирован в 1960 г. в бельгийской лаборатории Labaz и с 1985 г. одобрен FDA для лечения жизнеугрожающих нарушений ритма. Но, несмотря на «почтенный возраст», он остается широко используемым в мире антиаритмиком. Амиодарон – уникальный препарат, обладает электрофизиологическими эффектами всех четырех классов антиаритмических средств по классификации Vaughan Williams. Препарат неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы, инактивирует калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов. Кроме того, ему присущи качества антагонистов кальция, периферических вазодилаторов. Эти особенности и обуславливают частое применение препарата при лечении пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми тахикардиями, в том числе резистентными к назначению других препаратов.

Амиодарон отличается и особенностями фармакокинетических параметров. Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30% до 80% (среднее значение – около 50%). Для амиодарона характерно высокое сродство к белкам плазмы крови – 96% (62% – с альбумином, 33,5% – с β -липопротеинами) [1]. Вследствие интенсивного накопления в жировой ткани и органах с высоким уровнем кровоснабжения имеет большой и вариабельный объем распределения V_d (≈ 60 л/кг) и характеризуется медленным достижением равновесной концентрации в плазме крови и к длительному выведению. Наибольшая концентрация амиодарона наблюдается в жировой ткани, затем следуют легкие, печень, миокард, лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг. Концентрация препарата в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови. Амиодарон активно метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с образованием йодсодержащих метаболитов. Его главный метаболит – дезэтиламиодарон – фармакологически активен и обладает антиаритмической активностью. Только 36% йода, содержащегося в плазме крови, приходится на амиодарон и диэтиламиодарон, остальные 64% – на другие метаболиты препарата. Характерной особенностью препарата является длительный период полувыведения. Для амиодарона он колеблется от 35 до 68 дней, для диэтиламиодарона – от 31 до 110, для других йодсодержащих метаболитов – от 57 до 160 дней. Поэтому после приема препарата он может присутствовать в организме еще около года (5 периодов полувыведения) [2].

Молекула амиодарона сходна по структуре с молекулой тироксина и содержит два атома йода. Прием 1–3 таблеток (200–600 мг) амиодарона в сутки приводит к поступлению в кровь от 7 до 21 мг свободного йода, что превышает суточную потребность в йоде (150–250 мкг) в 40–140 раз, что приводит к прямому дозозависимому цитотоксическому действию на тиреоциты [3]. Вариант вызванного амиодароном нарушения функции ЩЖ в значительной степени зависит от йодообеспечения

региона. У пациентов, проживающих в областях с достаточным потреблением йода, чаще развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз, а в йоддефицитных регионах – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Частота возникновения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 21%, и это преобладающий вариант нарушения функции щитовидной железы [4]. Специфические факторы развития заболевания на сегодняшний день неизвестны. Временной интервал от начала приема препарата до развития тиреотоксикоза может быть от нескольких дней до 18 месяцев.

В последние годы врачи сталкиваются с увеличением числа пациентов с нарушениями ритма. Соответственно, увеличивается и частота назначения амиодарона, который не только обладает высокой эффективностью, но и может приводить к серьезным нежелательным реакциям. Амиодарон может вызывать тяжелый интерстициальный пневмонит (в том числе с летальным исходом), дисфункцию щитовидной железы, поражение роговицы, тяжелые кожные реакции, периферическую нейропатию, экстрапирамидные расстройства, поражение печени и поджелудочной железы, угнетение кроветворения, брадикардию. Опасность нарушения функции щитовидной железы заключается в возникновении новых нарушений ритма (иногда более прогностически неблагоприятных), декомпенсации сердечной недостаточности и, как следствие, увеличении смертности, особенно у пожилых пациентов.

Клинические проявления амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза в целом аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Но необходимо помнить, что вследствие наличия у амиодарона адреноблокирующего эффекта симптомы тиреотоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия), могут отсутствовать. Чаще других симптомов, особенно у пожилых пациентов, выявляют снижение массы тела или дестабилизацию сердечно-сосудистой патологии, в том числе нарушений ритма сердца. У части пациентов течение заболевания может быть бессимптомным [3].

Для выбора лечебной тактики принципиально важно выявление возможного механизма развития тиреотоксикоза. Выделяют два возможных патогенетических варианта амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. При первом типе тиреотоксикоз обусловлен чрезмерным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку на фоне латентно предсуществующей патологии щитовидной железы (функциональная автономия, болезнь Грейвса), при втором типе – высвобождением «запасов» тиреоидных гормонов в кровоток в результате деструкции тиреоцитов. При сочетании деструкции фолликулярного эпителия щитовидной железы с гиперпродукцией тиреоидных гормонов развивается тиреотоксикоз смешанного типа.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 61 год, обратился с жалобами на перебои в сердечном ритме. Впервые пароксизм фибрилляции предсердий возник в январе 2022 г., купирован внутривенным введением амиодарона. Принимал бисопролол 2,5–5 мг в сутки. В течение последующего года состояние пациента оставалось стабильным, пароксизмы фибрилляции предсердий возникли в ноябре 2022 г. и феврале 2023 г., купировались внутривенным введением амиодарона. В мае 2023 г. – очередной пароксизм, купирован внутривенным введением амиодарона, после чего пациент принимал около 1 месяца амиодарон по 200 мг 3 раза в день, ривароксабан

20 мг в сутки. С июля 2023 г. пароксизмы участились, возникали через 1–2 недели (04.07.2023, 19.07.2023, 21.07.2023), купировались внутривенным введением амиодарона. Между двумя последними пароксизмами прошло всего 3 дня. Изменение течения аритмии, учащение пароксизмов фибрилляции предсердий послужили причиной дообследования пациента.

ЭхоКГ: сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная, ФВ 66%. Камеры сердца не расширены. Пропалс передней створки митрального клапана 2 ст. (6 мм), регургитация на митральном клапане первой степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Сепарация листков перикарда 3 мм по всему периметру.

В анализе крови уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил менее 0,005 мкМЕ/мл (0,27–4,2 мкМЕ/мл), уровень свободного тироксина (Т4 св.) – 24,8 пмоль/л (12,0–22,0 пмоль/л), свободного трийодтиронина (Т3 св.) – 5,75 пмоль/л (3,1–6,8 пмоль/л), АТ-ТПО – 17,6 МЕ/мл (0–34 МЕ/мл), АТ к рецептору ТТГ – 1,4 МЕ/л (0,3–40 МЕ/л). Выполнено УЗИ щитовидной железы: эхо-признаки узловых образований обеих долей щитовидной железы на фоне диффузных изменений щитовидной железы с увеличением объема (общий объем 25,40 см³). При тонкоигольной пункционной биопсии узла правой доли щитовидной железы обнаружены эритроциты, обильно коллоид, пролиферация фолликулярного эпителия (вероятен коллоидный зоб). Повышенный уровень свободного Т4 в сочетании с низким уровнем ТТГ подтвердил наличие у пациента тиреотоксикоза. Учитывая предыдущую историю применения амиодарона, был поставлен диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

С целью уточнения наличия функциональной автономии левой доли выполнена скintiграфия щитовидной железы. При первом типе амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза могут определяться участки повышенного накопления изотопа, а при втором типе – накопление изотопа в железе нормальное или сниженное вследствие деструкции ее клеток. Результаты скintiграфии: накопление РФП тканями железы несколько ниже обычного (full thyroid uptake – 0,62% (1–2)), распределение относительно равномерное (Llobe uptake 0,25%, Rlobe uptake 0,35%). В правой доле железы в нижней ее части определяется зона диффузного пониженного накопления препарата по типу «холодного» узла диаметром около 2 см, занимающая нижний полюс доли с относительной интенсивностью накопления примерно вдвое ниже среднего.

Пациенту выставлен диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го типа и назначен тиамазол вначале 20 мг, а затем после контроля св. Т4 через 2–2,5 недели проведена коррекция дозы препарата до 30–40 мг в сутки в связи с отсутствием положительной динамики уровня св. Т4.

Соответственно, встал вопрос и об антиаритмической терапии. При холтеровском мониторингировании ЭКГ за 24 часа регистрировались на фоне синусового ритма короткие эпизоды фибрилляции предсердий общей продолжительностью 01:31:14. Выбор в данной ситуации невелик, был назначен соталол 40 мг два раза в сутки, так как прочие препараты III класса в Республике Беларусь отсутствуют. Соталол был отменен в связи с отсутствием эффективности и невозможностью увеличения дозы из-за развития брадикардии при увеличении дозы. Кроме этого, была попытка назначения пропафенона, этацизина – отменены, так как ритм не удерживался, отмечено уширение комплекса QRS.

В связи с отсутствием эффекта от приема тиреостатиков (ТТГ – $<0,005$ мкМЕ/мл, св. Т4 – 23,7 пмоль/л, св. Т3 – 4,98 пмоль/л) было принято решение о наличии у пациента смешанного типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и добавлен метилпреднизолон 32 мг в сутки с последующей коррекцией дозы метилпреднизолона и тиамазола по убывающей в связи с положительной динамикой гормонов св. Т4 и св. Т3. В динамике получены следующие показатели: ТТГ – 1,27 мМЕ, Т4 св. – 12,9 пмоль/л. Метилпреднизолон и тиамазол отменены, пациент находится под динамическим наблюдением.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный случай подчеркивает влияние амиодарона на щитовидную железу.

Минимизировать встречаемость подобных случаев поможет комплексный подход к пациентам по профилактике амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, который описан в российских клинических рекомендациях «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы».

До начала лечения амиодароном всем пациентам рекомендуется определение ТТГ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Определение АТ-ТПО позволяет оценить риск развития гипотиреоза. Если ТТГ выше нормы, следует исключить первичный гипотиреоз. При подтверждении гипотиреоза его лечение проводят согласно существующим стандартам. Амиодарон может быть назначен пациенту, получающему заместительную терапию Т4. Если ТТГ оказался ниже нормы, у пациента следует исключить тиреотоксикоз, который может быть причиной нарушений сердечного ритма.

Пациентам с нормальными значениями ТТГ может быть назначена терапия амиодароном без промедления. После начала терапии амиодароном, если нет клинического подозрения на нарушение функции щитовидной железы, контроль ТТГ (при необходимости свободного Т4, свободного Т3) повторно оценивают не раньше чем через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев. При появлении симптомов тиреотоксикоза у пациента, ранее получавшего амиодарон, следует оценить функцию щитовидной железы и при подтверждении тиреотоксикоза расценивать его как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз и проводить диагностику и лечение согласно существующим рекомендациям [3].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. General characteristics of the drug cordarone for medical use. Registers of the UE "Center for Expertise and Testing in Healthcare". (in Russian)
2. Chazov E.I., Dedov I.I., Golitsyn S.P., Bakalov S.A., Serdyuk S.E., Sviridenko N.Yu., Platonova N.M., Molashenko N.V. Cardiac and endocrine aspects of the use of amiodarone in modern practice of treatment of cardiac arrhythmias. M., 2005. (in Russian)
3. Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Cardiology. Clinical recommendations "Amiodarone-induced thyroid dysfunction". 2021. (in Russian)
4. Ermolaeva A.S., Fadeev V.V. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2024;69(6):17–27.



Каленчиц Т.И.¹, Кабак С.Л.¹✉, Диденко Н.С.², Примак С.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Инфаркт селезенки и тромбоз мелких ветвей легочной артерии: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: редактирование, написание текста – Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.; сбор материала и его обработка – Диденко Н.С., Примак С.В.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 02.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: kabakmorph@gmail.com

Резюме

В статье описан случай сочетания инфаркта селезенки с тромбозом мелких ветвей легочной артерии у 56-летнего пациента, который поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы с диагнозом: внегоспитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. ДН 1. При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость, боли в грудной клетке, одышку, повышение температуры до 38,5°, малопродуктивный кашель. Жалобы на боли в животе отсутствовали. Результаты лабораторных анализов: СРБ – 50,57 мг/л; лейкоциты – $14,3 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин – 114,8 г/л; Д-димер – 664 нг/мл. Остальные клинико-лабораторные показатели, включая параметры гемостазиограммы, не выходили за пределы референсных значений. Во время пребывания в стационаре у пациента был зафиксирован приступ фибрилляции предсердий, купированный медикаментозно. Инфаркт селезенки и тромбоз ветвей легочной артерии диагностированы при проведении компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием. Выявленные с помощью эхокардиографии правожелудочковая недостаточность и легочная гипертензия подтвердили тромбоз мелких ветвей легочной артерии, который стал причиной неоднородной инфильтрации легочной ткани и двухстороннего гидроторакса. Обнаружение тромбов в сосудах легких и селезенки послужило основанием для назначения пациенту антитромботической терапии.

Ключевые слова: инфаркт селезенки, тромбоз ветвей легочной артерии, легочная гипертензия, компьютерная томография с контрастированием, фибрилляция предсердий

Kalenchic T.¹, Kabak S.¹, Didenko N.², Primak S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Splenic Infarction and Pulmonary Embolism: Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: editing, writing of the text – Kalenchic T., Kabak S.; collection of material and its processing – Didenko N., Primak S.

Submitted: 02.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: kabakmorph@gmail.com

Abstract

The article describes a case of splenic infarction and pulmonary embolism in a 56-year-old patient who was admitted to the pulmonology department of a city clinical hospital with a diagnosis of community-acquired right-sided lower lobe pneumonia of moderate severity. Respiratory failure stage 1. Admission complaints include weakness, chest pain, shortness of breath, fever up to 38.5° and a non-productive cough. There were no complaints of abdominal pain. Laboratory test results: CRP – 50.57 mg/l; leukocytes – $14.3 \times 10^9/l$; D-dimer – 664 ng/ml; hemoglobin – 114.8 g/l. Other laboratory values, including hemostasiogram parameters, were within normal limits. During hospital stay an episode of atrial fibrillation was recorded and was relieved with medications. Splenic infarction and pulmonary embolism were diagnosed with contrast-enhanced computed tomography. Right ventricular failure and pulmonary hypertension detected by echocardiography confirmed pulmonary embolism which caused heterogeneous infiltration of lung tissue and bilateral hydrothorax. The detection of blood clots in the vessels of the lungs and spleen served as the basis for prescribing antithrombotic therapy. **Keywords:** splenic infarction, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, contrast-enhanced computed tomography, atrial fibrillation

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт селезенки считается редкой патологией. Частота встречаемости в общей популяции составляет 0,00999–0,0194% [1]. По данным Schattner et al. [2], на долю инфаркта селезенки за 10 лет наблюдений пришлось около 0,016% всех поступлений в один из стационаров США. Эта патология часто может протекать бессимптомно, только у 10% пациентов инфаркт селезенки диагностируется прижизненно [3]. Инфаркт чаще всего является результатом кардиоэмболии или гиперкоагуляционного синдрома [4, 5]. В результате окклюзии сосудов развивается ишемия органа, что ведет в конечном итоге к некрозу [6]. Состояние гиперкоагуляции, развивающееся, например, при коронавирусной инфекции (коронавирус-индуцированная коагулопатия), вызывает одновременно образование артериальных и венозных тромбов [7].

Тромбоз ветвей легочной артерии – тяжелая патология, которая является третьей по частоте причиной смерти госпитализированных пациентов [8] и сопровождается образованием венозных тромбов. Описание в литературе случаев сочетания тромбоза легочной артерии и инфаркта селезенки встречается крайне редко как, например, при цитомегаловирусной инфекции [9] или у пациентов с истинной полицитемией [10].

В статье описан редкий случай сочетания тромбоза ветвей легочной артерии и инфаркта селезенки у пациента без выраженных клинико-лабораторных признаков гиперкоагуляционного синдрома и инфекционных факторов риска нарушения сосудистого кровотока.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Т., 56 лет, находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 6-й ГКБ г. Минска с 18.01.2024 по 27.02.2024. Диагноз при поступлении: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. ДН 1. Болеет на протяжении одного месяца. С 30.12.2023 по 13.01.2024 находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении г. Могилева. Жалобы на слабость, боли в грудной клетке, одышку, повышение температуры до 38,5°, малопродуктивный кашель. При поступлении температура тела 36,5°, пульс 56 уд/мин, ритмичный, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., SpO₂ 95% при дыхании атмосферным воздухом, тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный, дыхание везикулярное, хрипы справа в нижних отделах, ЧД – 20/мин, живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный.

УЗИ органов брюшной полости от 16.02.2024: гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы. Кисты левой почки. Эхоструктура селезенки неоднородная, эхогенность повышенная. Визуализирована зона инфаркта в виде неоднородного участка клиновидной формы размером 35–30 мм с гиперэхогенными включениями без кровотока при ЦДК.

УЗИ плевральных полостей от 25.01.2024: справа в плевральной полости присутствует около 600 мл жидкости, слева – 550 мл. При повторном УЗИ (от 05.02.2024) в плевральных полостях было выявлено 560 мл свободной жидкости справа и 700 мл слева.

УЗИ сердца от 22.01.2024: полость левого предсердия расширена, индексированный объем 49,5 мл/м²; полость левого желудочка расширена, индексированный КДО 99 мл/м², глобальная сократительная функция миокарда снижена (ФВ 43% по Симпсону). MAPSE 19 мм; полость правого предсердия расширена; признаки легочной гипертензии (ДЛА ср. 37 мм рт. ст., систолическое 58 мм рт. ст.)

Рентгенография органов грудной полости (ОГП) от 18.01.2024: рентгенологические признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. Рентгенография ОГК от 26.01.2024: в нижних легочных полях на фоне сгущения и деформации легочного рисунка определяется неоднородная инфильтрация легочной ткани, отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием.

КТ ОГК с контрастированием от 09.02.2024 (рис. 1, 2): КТ-картина тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, двухсторонний воспалительный процесс деструктивного характера на границе сегментов S5/S6 слева. Венозный застой в малом круге кровообращения 2-й степени. Двухсторонний гидроторакс. Инфаркт селезенки.



Рис. 1. Тромбоз мелких ветвей легочной артерии (дефекты заполнения сосудов указаны стрелками) и двухсторонний гидроторакс (*). КТ-ангиография; аксиальный скан
Fig. 1. Thrombosis of small branches of the pulmonary artery (vascular filling defects are indicated by arrows) and bilateral hydrothorax (*). CT angiography; axial scan



Рис. 2. Инфаркт селезенки (зона ишемии указана стрелками). КТ-ангиография органов брюшной полости; аксиальный скан
Fig. 2. Spleen infarction (the ischemic area is indicated by arrows). CT angiography of abdominal organs; axial scan

ЭКГ от 18.01.2024: редкие желудочковые экстрасистолы. Перегрузка правого желудочка. Ишемия миокарда верхушки, боковой области левого желудочка. Низковольтная ЭКГ в стандартных отведениях. ЭКГ от 22.01.2024 зафиксирована отрицательная динамика: выявлены мелковолновая тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (рис. 3) с ЧЖС 18/мин, а также редкие желудочковые экстрасистолы.

Результаты лабораторных исследований в первые дни после поступления: СРБ – 50,57 мг/л (референсное значение 0–6 мг/л); лейкоциты – $14,3 \times 10^9$ /л (референсное значение $4-9 \times 10^9$ /л); тромбоциты – $251,1 \times 10^9$ (референсное значение $150-459 \times 10^9$); Д-димер – 664 нг/мл (референсное значение 0–250 нг/мл); гемоглобин – 114,8 г/л (референсное значение 120–170 г/л); фибриноген А – 4,69 г/л (референсное значение 2,5–4,75 г/л); протромбиновое время – 12,5 (референсное значение 9–13 сек.); протромбиновый индекс – 0,896 (референсное значение 0,7–1,1); АЧТВ – 22,9 сек. (референсное значение 24–37 сек.).

Диагноз основного заболевания: ИБС: крупноочаговый кардиосклероз. Фоновые заболевания: АГ 2, риск 4; сахарный диабет 2-го типа, декомпенсированный. Осложнения основного заболевания: пароксизм фибрилляции предсердий; желудочковая экстрасистолия, ХСН Н2Б с промежуточной фракцией выброса; двухсторонний гидроторакс; ТЭЛА мелких ветвей; вторичная правосторонняя пневмония средней тяжести, ДН 1–0; легочная гипертензия, ассоциированная с болезнью левых отделов сердца. Сопутствующие заболевания: диффузные изменения поджелудочной железы. Кисты левой почки. Диффузные изменения селезенки. Инфаркт селезенки.

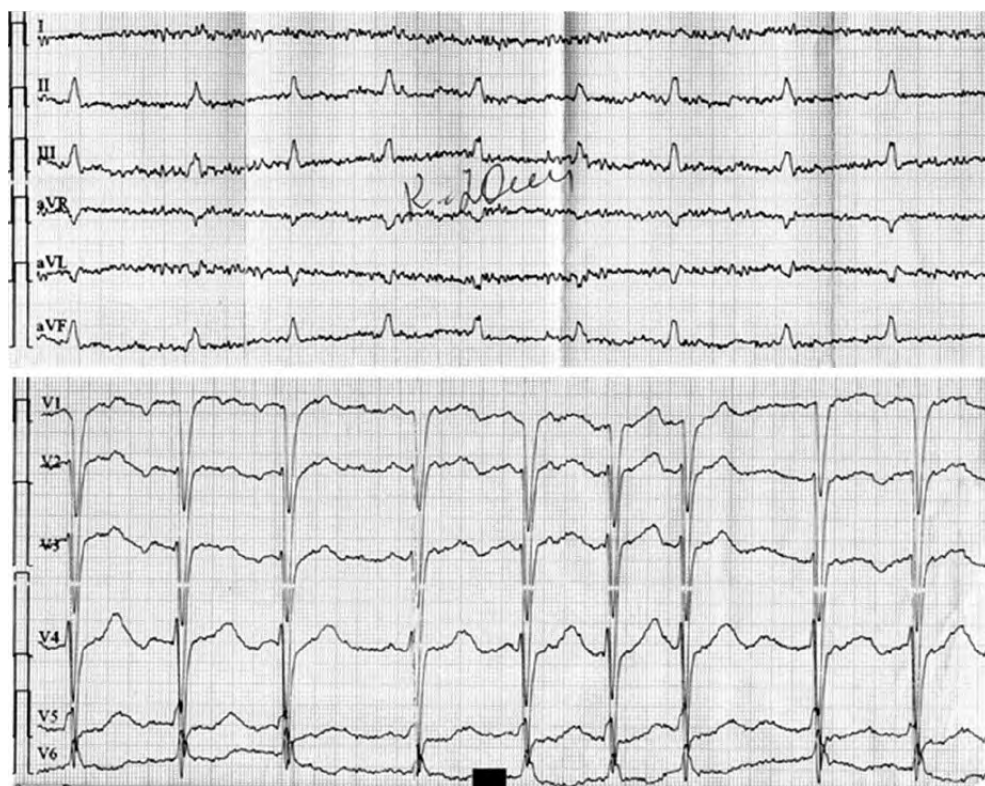


Рис. 3. ЭКГ, демонстрирующая фибрилляцию предсердий: отсутствуют зубцы Р, имеются нерегулярные интервалы RR и мелкие волны

Fig. 3. ECG showing atrial fibrillation: there are no P-waves, there are irregular RR intervals and small waves

Проводимое лечение включало прием антикоагулянтов (дальтепарина натрия и ривароксабана), антибиотиков (гидрохлорида моксифлоксацина, моногидрата имидинема и кларитромицина), антиаритмика (гидрохлорида амиодарона), а также гипогликемических препаратов (гликлазида, инсулина человеческого генно-инженерного, гидрохлорида метформина и сульфата протамина).

Накануне выписки из стационара были констатированы удовлетворительное субъективное состояние пациента, нормализация показателей общего и биохимического анализов крови, а также выявлена положительная динамика рентгенологических данных, которая проявилась уменьшением инфильтрации в нижних отделах обоих легких по интенсивности и протяженности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано сочетание артериального и венозного тромбозов. Аналогичный случай был описан нами ранее у пациентки с постоянной формой фибрилляции предсердий [11]. Подобное сочетание диагностируется при жизни достаточно редко [12]. На фоне отсутствия специфических клинических проявлений инфаркт селезенки был выявлен с использованием компьютерной томографии с контрастным усилением. Причиной нарушения проходимости селезеночных сосудов могли стать тромбы, образующиеся при фибрилляции предсердий [13]. Однако эпизод нарушения ритма сердца был зарегистрирован во время пребывания пациента в стационаре, но уже после обнаружения инфаркта селезенки при проведении УЗИ органов брюшной полости и в последующем был подтвержден при КТ-исследовании.

В ряде случаев ишемия селезенки может быть следствием инфекционных болезней [14]. До пандемии COVID-19 инфекционный эндокардит был наиболее распространенной инфекционной причиной этой патологии. В последнее время появились сообщения о случаях инфаркта селезенки, обусловленного диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [7, 15, 16]. При этом инфаркт селезенки может быть связан не только с тромбозом селезеночной артерии [17], но также с нарушением проходимости одноименной вены [18]. Риск сосудистых осложнений остается высоким в течение первых 49 недель после заражения вирусом [19]. В описанном клиническом случае нельзя исключать, что в период пандемии пациент перенес COVID-19, однако в медицинской документации подтверждение этого факта отсутствует. Вместе с тем у него не зафиксировано укорочения времени свертывания крови и АЧТВ, увеличения протромбинового индекса и концентрации фибриногена, а также наличия полиорганной недостаточности – основных клинико-лабораторных признаков гиперкоагуляционного синдрома [20].

На фоне жалоб пациента на слабость, боли в грудной клетке, одышку, повышение температуры и малопродуктивный кашель, а также наличия легочной гипертензии тромбоз мелких ветвей легочной артерии диагностирован на основании данных КТ-ангиографии органов грудной клетки. Ангиографическими признаками тромбоза сосудов служит дефект заполнения их просвета. При тромбозах сегментарных ветвей легочной артерии чувствительность мультиспиральной компьютерной томографии составляет 99,2%, специфичность – 96,7%; при тромбозах субсегментарных ветвей этого сосуда чувствительность равна 98,2%, специфичность – 96,2% [21]. Правожелудочковая недостаточность и легочная гипертензия,

выявляемые с помощью эхокардиографии, являются еще одним характерным признаком тромбоза мелких ветвей легочной артерии [22]. Следствием тромбоза также является двухсторонний гидроторакс, выявленный в описанном клиническом случае. По мнению Findik [23], легочная эмболия является наиболее часто необоснованно игнорируемым заболеванием у пациентов с плевральным выпотом.

В ранее описанном нами случае сочетания инфаркта селезенки с тромбозом ветвей легочной артерии [11] было выявлено почти пятнадцатикратное увеличение концентрации Д-димера и двукратное возрастание уровня фибриногена в плазме крови. В данном случае увеличение концентрации Д-димера было незначительным, а уровень фибриногена не выходил за пределы референсных значений.

Традиционно наличие тромба в легочных артериях считалось следствием его миграции из вен нижних конечностей. Однако в последнее время появились данные о том, что при COVID-19-инфекции тромбы в ветвях легочной артерии могут развиваться *in situ* [24]. Cao et al. [25] выделили самостоятельную нозологическую форму такого тромбоза – тромботическая болезнь легочной артерии. Образование тромбов авторы связывают с локальной гипоксией и воспалением, которые вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток легочных сосудов и впоследствии приводят к дисбалансу между процессами тромбообразования и фибринолиза.

Раннее выявление тромбов в сосудах легких и селезенки позволило своевременно назначить пациенту антитромботические лекарственные препараты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов пульмонологических отделений с деструктивными процессами в легких рекомендуется проводить компьютерную томографию с контрастным усилением не только органов грудной, но и брюшной полости. Это будет способствовать раннему выявлению тромбозов ветвей легочной артерии и сосудов паренхиматозных органов брюшной полости.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pak S., Askaroglu Y. AS. Splenic infarct presenting as acute chest pain. *Vascul Dis Ther*. 2017;2:1–2. doi: 10.15761/VDT.1000142
2. Schattner A., Adi M., Kitroser E., Klepfish A. Acute Splenic Infarction at an Academic General Hospital Over 10 Years: Presentation, Etiology, and Outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;36:e1363. doi: 10.1097/MD.0000000000001363
3. Yen C.C., Wang C.K., Chen S.Y., et al. Risk assessment and prognostic analysis of patients with splenic infarction in emergency department: a multicenter retrospective study. *Sci Rep*. 2021;11(1):21423. doi: 10.1038/s41598-021-00897-0
4. Brett A.S., Azizzadeh N., Miller E.M., et al. Assessment of clinical conditions associated with splenic infarction in adult patients. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1125–1128. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2168
5. Chapman J., Helm T.A., Kahwaji C.I. Splenic Infarcts. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613652/>
6. Danzanova T.Yu., Berdnikov S.N., Gudilina E.A., et al. Ultrasonic Diagnostics of Spleen Infarction in a Hematological Patient. *Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023;6(2):95–100. (In Russian). doi: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-95-100
7. Yildiz E., Satilmis D., Cevik E. Splenic infarction and pulmonary embolism as a rare manifestation of COVID-19. *Turk J Emerg Med*. 2021;21(4):214–216. doi: 10.4103/2452-2473.329627
8. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037–1052. doi: 10.1056/NEJMr072753
9. Rawla P., Vellipuram A.R., Bandaru S.S., Raj J.P. Splenic Infarct and pulmonary embolism as a rare manifestation of cytomegalovirus infection. *Case Rep Hematol*. 2017;2027:1850821. doi: 10.1155/2017/1850821
10. Huang P., Li Y. Polycythemia vera presenting with pulmonary embolism and splenic infarction: a case report. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605211072801. doi: 10.1177/03000605211072801
11. Kalenchik T.I., Kabak S.L., Didenko N.S., Melnichenko Y.M. Pulmonary thromboembolism and splenic infarction in a patient with chronic atrial fibrillation: a case report. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(4):542–548. doi: 10.34883/Pl.2023.15.4.009
12. Baygozina E.A. Combination of arterial and venous thrombosis in a patient with the novel coronavirus infection (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(4):22–25. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-4-22-25 (In Russ.)

13. Yihan L., Guanqi F., Tong H., et al. Case report: acute renal and splenic infarctions secondary to atrial fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:879322.
14. Hakoshima M., Kitakaze K., Adachi H., et al. Clinical, hematological, biochemical and radiological characteristics for patients with splenic infarction: case series with literature review. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2023;15(1):38–59. doi: 10.14740/jocmr4836
15. Grusha M.I., Khametova Y.V., Fedorets A.V., et al. Splenic Infarction and Myocardial Infarction in A Patient with COVID-19 on Anticoagulant Therapy with Normal D-Dimer Levels. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(6):455–458. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-6-455-459 (In Russ.)
16. Pitliya A., Patel M.B., Batra V., et al. Splenic infarction: an uncommon yet significant complication in COVID-19 patients – a case series report and literature review. *Infez Med*. 2023;31(4):560–569. doi: 10.53854/liim-3104-15
17. Trancă S.D., Antal O., Farcaș A.D. Case Report: Acute Splenic Artery Thrombosis in a COVID 19, Postpartum Patient. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:698627. doi: 10.3389/fmed.2021.698627
18. Dağıstanlı S., Sönmez S. Spleen infarct secondary to thrombus in COVID-19-related splenic vein: A case report. *Arab J Gastroenterol*. 2021;22(2):180–183. doi: 10.1016/j.ajg.2021.03.003
19. Knight R., Walker V., Ip S., et al.; CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium and the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. 2022;146(12):892–906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785
20. Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(3):116–122. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116–122. (In Russ.)
21. Kuznetsov A.B., Boyarinov G.A. Early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(4):330–336. (In Russ.)
22. Kamalov I.A., Tukhbatullin M.G. Right ventricular failure and pulmonary hypertension at recurrent thromboembolism of small branches of the pulmonary artery in cancer patients. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):492–497. doi: 10.17750/KMJ2015-492 (In Russ.)
23. Findik S. Pleural effusion in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(4):347–54. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835395d5
24. Baranga L., Khanuja S., Scott J.A., et al. In situ pulmonary arterial thrombosis: literature review and clinical significance of a distinct entity. *Am J Roentgenol*. 2023;221(1):57–68. doi: 10.2214/AJR.23.28996
25. Cao Y., Geng C., Li Y., Zhang Y. In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease. *Frontiers in Pharmacol*. 2021;12:671589. doi: 10.3389/fphar.2021.671589



Мацкевич С.А.¹✉, Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Пархомец М.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Смолевичская центральная районная больница, Смолевичи, Беларусь

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи; Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Чак Т.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, оформление списка литературы; Пархомец М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи.

Подана: 14.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В статье представлен обзор литературы, освещающей роль гиперурикемии как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одного из факторов прогрессирования существующего заболевания сердечно-сосудистой системы. Приведены эпидемиологические сведения о взаимосвязи гиперурикемии и поражения сердца. Представлены механизмы повреждающего действия мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему, полученные в эксперименте и клинических условиях.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, бессимптомная гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания

Matskevich S.¹, Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Parkhomets M.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Smolevichi Central Regional Hospital, Smolevichi, Belarus

Hyperuricemia and Cardiovascular Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matskevich S. – concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article; Romanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Kozhanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Chak T. – concept and design of the study, collection of material, preparation of a list of references; Parkhomets M. – concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article.

Submitted: 14.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

The article provides a review of the literature highlighting the role of hyperuricemia as a risk factor for the development of cardiovascular diseases and one of the factors in the progression of existing cardiovascular disease. Epidemiological information on the

relationship between hyperuricemia and heart damage is provided. The mechanisms of the damaging effect of uric acid on the cardiovascular system, obtained in experiments and clinical conditions, are considered.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular diseases

Повышение уровня мочевой кислоты (МК), или гиперурикемия (ГУ), по-прежнему, несмотря на большое количество исследований, остается в центре внимания кардиологов. Многочисленные исследования указывают на то, что повышение уровня МК тесно связано с развитием хронической болезни почек (ХБП), патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе с метаболическими нарушениями.

Закономерно возникают вопросы: что такое МК, почему так важно определять уровень МК у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы?

Известно, что МК образуется в результате метаболизма пуриносодержащих соединений, являющихся компонентом нуклеиновых кислот и макроэргических соединений, которые образуются при распаде клеточных структур, небольшая их часть поступает извне. Пурины метаболизируются ксантиндегидрогеназой или ксантиноксидазой с образованием МК. Ксантиноксидаза участвует в превращении гипоксантина в ксантин, а затем ксантина в МК [1]. При превышении пороговой концентрации МК происходит осаждение ее ионов и формирование кристаллов (уратов) [2]. Наиболее распространенной формой кристаллизованного урата в организме является моноурат натрия (МУН), в котором молекула урата соединена с одной молекулой натрия и одной молекулой воды [2]. Процессу кристаллизации способствует понижение температуры: снижение температуры с 37 до 35 °С является достаточным для падения точки растворимости уратов – с 6,8 до 6,0 мг/дл. К другим факторам можно отнести умеренное повышение pH (в пределах 7–9), наличие некоторых структурных компонентов тканей и электролитный состав тканей [2]. Большая часть МК, циркулирующей в организме, в неизмененном виде экскретируется почками, оставшаяся часть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике [1]. В нормальном состоянии процессы синтеза и выделения МК сбалансированы, но нарушения в обмене МК могут приводить к повышению уровня МК в крови, что способствует развитию ГУ, которая может привести к развитию подагры, ХБП, заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

С точки зрения физиологии МК имеет двойной эффект, поскольку на внеклеточном уровне действует как антиоксидант, а внутриклеточно – как прооксидант [3, 4]. Антиоксидантная роль МК установлена относительно недавно. Имеются основания полагать, что повышенный уровень МК в плазме крови может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов, помимо других неферментных антиоксидантов (ретиноидов, токоферолов, аскорбиновой кислоты, глутатиона, цистеина и др.), участвует и МК [5].

Причинами ГУ могут быть избыточное поступление пуринов с пищей (при употреблении красного мяса, морепродуктов, спиртных напитков, бобовых, др.), нарушение выведения уратов при заболеваниях мочевыделительной или пищеварительной систем, применение некоторых групп лекарственных препаратов, расстройство

обмена веществ или гибель клеток в большом количестве с ускоренным высвобождением уратов (онкологические заболевания, хронический алкоголизм и др.).

Нормальным уровнем МК в сыворотке крови в Российской Федерации и в Республике Беларусь считается уровень МК менее 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и менее 420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [6]. Однако норма уровня МК может варьировать в зависимости от реагента, на котором работает клинико-диагностическая лаборатория. Американская коллегия ревматологов рекомендует считать нормой уровень МК ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [7, 8], а Британское общество ревматологов – уровень МК менее 300 мкмоль/л (5 мг/дл) независимо от пола [9]. Считается также, что если уровень МК в сыворотке крови превышает 400 мкмоль/л, то она откладывается в тканях в виде кристаллов, что становится предпосылкой к развитию подагры.

Имеются гендерные различия в частоте встречаемости ГУ. Так, распространенность ГУ увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Считается, что в норме концентрация МК у мужчин составляет: в детском возрасте около 208 мкмоль/л, в период пубертата повышается до уровня взрослых и остается в этих пределах до 30 лет. После 30 лет уровень МК продолжает увеличиваться. У женщин репродуктивного возраста более низкий уровень МК можно объяснить влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов, повышение их почечного клиренса, поскольку имеются доказательства урикозурического действия эстрогенов. У женщин до наступления менопаузы уровень МК стабилен, после – начинает повышаться [10]. С началом менопаузы уровень урикемии приближается или равен таковому у мужчин соответствующего возраста. Причем общая распространенность ГУ у мужчин выше, чем у женщин, примерно в 2 раза [11, 12].

У женщин также отмечается более низкий уровень МК при проведении им заместительной гормональной терапии [13].

Помимо эндокринного механизма, гендерные различия в отношении ГУ обусловлены генетическими, а также внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя женщинами). Алкоголь и/или нарушение почечной функции также ассоциируются с более высоким уровнем МК. Ожирение также способствует повышению уровня МК в крови, поскольку лишний вес зачастую сопряжен с резистентностью к инсулину, увеличением выработки лептина, который препятствует выводу продуктов пуринового обмена из организма [11, 12]. Интересен тот факт, что у жителей сельской местности ГУ встречается реже, чем у горожан. Кроме того, существует связь между развитием ГУ и характером питания [14].

Распространенность ГУ в разных странах различна. Вот несколько цифр из различных источников: на острове Ява гиперурикемия встречается у 24,3% населения сельской местности [15], в США – у 21,2% среди мужчин и 21,6% среди женщин [16], в Непале – у 21,42% взрослого населения [17], в Российской Федерации – у 16,8% взрослого населения (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) [18], в Турции – у 12,1% взрослого населения городов (19,0% мужчин и 5,8% женщин) [19], у жителей Сейшельских островов – у 10,6% взрослого населения (18,4% мужчин и 7,8% женщин) [20]. В Саудовской Аравии и в Китае ГУ встречается значительно реже: в 8,84% случаев [21] и в 6,4% случаев (7,9% среди мужчин и 4,9% среди женщин) соответственно [22].

По данным других исследователей, ГУ наблюдается у 2% взрослого населения США, у 17% населения Франции, у 7% жителей Испании, у 19,3% населения России [10].

Считается, что риск развития ГУ зависит также от этнической и расовой принадлежности. Например, в Новой Зеландии среди представителей маори ГУ встречается чаще, чем среди европейцев, проживающих на этой территории: 27,1% мужчин и 26,6% женщин против 9,4 и 10,5% лиц мужского и женского пола соответственно [23]. Среди коренной народности Тайваня аяталов распространенность ГУ составляет 49,4%, среди неаборигенов значительно меньше – 27,4% [24]. В метаанализе, опубликованном В. Liu и соавт., сообщалось, что общая распространенность гиперурикемии в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для метаанализа, составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин [25].

Существует понятие «бессимптомная гиперурикемия» (БГУ). Принято считать, что, если клинические симптомы подагры отсутствуют, ГУ можно охарактеризовать как асимптоматическую (бессимптомную). В свою очередь ее подразделяют на ГУ с и без кристаллов МУН [9]. Это обусловлено тем, что кристаллы могут быть обнаружены и в отсутствие приступов подагры [26]. Зачастую БГУ рассматривается как непатологическое состояние, поскольку еще до недавнего времени растворимая форма МК считалась инертной и не вызывающей воспалительной реакции. Однако в литературе появились данные о том, что и растворимая форма МК может активировать NLRP3 инфламмасому за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК), что приводит к высвобождению провоспалительного цитокина, интерлейкина-1 β и способствует поддержанию длительного хронического воспаления [12].

БГУ определяется как повышение уровня МК в сыворотке крови более 6,8 мг/дл без клинических проявлений. Распространенность БГУ среди взрослого населения составляет: 16,9% в США и 16,8% в России и имеет явную тенденцию к росту за последние несколько десятилетий [6, 7, 14]. В разных странах, по данным других источников, распространенность БГУ колеблется от 2,6 до 36%, увеличиваясь с возрастом. Например, в США БГУ встречается у 21,2% мужчин и у 21,6% женщин, в Японии – в 25,8% случаев в целом (34,5% у мужчин и 11,6% у женщин), в материковом Китае – у 13,3% населения (19,4% у мужчин и 7,9% у женщин) [27, 28].

Повышение уровня МК в сыворотке крови привлекает внимание исследователей не только в случае развития у пациентов подагрического артрита или уратной нефропатии, где ее роль уже давно изучена, но и у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, где связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достаточно противоречива. Подтверждением такого интереса к ГУ является включение ее в ряд факторов риска ССЗ наряду с возрастом, наследственностью, ожирением, гиперхолестеринемией и курением [29–31].

Первые публикации с указанием на то, что ГУ может быть связана с ССЗ, появились в Британском медицинском журнале еще в 1886 г., а к концу века многие клиницисты уже знали, что у пациентов, страдающих подагрой, значительно чаще встречаются ССЗ. Считается также, что ГУ связана с риском развития ССЗ, поскольку коррекция ГУ приводит к улучшению состояния при ССЗ и даже снижению смертности [32]. Согласно опубликованным данным в Public Library of Science БГУ выявляется у 6–8% здоровых взрослых, а также у каждого третьего взрослого с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) или несколькими факторами риска ССЗ [33].

В некоторых эпидемиологических исследованиях БГУ ассоциировалась с повышением уровня маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые были независимо

связаны как с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так и с ишемической болезнью сердца (ИБС) [14]. Эти ассоциации были подтверждены на экспериментальных моделях: при введении уратов мышам увеличивалась выработка ФНО- α [18]. При ХСН ФНО- α способствует апоптозу кардиомиоцитов и участвует в патологическом ремоделировании миокарда желудочков путем активации матриксных металлопротеиназ [23]. А при ИБС ФНО- α и ИЛ-6 связаны с выраженностью коронарных окклюзий [24]. Отмечено, что у пациентов с БГУ с бессимптомным отложением кристаллов МУН и хроническим воспалением степень тяжести ИБС была более значительной, чем при БГУ без отложений кристаллов МУН [34]. Тем не менее некоторые исследователи утверждают, что активность опосредующего выработку уратов фермента ксантиноксидазы в большей степени, чем уровень МК, связывает ГУ и ССЗ.

Метаанализ, включающий 16 проспективных исследований ($n=164\,542$ пациента), выявил, что частота возникновения ИБС повышена у лиц с ГУ по сравнению с контрольной группой. Однако после исключения восьми исследований из-за неадекватной мультивариантной оценки это повышение стало незначительным [35]. Тем не менее некоторые эксперты настаивают, что потеря значимости может быть следствием чрезмерной корректировки, поскольку скорректированные коморбидности сами по себе могут быть обусловлены ГУ. Тем более что при наличии ИБС БГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. Метаанализ шести исследований ($n=5686$ пациентов с острым инфарктом миокарда) показал, что пациенты с ГУ имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных кардиальных событий и внутрибольничной смерти [36].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, таких как АГ, в том числе преэклампсия у беременных [26, 37], ССЗ, ХСН, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ХБП, метаболический синдром [11, 38].

Впервые в рекомендациях по лечению пациентов с АГ упоминание о необходимости определения уровня МК появилось в третьей версии доклада экспертов центра независимой оценки квалификаций (НОК) в 1984 г. [39]. Основанием для определения уровня МК в крови послужили данные о нежелательных эффектах диуретиков в отношении МК. По мнению экспертов, в основе связи ГУ с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции артерий (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [40].

В некоторых исследованиях показано, что ГУ ассоциирована с повышенным риском развития АГ, не зависящим от традиционных факторов риска [41, 42]. Роль ГУ в качестве предиктора АГ доказана достаточно давно [40, 43]. МК ингибирует синтез вазодилатора оксида азота, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует синтез тромбоцитарного фактора роста, вызывающего артериальную вазоконстрикцию, ведет к дисфункции эндотелия и усилению окислительного стресса [14, 17, 22]. Повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают окислительный метаболизм, стимулируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), и ингибируют высвобождение эндотелиального оксида азота (NO). Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек

и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [43]. Увеличение концентрации МК также сопровождается повышением уровня СРБ [17]. Кроме того, она становится причиной увеличения жесткости сосудистой стенки [4, 16, 17]. В одном из исследований показано, что ГУ предшествовала развитию АГ почти у 90% вновь выявленных подростков с наличием повышенного АД [20].

Считается, что ГУ является независимым фактором риска развития АГ, особенно в молодой и женской популяциях [14]. Метаанализ ($n = 55\,607$ пациентов) продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК и АГ. Так, при увеличении концентрации МК на 1 мг/дл относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов. D.I. Feig и соавт. [20] сообщили, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень уратов в сыворотке крови предшествовал повышению АД. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, воздействие МК на АГ имеет пороговое значение: только при концентрации МК в 3-м и 4-м квинтиле от базового уровня отмечался повышенный риск развития АГ [21].

Большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний как в общей популяции [10, 44], так и среди пациентов с АГ. Так, A.L. Gaffo и соавт. у 25-летних представителей обоего пола обнаружили значительную связь между повышением уровня МК в сыворотке крови и развитием АГ. Она прослеживалась даже при умеренной ГУ – уровне МК менее 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) [29]. Кроме того, у пациентов с подагрой доказана роль МК в ремоделировании клеток миокарда и развитии фибрилляции предсердий [13, 31]. Ассоциация ГУ с ожирением при метаболическом синдроме обусловлена влиянием МК на развитие резистентности к инсулину и хронического субклинического воспаления в жировой ткани [45].

Частота ГУ у пациентов с ХСН высокая и составляет 43–57% [46]. ГУ также ассоциируется с тяжестью ХСН, плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда [47]. Известно, что ГУ оказывает влияние не только на выраженность ХСН, но и на риск смерти от ССЗ [30, 48]. По данным некоторых эпидемиологических исследований и регистров, распространенность ГУ при ХСН может достигать 60% и является независимым предиктором смертности пациентов с ХСН, сопоставимым по значимости с возрастом, почечной дисфункцией, фракцией выброса левого желудочка и уровнем BNP [45].

Однако в настоящее время достаточной доказательной базы, позволяющей рекомендовать лечение БГУ у пациентов с ХСН с целью улучшения течения и прогноза ХСН, пока нет. Назначение противоподагрического средства – ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола разрешено для профилактики подагры у пациентов с ХСН, однако отсутствуют данные о безопасности препарата при длительном его применении [45].

Использование диуретиков также способствует повышению распространенности ГУ у лиц среднего и пожилого возраста [1, 35]. Еще в 1988 г. J. Takala и соавт. установили, что среднее значение сывороточной концентрации МК у пациентов, регулярно принимавших диуретики, было достоверно выше [32]. Выдвинутое исследователями предположение о влиянии диуретиков на риск развития подагры получило подтверждение в последующих работах. Было доказано, что воздействие диуретиков на уровень МК обусловлено повышением реабсорбции и уменьшением секреции

в почечных канальцах [27, 28]. Нередко развитие ГУ связывают также и с приемом низких доз аспирина (75–100 мг). Известно, что такая терапия нарушает выведение МК [33]. Также ГУ может приводить к протеинурии и снижению функции почек [49].

В исследовании (n = 170 000 пациентов), описанном Ю.В. Жернаковой (2020 г.), была показана связь между повышением уровня МК и риском развития терминальной почечной недостаточности [5]. Так, у пациентов с наиболее высокими значениями МК в сыворотке крови (6,0–14,9 мг/дл) риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности оказался в два раза выше, чем у пациентов с наименьшим уровнем МК (0,10–4,17 мг/дл).

Таким образом, результаты многих работ указывают, что ГУ может повышать риск развития ССЗ, хотя в некоторых исследованиях такой ассоциации не наблюдалось [49].

Результаты первых работ, посвященных влиянию ГУ на риск смерти, оказались противоречивыми. Благодаря последующим исследованиям удалось получить более точные данные. Так, в метаанализе, проведенном Т. Zuo и соавт., статистически значимое увеличение риска общей смерти и развития ССЗ ассоциировалось с ГУ [29]. Доказано также, что повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти (смерти от всех причин) на 9%, а риска развития ССЗ – на 20% [50]. S.P. Juraschek и соавт., проанализировав 3980 случаев смертей за 23 года, пришли к выводу, что высокий уровень МК ассоциируется с более ранней смертью. В качестве основной причины смерти при наивысших значениях МК указана ХБП [51]. Длительно неконтролируемая ГУ в силу связанных с ней сердечно-сосудистых, ренальных и метаболических расстройств признана одной из ведущих причин высокой смертности среди пациентов с подагрой [52].

В настоящее время ГУ – нередкая находка в клинической практике, которая рассматривается не только как основной фактор развития подагры и нефролитиаза, но и как фактор, играющий роль в развитии метаболических и гемодинамических нарушений, фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [29, 53]. ГУ способствует развитию ХБП, которая в свою очередь усугубляет течение не только самой ГУ, но других сопутствующих ССЗ [48, 54]. В связи с этим всем пациентам с ССЗ необходимо не только определять уровень МК, но и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. Сочетание ХБП с ГУ должно повышать настороженность врача в связи с ухудшением прогноза жизни пациентов с ССЗ.

В большом обзоре описаны два крупных исследования, проведенных в Азии. Авторы обнаружили значимую взаимосвязь между уровнем МК, заболеваемостью и смертностью от ИБС [55]. В когортном исследовании, проведенном в Австрии (n = 28 613 пожилых женщин, период наблюдения 15,2 года), показано, что уровень МК является независимым фактором риска смерти от любых ССЗ, включая острые, подострые и хронические формы ИБС, сердечной недостаточности и инсульта [56]. В ходе крупного японского исследования (n = 285 882 пациента) продемонстрирована значимая независимая взаимосвязь уровня МК и риска фибрилляции предсердий [57].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований продемонстрировали наличие положительной взаимосвязи между уровнем МК в сыворотке крови и ожирением [4]. Так, в результате 10-летнего наблюдательного исследования выявлено значительное увеличение индекса массы тела на фоне повышения уровня МК во всех группах участников вне зависимости от пола и этнической принадлежности [38, 58]. Причем в исследовании определена и обратная взаимосвязь.

И все же вопрос о том, является ли МК самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, продолжает оставаться в центре внимания исследователей. До настоящего времени остается неизвестным, является ли концентрация МК самостоятельным фактором риска развития или маркером развития ССЗ, а также влияет ли лечение, направленное на снижение уровня МК, на выживаемость пациентов с такими заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. The significance of increased levels of uric acid in the development and prevention of chronic non-infectious diseases. *Preventive medicine*. 2020;23(2):102–108. DOI.org/10.17116/profmed202023021102. (in Russian)
2. Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of the pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as conditions associated with it. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(8):32–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40. (in Russian)
3. Hou L., Zhang M., Han W., et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016 Apr 4; 11 (4): e0150451. DOI: 10.5867/medwave.2016.10.6606
4. Ando K., Takahashi H., Watanabe T., et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):932–939. DOI: 10.5551/jat.33951
5. Zhernakova Yu.V. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular diseases – what's new? *Medical alphabet*. 2020;13:5–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11 (in Russian)
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the epidemiological study ESSE-RF). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–9. (in Russian)
7. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–9. DOI: 10.1002/art.40807
8. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
9. Hui M., Carr A., Cameron S., et al; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1246. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156
10. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Karaulova Yu.L. Uric acid – a marker and/or a new risk factor for the development of cardiovascular complications? *RMJ*. 2002;10:431. (in Russian)
11. Larina V.N., Larin V.G. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158 (in Russian)
12. Braga T.T., Forni M.F., Correa-Costa M., et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7(1):39884. DOI: 10.1038/srep39884
13. Hak A.E., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):1–7. DOI: 10.1186/ar2519
14. Golovach I.Yu., Egudina E.D., Ter-Vartanyan S.Kh. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Scientific and practical rheumatology*. 2020;58(6):725–733. DOI.org/10.47360/1995-4484-2020-725-733 (in Russian)
15. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
16. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269–275. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
17. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–3562. DOI: 10.1681/ASN.2005050572
18. Netea M.G., Kullberg B.J., Blok W.L., et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood*. 1997;89(2):577–582.
19. Chao H.H., Liu J.C., Lin J.W., et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1301–1312. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00877.x
20. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
21. Cicero A.F., Salvi P., D'Addato S., Rosticci M., Borghi C., Brisighella Heart Study Group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014;32(1):57–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
22. Yu M.A., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Kang D.H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
23. Satoh M., Minami Y., Takahashi Y., Nakamura M. Immunem modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5(2):69–74. DOI: 10.1007/s11897-008-0012-2
24. Shen L., Wang S., Ling Y., Liang W. Association of C1q/TNFR-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease. *J Int Med Res*. 2019;47(6):2571–2579. DOI: 10.1177/0300060519847372
25. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832
26. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–90. DOI: 10.1161/01.

27. Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Xanthine oxidase inhibitors for asymptomatic hyperuricemia. *Modern rheumatology*. 2019;13(4):137–142. DOI: org/10.14412/1996-7012-2019-4-137-142 (in Russian)
28. Uaratanawong S., Suramornkul S., Angkeaw S., et al. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):887–93. DOI: 10.1007/s10067-011-1699-0. Epub 2011 Feb 8.
29. Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):473–479. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-15. (in Russian)
30. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Systemic hypertension*. 2019;16(4):8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686. (in Russian)
32. Shahin L., Patel K.M., Heydari M.K., Kesselman M.M. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021;13:1–8. DOI: 10.7759/cureus.14855
33. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013;8(2):e56546. DOI: 10.1371/journal.pone.0056546. Epub 2013 Feb 27.
34. Andres M., Quintanilla M.A., Sivera F., et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1531–1539. DOI: 10.1002/art.39581
35. Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G., et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005;2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
36. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(3):1597–1601. DOI: 10.1007/s12013-014-0101-7
37. Bainbridge S.A., Roberts J.M. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A (Suppl A):S67–72.
38. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21.
39. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Arterial hypertension: main provisions of modern guidelines*. Moscow. 2005; 96 p.
40. Prasad M., Matteson E.L., Herrmann J., et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017;69(2):236–242. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436.
41. Wang J., Qin T., Chen J., et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259. eCollection 2014.
42. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102–10. DOI: 10.1002/acr.20344.
43. Lin C., Zhang Pu., Xue Y., et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J*. 2017;24(6):623–632. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074.
44. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Current Hypertension Reports*. 2001;3: 190–196.
45. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J*. 2012;33:1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
46. Palazzuoli A., Ruocco G., De Vivo O., et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1146–1150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057
47. Doehner W., Rauchhaus M., Florea V.G., et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141(5):792–799. DOI: 10.1067/mhj.2001.114367
48. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
49. Palmer T.M., Nordestgaard B.G., Benn M. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013 Jul 18;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
50. White J., Sofat R., Hemani G. et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327–336. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1. Epub 2016 Jan 16.
51. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years followup in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):623–629. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026
52. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017;13(4):200–201. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27
53. Kleber M., Delgado G., Grammer T., et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831–8. DOI: 10.1681/ASN.2014070660.
54. Nitsch D., Grams M., Sang Y., et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324. DOI: 10.1136/bmj.f324.
55. De Becker B., Borghi C., Burnier M., van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37(5):878–883. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001980
56. Straszak A.M., Kelleher C.C., Brant L.J., et al. VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):232–239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.094
57. Kawasoe S., Kubozono T., Yoshifuku S., et al. Uric Acid Level and Prevalence of Atrial Fibrillation in a Japanese General Population of 285,882. *Circ J*. 2016;80(12):2453–2459. DOI: 10.1253/circ.CJ.16-0766
58. Rathmann W., Haastert B., Icks A., et al. Ten-year change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:439–445. DOI: 10.1007/s10654-007-9132-3.



Каримходжаева С.А.¹✉, Якубова М.М.²

¹ Военно-медицинская академия Вооруженных сил Министерства обороны Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Особенности нейрореабилитации компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей среди сотрудников силовых структур

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 12.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: medreab@bsmu.by

Резюме

Цель. Изучение клинико-неврологических особенностей и патогенетических механизмов компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей среди сотрудников силовых структур, усовершенствование методов реабилитации и консервативной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента мужского пола, работающих в силовых структурах, с компрессионно-ишемическими невропатиями плечевого пояса и верхних конечностей. Средний возраст пациентов составил $35,4 \pm 2$ года. Всем были проведены стимуляционная электронейромиография, ультразвуковая доплерография магистральных артерий верхних конечностей, ультразвуковое исследование периферических нервов, магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, а также использованы оценочные шкалы – визуальная аналоговая шкала боли, опросник DN4, шкала невропатических нарушений NIS, госпитальная шкала тревоги и депрессии. Определяли уровень содержания в крови инсулиноподобного фактора роста 1. Базовая комплексная терапия была дополнена применением препарата трикортин.

Результаты. В 78,3% случаев причиной компрессии явилось длительное пребывание в вынужденном положении либо выполнение однообразных движений на фоне избыточной физической нагрузки. Из них у 10 пациентов туннельные невропатии развились на фоне шейного остеохондроза, у 8 пациентов наблюдалось изолированное поражение нервных стволов. В 21,7% случаев имело место травматическое повреждение. На фоне проведенной терапии отмечался значительный регресс клинических проявлений, улучшение электрофизиологических и гемодинамических показателей по данным стимуляционной электронейромиографии и ультразвуковой доплерографии.

Заключение. Особенности службы в силовых структурах предрасполагает к частому развитию компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей. В связи с чем являются актуальными усовершенствование методов

ранней диагностики, оптимизация патогенетической терапии, разработка профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: компрессионно-ишемические невропатии плечевого пояса и верхних конечностей, шейная радикулопатия, нейрореабилитация, трикортин, ИФР-1

Karimkhodjaeva S.¹, Yakubova M.²

¹ Military Medical Academy of the Armed Forces of the Ministry of Defense
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Features of Neurorehabilitation of Compression-Ischemic Neuropathies of the Shoulder Girdle and Upper Extremities Among Law Enforcement Officers

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 12.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: medreab@bsmu.by

Abstract

Purpose. Study of clinical and neurological features and pathogenetic mechanisms of compression-ischemic neuropathies of the shoulder girdle and upper extremities among law enforcement officers, improvement of methods of rehabilitation and conservative therapy.

Materials and methods. The study included 23 male patients working in law enforcement agencies with compression-ischemic neuropathies of the shoulder girdle and upper extremities. The average age of the patients was 35.4 ± 2 years. All patients underwent Nerve conduction study, Doppler ultrasound of the main arteries of the upper extremities, ultrasound examination of peripheral nerves, magnetic resonance imaging of the cervical spine, and rating scales were used – Visual Analog Scale, DN4 questionnaire, Neuropathy Impairment Score, Hospital Anxiety and Depression Scale. The level of insulin-like growth factor 1 in the blood was determined. Basic complex therapy was supplemented with the use of the Tricortin.

Results. In 78.3% of cases, the cause of compression was a long stay in a forced position or performing monotonous movements against the background of excessive physical activity. Of these, in 10 patients, tunnel neuropathies developed against the background of cervical osteochondrosis, in 8 patients there was isolated damage to the nerve trunks. In 21.7% of cases there was a traumatic injury. During the therapy, there was a significant regression of clinical manifestations and an improvement in electrophysiological and hemodynamic parameters according to Nerve conduction study and Doppler ultrasound.

Conclusion. Features of service in law enforcement agencies predispose to the frequent development of compression-ischemic neuropathies of the shoulder girdle and upper extremities. In this connection, it is relevant to improve early diagnostic methods, optimize pathogenetic therapy, and develop preventive and rehabilitation measures.

Keywords: compression-ischemic neuropathies of the shoulder girdle and upper extremities, cervical radiculopathy, neurorehabilitation, tricortin, IGF-1

■ ВВЕДЕНИЕ

Компрессионно-ишемические невропатии занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний периферической нервной системы, поражающих лиц преимущественно молодого и среднего, наиболее трудоспособного возраста. В литературе описано более 30 форм туннельных невропатий, большая часть из них (80%) связана с поражением верхних конечностей [1, с. 1].

Компрессионно-ишемические невропатии, или туннельные синдромы, – это клинические симптомокомплексы, обусловленные сдавлением нервных стволов в естественных костно-фиброзно-мышечных каналах либо воздействием внешнего давления (травмы, разрастание соединительной ткани, объемные образования и т. д.). При этом сдавлению подвергаются не только нервы, но и сосуды, идущие параллельно нервным стволам, поэтому некоторые туннельные синдромы являются нейроваскулярными. Часто возникают у лиц с определенным видом деятельности, связаны с длительным однообразным перенапряжением мышечно-связочного аппарата, а также высоким риском травматизации [2, с. 1].

Туннельные невропатии являются полиэтиологической патологией, связаны с большим спектром как общих, так и местных причинных факторов, приводящих к возникновению объемного несоответствия между внутренним пространством туннеля и его содержимым. В основе патогенеза компрессионного поражения лежат три составляющие: наличие туннеля, компрессия и ишемия нерва. Компрессия нервных стволов приводит к развитию фокальной или сегментарной демиелинизации, клинически проявляющейся нарушением функции поврежденных волокон – двигательными, чувствительными и вегетативно-трофическими расстройствами. Между тем туннельные невропатии легче возникают в случаях, когда аксональные транспортные системы уже скомпрометированы: сочетанное поражение нервных стволов, помимо дистального еще и на проксимальном уровне, вследствие диско-радикулярного конфликта, обозначаемое в литературе как синдром множественного аксоплазматического сдавления (МАС-синдром). На фоне дефицита аксоплазматического тока и нейротрофических факторов, требующихся для регенерации аксона, компенсаторные возможности нерва снижаются, и повышается восприимчивость к развитию компрессии [3, с. 1]. Таким образом, при проксимальном вертеброгенном поражении нервного корешка дистальный его участок в виде периферического нерва становится более уязвимым для различного рода воздействий. По данным литературы, сочетание компрессионно-ишемических невропатий с признаками поражения спинномозговых корешков встречается в 30–70% случаев туннельных синдромов [4, с. 1]. Наиболее часто туннельные невропатии развиваются на верхних конечностях, что связано с большой профессиональной и бытовой нагрузкой на мышцы плечевого пояса и верхних конечностей. Особенно это актуально среди сотрудников силовых структур, деятельность которых сопряжена с воздействием различного рода физических и психологических факторов. Особенности несения службы в силовых структурах predispose к раннему

развитию дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике, а также сдавлению верхних конечностей вследствие выполнения однообразных движений, транспортировки тяжестей, при проведении стрельб, тренировок, работ в условиях колебания температуры окружающей среды. Длительная, монотонная нагрузка во время выполнения служебных обязанностей, а также различного рода травмы способствуют микротравматизации и микрокровоизлияниям с последующим рубцеванием мышц, сухожилий, связок, фасций и, как следствие, сужению естественных анатомических туннелей. По данным литературы, компрессионные невропатии приводят к временной, а в ряде случаев к стойкой утрате трудоспособности, являются одной из частых причин увольнения, а также изменения категории годности к военной службе [5, с. 2].

Среди туннельных синдромов верхней конечности различают следующие варианты: сдавление плечевого сплетения, синдром сдавления лучевого нерва (на уровне плеча и предплечья), локтевого нерва (на уровне кубитального канала и канала Гийона), срединного нерва (на уровне локтевого сустава и в карпальном канале).

Для туннельных невропатий характерен достаточно длительный начальный период с преобладанием симптомов раздражения в виде парестезий и боли. Типичным симптомом туннельного поражения нервного ствола является возникновение спонтанных болей. Диапазон характера и интенсивности спонтанных болевых ощущений весьма широк – от слабо выраженных до сильных, мешающих пациентам спать ночью и не позволяющих производить даже небольшой объем движений в суставах, смежных с туннелем. У большей части пациентов обнаруживаются участки снижения чувствительности и болевой реакции в зоне иннервации соответствующего нерва, гипералгезии и гипалгезии в сочетании с участками гипералгезии и гиперпатии. При одних формах туннельного поражения (синдромы запястного и кубитального каналов) расстройства чувствительности возникают относительно поздно, а при других – на ранней стадии заболевания (туннельное поражение лучевого нерва в локтевой области и локтевого нерва в области кисти). Первые признаки заболевания – это парестезии, которые провоцируются длительным покоем и горизонтальным положением тела. Обычно они локализуются в зоне дистальной кожной иннервации: при компрессии срединного нерва – в I–III пальцах, при компрессии локтевого нерва – в IV–V пальцах. В дальнейшем присоединяются боли, отличающиеся от тех, которые обусловлены патологией суставно-связочного аппарата: они усиливаются при активных движениях и уменьшаются в покое. Двигательные нарушения иногда появляются раньше изменения чувствительности и встречаются чаще при туннельных невропатиях, сопровождающихся выраженным болями. Раннее возникновение двигательных нарушений может быть обусловлено избирательным туннельным поражением двигательных ветвей нервов.

Диагностика компрессионно-ишемических невропатий основывается на комплексном применении клинико-неврологических и инструментальных методов исследования. Традиционный неврологический осмотр должен быть дополнен проведением провокационных тестов, направленных на поиск места компрессии. Для объективной оценки степени и характера поражения нервов, уточнения природы патологического процесса и его локализации, более детальной нейровизуализации применяются электронейромиография, ультразвуковая диагностика, рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Особенно

актуальна на ранних стадиях заболевания стимуляционная электронейромиография, когда жалобы пациента ограничены сенсорными субъективными ощущениями и отсутствуют мышечная слабость и гипотрофии. Наиболее ранними проявлениями компрессионно-ишемических невропатий являются минимальные субъективные чувствительные расстройства в виде парестезий и онемения в зоне иннервации пораженного нерва и ухудшение электронейромиографических показателей со стороны сенсорных волокон. Выраженные клинические проявления (болевого синдром, двигательные нарушения, атрофии) и изменения электронейромиографических показателей со стороны двигательных волокон отмечаются в более поздние сроки заболевания. Метод основан на регистрации и качественно-количественном анализе электрической активности нервов и мышц, позволяет оценить функциональное состояние как двигательных, так и чувствительных волокон, проследить динамику восстановительных процессов.

В последние годы в диагностике туннельных синдромов все чаще применяется ультразвуковое исследование периферических нервов, так как метод позволяет оценить состояние нервных стволов и окружающих тканей, визуализировать зоны отека, гиперваскуляризации, наличие объемных образований и последствий травматических повреждений. Ультразвуковое исследование позволяет неинвазивно сканировать периферические нервы с получением количественных и качественных характеристик. При поперечном сканировании нерв представляет собой овальное или округлое образование с четким гиперэхогенным контуром и внутренней гетерогенной упорядоченной структурой (по типу медовых сот). При продольном сканировании нерв лоцируется в виде линейной структуры с четким гиперэхогенным контуром, в составе которой правильно чередуются гипо- и гиперэхогенные полосы (по типу электрического кабеля). Это позволяет отличать нерв от любых расположенных рядом образований, например, сухожилий и сосудов.

Магнитно-резонансная томография является «золотым стандартом» в диагностике дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, позволяет определить патологические изменения в межпозвонковых дисках, степень сдавления спинномозговых корешков, а также в T2-ВИ-режиме точно определить локализацию повреждения нерва.

Терапия компрессионно-ишемических невропатий может быть как консервативной, так и хирургической. Консервативная терапия, помимо профилактических мероприятий, включает целый ряд лекарственных препаратов и физиотерапевтических процедур, направленных на восстановление регенеративных процессов, улучшение аксоплазматического тока, купирование болевого синдрома, устранение отека и ишемии в зоне поражения, улучшение микроциркуляции. В целях купирования болевого синдрома используются анальгетики, транквилизаторы, новокаиновые блокады и нефармакологические методы (иглорефлексотерапия, физиотерапия, электростимуляция и т. д.). После уменьшения болевого синдрома назначают патогенетическую терапию, включающую стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, диуретики, вазоактивные и антихолинэстеразные препараты, витамины группы В, антиагреганты.

Необходимо обучить пациентов избегать положений, выполнения определенных действий, способствующих сдавлению нервных стволов, при необходимости ношению ортезов, а также рекомендовать вести активный образ жизни, избегать

гиподинамией, регулярно заниматься лечебной физкультурой. Хирургический метод лечения становится актуальным при неэффективности консервативной терапии в течение трех месяцев или при обращении пациентов с тяжелыми формами невропатии.

Понимание патогенетических механизмов развития туннельных невропатий обуславливает подбор комплексной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, способной облегчить состояние пациента, а также предотвратить появление повторных компрессий периферических нервов. В последние годы проводятся активные исследования по поводу оценки роли нейротрофических факторов в процессе регенерации поврежденных периферических нервов. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) – полипептид с плейотропным эффектом, является одним из важнейших регуляторов клеточной пролиферации, в том числе нейрональной, имеет инсулиноподобный метаболический эффект [6, с. 5]. Имеются доказательства в пользу того, что уровень ИФР-1 значительно повышается в процессе регенерации после пересечения седалищного нерва. Многочисленные исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что ИФР-1 принимает участие в развитии и поддержании функционирования нейронов, способствует выживанию двигательных нейронов и отростков аксонов [7, с. 5]. Таким образом, одним из потенциально возможных маркеров в диагностике метаболических расстройств при компрессионно-ишемических невропатиях может рассматриваться система инсулиноподобных факторов роста. Важной задачей на данном этапе является поиск препаратов, воздействующих на активацию регенеративных процессов в периферических нервах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Центрального госпиталя Министерства внутренних дел Республики Узбекистан. В исследование были включены сотрудники силовых структур с клиническими проявлениями компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей. Всего обследовано 23 пациента мужского пола, средний возраст которых составил $35,4 \pm 2$ года (с разбросом от 28 до 48 лет). Диагноз был установлен на основании анамнеза (наличия факторов, приводящих к компрессии нервных стволов), жалоб, клинико-неврологического осмотра, применения специальных тестов, а также результатов инструментальных методов исследований.

Для уточнения места компрессии нервных стволов применялись следующие клинические тесты: тест Тинеля, тест пальцевой компрессии Гольдберга, турникетный и элевационные тесты, а также тест форсированных максимальных по объему пассивных движений.

Всем пациентам были проведены:

1. Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) – в целях выявления степени нарушения проводящей функции нервов. Оценивались амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения (СРВ), терминальная латентность (ТЛ) и др. При оценке показателей придерживались следующих нормативных значений:
 - амплитуда М-ответа для срединного нерва $\geq 4,0$ мВ, для локтевого нерва $\geq 6,0$ мВ, для лучевого нерва $\geq 2,0$ мВ;
 - скорость распространения возбуждения по моторным волокнам срединного, локтевого и лучевого нервов $\geq 50,0$ м/с;

- показатели латентности для срединного нерва $\leq 4,3$ мс, для локтевого нерва $\leq 3,3$ мс, для лучевого нерва $\leq 2,9$ мс.
- 2. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий верхних конечностей – для исключения сосудистой патологии, а также оценки состояния периферической гемодинамики. Проводилась качественная и количественная оценка кровотока с исследованием линейной скорости (ЛСК), индексов циркуляторного сопротивления (RI), пульсации (PI), спектрального расширения (SBI). Допплерография сосудов проводилась по классической методике с использованием стандартных точек локации [8, с. 6].

Подключичная артерия исследовалась над ключицей, медиальнее ножки грудино-ключично-сосцевидной мышцы; плечевая артерия – на середине плеча, медиальнее двуглавой мышцы плеча; лучевая артерия – в области лучезапястного сустава, на 1 см латеральнее средней линии; локтевая артерия – в области лучезапястного сустава, на 1 см медиальнее средней линии.

- 3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов – для оценки состояния нервных стволов и окружающих тканей. В процессе сканирования оценивали анатомическую целостность нервного ствола, его структуру, измеряли площадь поперечного сечения (ППС).
- 4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника – для диагностики степени дегенеративных процессов.

Клинико-инструментальное обследование было дополнено результатами оценочных шкал. Для оценки интенсивности болевых ощущений была применена визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), наличие невропатического компонента выявляли с помощью опросника DN4. В целях объективной оценки двигательных нарушений была использована шкала невропатических нарушений NIS. Состояние психоэмоциональной сферы оценивалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Zigmond A.S., Snaith R.P.).

В крови определяли уровень содержания ИФР-1 методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА 2) в лаборатории ООО «IMED LAB MEDICINE». Интерпретация результатов проводилась согласно референсным значениям в зависимости от возраста, установленным данной лабораторией, единицу измерения выражали в нанogramмах на миллилитр (нг/мл), что указано в табл. 1. Перед исследованием рекомендовали не принимать пищу в течение 8 часов до сдачи крови, исключить физическое и эмоциональное перенапряжение, курение за 30 минут до анализа.

Таблица 1
Референсные значения ИФР-1 у пациентов мужского пола в зависимости от возраста
Table 1
Reference values for IGF-1 in male patients depending on age

Наименование анализа	Нормативные значения
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	Мужчины: 2–25 лет – 231,1–406,7 26–50 лет – 105,4–400,1 51–90 лет – 68,0–325,0

С пациентами проводилась разъяснительная работа по поводу правильной организации режима работы и отдыха. Были разработаны рекомендации по поводу мероприятий, направленных на снижение избыточной массы тела, укрепления мышечно-связочного аппарата, профилактики травматизации в рабочее время. Пациентов обучали избегать провоцирующих положений, приводящих к компрессии нервных стволов, длительного пребывания в неудобной позе. Так как одним из главных моментов при терапии туннельных невропатий является иммобилизация, с целью фиксации конечности в функционально-выгодном положении рекомендовали ношение ортезов на время сна и при физической работе по мере необходимости. К примеру, при компрессионной невропатии локтевого нерва пациентов обучали избегать длительного сгибания руки в локте, больше чем на 90 градусов, а также носить ортез, ограничивающий сгибание руки в локте больше чем на 60 градусов.

Пациентам были назначены следующие физиотерапевтические мероприятия:

- лечебная физкультура в целях укрепления суставно-мышечно-связочного аппарата;
- массаж дистальнее и проксимальнее места компрессии;
- на область компрессии применяли лекарственный электрофорез с лидазой, лидокаином или новокаином с помощью аппарата «ПоТок»; ультрафонофорез с глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными кремами и гелями;
- использование терапевтических возможностей аппарата низкочастотной физиотерапии Интердин, МИЛТА (магнито-инфракрасный лазерный терапевтический аппарат).

Пациентам была назначена комплексная медикаментозная терапия, которая была дополнена применением препарата трикортин в целях улучшения аксонального транспорта и репаративных процессов. Препарат вводился по 2,0 мл внутримышечно один раз в сутки в течение 10 дней. В своем составе содержит активные вещества в виде фосфолипидов коры головного мозга свиньи 12,0 мг и цианокобаламин 1000,0 мкг. Фосфолипиды являются основными компонентами миелиновой оболочки и клеточных мембран, способны активизировать обмен веществ для нормальной деятельности мембранных ферментов нейрона, увеличить оборот нейротрансмиттеров, метаболизм глюкозы и эндогенных фосфолипидов. Цианокобаламин выступает в качестве специального сомножителя в метаболизме нервных клеток. Как известно, витамин В12 обладает нейропротекторными и нейротрофическими эффектами, участвует в строительстве белковых и жировых структур миелиновой оболочки, ускоряет процессы регенерации аксонов, уменьшает невропатическую боль.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования были выявлены основные причинные факторы развития компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей среди сотрудников силовых структур. Согласно проведенному анализу в 78,3% случаев причиной компрессии явилось длительное пребывание в вынужденном положении либо выполнение однообразных движений на фоне избыточной физической нагрузки, что связано с особенностями несения службы сотрудников силовых структур. Из них в 55,5% случаев туннельные невропатии развились на фоне шейного остеохондроза (МАС-синдром). У 5 пациентов в анамнезе была травма верхних

конечностей, которая в последующем осложнилась мононевропатиями верхних конечностей в трех случаях, поражением плечевого сплетения в одном случае и сочетанным поражением локтевого и срединного нервов в одном случае.

При анализе клинической картины до начала терапии основными жалобами пациентов были онемение (95% случаев) и снижение чувствительности (85% случаев) в областях конечностей, соответствующих зоне иннервации компримированных нервов, которые в 75% случаев сопровождались болевыми ощущениями различной степени выраженности. 80% пациентов предъявляли жалобы на мышечную слабость и утомляемость. При этом клинически выявленные гипотрофии определены у 10 пациентов, у которых была выявлена и мышечная слабость (от 1 до 4 баллов), прямо коррелирующая со степенью отмеченной гипотрофии. Интенсивность болевых ощущений по шкале ВАШ в среднем составила 5,5 балла, что соответствовало сильной боли. Средние показатели по опроснику DN4 составили 4,85 балла, что указывало на наличие невропатического компонента боли. Средние показатели по шкале невропатических нарушений составили 4,75 балла. Согласно шкале HADS, в 61% случаев имела место субклинически выраженная тревога и депрессия (8–10 баллов).

На ЭНМГ отмечалось снижение амплитуды и СРВ по двигательным волокнам и увеличение терминальной латентности в месте компрессии нерва и дистальнее. Анализ гемодинамических параметров по данным УЗДГ сосудов верхних конечностей во всех случаях выявил снижение линейной скорости кровотока, увеличение показателей индекса циркуляторного сопротивления, пульсации и спектрального расширения. При УЗИ оценивалась динамика значений площади поперечного сечения исследуемых нервов. По данным МРТ шейного отдела позвоночника у 65,2% пациентов выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений различной степени с наличием протрузий или грыж межпозвонковых дисков со сдавлением спинномозговых корешков, что могло способствовать увеличению восприимчивости нервных волокон к дополнительной компрессии в дистальной области вследствие нарушения аксонального транспорта.

Динамика состояния пациентов оценивалась после завершения курса стационарного лечения и спустя три месяца от начала терапии. На фоне проведенной терапии по данным клинико-неврологического обследования и результатов оценочных шкал отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома, выраженности чувствительных и двигательных расстройств (табл. 2).

При ЭНМГ регистрировали увеличение СРВ, амплитуды М-ответа, уменьшение значений терминальной латентности; на УЗДГ – увеличение ЛСК, а также снижение показателей RI, PI, SBI (табл. 3 и 4). По завершении курса терапии при ультразвуковом

Таблица 2
Динамика показателей боли и невропатических расстройств у пациентов в процессе лечения
Table 2

Dynamics of pain indicators and neuropathic disorders in patients during treatment

Метод оценки	До лечения	После лечения	
ВАШ, баллы	5,5±0,2	1,7±0,2	0,5±0,2
Опросник DN4, баллы	4,85±0,2	1,15±0,1	0,7±0,1
NIS, баллы	4,75±0,2	3,25±0,1	2,74±0,1

Таблица 3
Динамика показателей исследования нервной проводимости
Table 3
Dynamics of nerve conduction study parameters

Показа- тели	Исследуемый нерв								
	n. Medianus			n. Ulnaris			n. Radialis		
	до тера- пии	после терапии		до тера- пии	после терапии		до те- рапии	после терапии	
Амплитуда М-ответа, мВ	3,8±0,2	4,0±0,2	6,0±0,1	5,3±0,2	5,78±0,1	7,2±0,2	0,9±0,2	1,1±0,2	1,5±0,3
СРВ, м/с	34,7±0,3	45,8±0,2	52,4±0,2	36,2±0,2	40,7±0,3	48,1±0,2	29,9±0,2	37,8±0,3	46,3±0,2
ТЛ, мс	6,9±0,2	5,8±0,2	4,2±0,3	5,7±0,1	5,12±0,2	3,2±0,2	4,6±0,1	4,2±0,2	2,9±0,2

Таблица 4
Динамика гемодинамических параметров по данным доплерографии магистральных артерий
верхних конечностей
Table 4
Dynamics of hemodynamic parameters according to Doppler ultrasound of the main arteries
of the upper extremities

Показатели	Подключичная артерия			Плечевая артерия			Лучевая артерия			Локтевая артерия		
	до		после	до		после	до		после	до		после
	до	после	терапии	до	после	терапии	до	после	терапии	до	после	терапии
ЛСК, см/с	51,7	58,2	62,5	40,2	45,6	50,0	16,3	18,2	20,1	13,9	15,9	18,7
RI	1,21	1,1	0,9	0,98	0,90	0,86	1,12	1,0	0,91	1,79	1,5	1,1
PI	8,2	7,81	6,5	7,68	6,9	5,97	7,1	6,88	5,21	6,4	5,62	4,97
SBI	89,1	88,2	86,5	81,7	79,6	77,4	68,5	67,1	66,7	79,3	78,1	77,2

исследовании диагностировали признаки уменьшения площади поперечного сечения нерва в сравнении с исходными показателями. Уровень ИФР-1 в крови обследованных пациентов был близок к верхней границе нормы или выше нормальных возрастных значений, что может быть признаком усиления метаболических и репаративных процессов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности службы в силовых структурах подразумевают дополнительные физические и психологические нагрузки, частые травматизации, которые повышают риск поражения нервных стволов как на проксимальном, так и на дистальном уровне. Раннее развитие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике способствует сдавлению нервных волокон на уровне спинномозговых корешков, вызывая в них частичную дегенерацию нейрофиламентов, обеспечивающих аксональный транспорт веществ, тем самым предрасполагая к возникновению туннельных невропатий. Спектр причинных факторов, способствующих развитию компрессионно-ишемических невропатий плечевого пояса и верхних конечностей среди сотрудников силовых структур весьма широк. В первую очередь это связано с особенностями профессиональной деятельности различных подразделений данной структуры, условиями труда, воздействием различного рода неблагоприятных

факторов. У сотрудников силовых структур это может проявляться во время чрезмерно длительного сдавления верхних конечностей при проведении стрельб, спортивных тренировок, транспортировке тяжестей, длительного пребывания в вынужденном положении. Старший офицерский состав чаще всего находится на штабной работе, где при высоких психоэмоциональных нагрузках преобладает сидячий, малоподвижный образ жизни. В связи с широким внедрением в рабочий процесс современных компьютерных технологий увеличилась частота возникновения туннельных невропатий, так как длительная работа за компьютером создает дополнительные условия для сдавления нервов в естественных анатомических туннелях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с разнообразием патогенетических механизмов развития компрессионно-ишемических невропатий среди сотрудников силовых структур является актуальной разработка и внедрение в клиническую практику рекомендаций по усовершенствованию профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение и раннее восстановление данной патологии. Оптимизация комплексной консервативной терапии, а также поиск специфических маркеров крови являются приоритетными направлениями. Включение препарата трикортин в комплексную терапию может способствовать улучшению регенеративных процессов и, как следствие, раннему восстановлению. Одним из потенциально возможных маркеров в диагностике процессов регенерации периферических нервов может рассматриваться ИФР-1, что требует дальнейшего изучения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moskvitin A.V. et al. *Tunnel syndromes: aspects of pathogenesis, manual and drug therapy: a textbook for doctors*. State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education IGMU of the Ministry of Health of Russia, Department of Nervous Diseases. Irkutsk: IGMU, 2013. 28 p. (In Russian)
2. Akimov G.A., Odinak M.M. *Differential diagnosis of nervous diseases*. Gippokrat. 2004. (In Russian)
3. Barinov A.N., Merkulov Yu.A., Merkulova D.M. Multiple axoplasmic compression syndrome: features of diagnosis and treatment of compression-ischemic neuropathies in pathology of the cervical spine. *Farmateka*. 2013;20(273):31–41. (In Russian)
4. Skoromets A.A., German D.G., Iretskaya M.V. *Tunnel compression-ischemic mono- and multilineuropathy*. 3rd ed., revised and expanded. M.: GEOTAR-Media, 2015;376. DOI: 10.17116/jnevro201611631104. (In Russian)
5. Litvinenko I.V., Zhivolupov C.A., Bulatov A.R. Multilevel lesions of the peripheral nervous systems in military and naval clinical practice medicine. *Marine medicine*. 2018;4(3):26–35. <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-3-26-35>. (In Russian)
6. Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cellular renewal and aging processes. *Ozhireniye i metabolism*. 2010;7(2):10–15. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5203>. (In Russian)
7. Pico Caroni, Pedro Grandes. Nerve Sprouting in Innervated Adult Skeletal Muscle Induced by Exposure to Elevated Levels of Insulin-like Growth Factors. *The Journal of Cell Biology*, 1990;110:1307–1317. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90247-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90247-3)
8. Kuperberg Ye.B. *Ultrasound Dopplerography in the diagnosis of occlusive lesions of the arteries of the brain and limbs: Educational and methodological manual*. M. 1996;73 p.



Яковлева Н.В.✉, Волотовская А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ранняя электростимуляция у детей с повреждением плечевого сплетения в родах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Яковлева Н.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Волотовская А.В.

Подана: 12.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: ms.Nathy@mail.ru

Резюме

Введение. Концепция раннего вмешательства предполагает применение традиционных методов физической реабилитации в более ранние сроки с целью коррекции первично нарушенных двигательных функций, а также предотвращения возникновения вторичных отклонений в развитии. Развитие современных технологий предлагает широкие возможности сочетания и комбинирования методов, новые технические решения, усовершенствованную аппаратуру. Данное направление требует совершенствования существующих методов, разработки новых методических рекомендаций к использованию физических факторов.

Цель. Повысить эффективность восстановления двигательной функции верхней конечности у пациентов с поражением плечевого сплетения за счет более раннего применения электростимуляции.

Материалы и методы. Проанализированы результаты медицинской реабилитации 41 ребенка в возрасте до 1 года с травмой плечевого сплетения. В качестве физиотерапии использованы: электрическое поле УВЧ, электротерапия, виброакустическая терапия, лазеротерапия, терапия поляризованным светом. Для оценки эффективности лечения анализировались показатели: общее состояние пациента, углометрия, модифицированный тест Mallet, ЭНМГ.

Результаты. При оценке в динамике данных углометрии у детей основной группы получены следующие результаты: объем активных движений в плечевом суставе пораженной конечности увеличился на $30 \pm 4,6^\circ$ при сгибании, на $6,7 \pm 0,9^\circ$ при разгибании и на $17,8 \pm 2,5^\circ$ при отведении. В локтевом суставе увеличение объема активных движений при сгибании составило $14,3 \pm 3,2^\circ$, при разгибании – $15,7 \pm 5,7^\circ$. Нами отмечена положительная динамика теста Mallet в виде увеличения с $15,7 \pm 0,59$ балла до $20,04 \pm 0,42$ балла при статистической достоверности $p < 0,05$.

Заключение. Показано, что более ранние сроки начала электростимуляции позволяют повысить эффективность консервативного лечения пациентов. Включение в процедуры электростимуляции большого количества полей позволяет достичь лучших результатов в восстановлении двигательной функции верхней конечности.

Ключевые слова: акушерские параличи, родовая травма, плечевое сплетение, физиотерапия, электростимуляция

Yakauleva N., Volotovskaya A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Early Electrical Stimulation in Children with Brachial Plexus Injury in Labor

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Yakauleva N.; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Volotovskaya A.

Submitted: 12.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: ms.Nathy@mail.ru

Abstract

Introduction. The concept of early intervention implies the application of traditional physical rehabilitation methods at an earlier time in order to correct primary impaired motor functions, as well as to prevent the emergence of secondary developmental abnormalities. The development of modern technologies offers a wide range of possibilities for combining and combining methods, new technical solutions, and improved equipment. This direction requires improvement of existing methods, development of new methodological recommendations for the use of physical factors.

Purpose. To increase the efficiency of upper limb motor function restoration in patients with brachial plexus lesions through earlier application of electrostimulation.

Materials and methods. The results of medical rehabilitation of 41 children aged up to 1 year with brachial plexus injury were analyzed. The following physiotherapy was used: UHF electric field, electrotherapy, vibroacoustic therapy, laser therapy, polarized light therapy. To assess the effectiveness of treatment we analyzed the following parameters: general condition of the patient, angiometry, modified Mallet test, ENMG.

Results. Assessment of angiometry data in children of the main group in dynamics showed the following results: the volume of active movements in the shoulder joint of the affected limb increased by $30 \pm 4.6^\circ$ in flexion, by $6.7 \pm 0.9^\circ$ in extension and by $17.8 \pm 2.5^\circ$ in extension. In the elbow joint the increase in the volume of active movements in flexion was $14.3 \pm 3.2^\circ$, in extension $15.7 \pm 5.7^\circ$. We noted positive dynamics of Mallet test in the form of increase from 15.7 ± 0.59 points to 20.04 ± 0.42 points with statistical reliability $p < 0.05$.

Conclusion. The earlier terms of starting electrostimulation have been shown to increase the effectiveness of conservative treatment of patients. The inclusion of a large number of fields in electrostimulation procedures allows to achieve better results in the restoration of motor function of the upper limb.

Keywords: obstetric paralysis, birth trauma, brachial plexus, physiotherapy, electrical stimulation

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений реализации полноценного развития детей является право каждого ребенка на полноценное участие в образовательной

сфере, помогающей скорректировать недостатки развития и подготовить к дальнейшей самостоятельной жизни. Самые разные отрасли систем образования и здравоохранения подчеркивают важность раннего развития, включающего становление целого ряда функций. Сегодня ранняя комплексная помощь – стандарт междисциплинарного знания, применяющий на практике выявление, обследование, коррекцию физических и (или) психических нарушений, персонифицированное обучение детей в возрасте до трех лет в условиях семьи и учреждениях здравоохранения и образования. Особенности развития нервной системы, ее пластичность и способность к компенсации нарушенных функций создают предпосылки для значимости раннего вмешательства с целью коррекции первично нарушенных двигательных и психических функций. При обратимости двигательных нарушений раннее воздействие способно предотвращать возникновение вторичных отклонений в развитии. Так, ранняя комплексная помощь предполагает широкий спектр долгосрочных мероприятий различного профиля, большую роль в которых играет медицинское сопровождение. Обычно под термином «раннее вмешательство» понимают помощь детям с особенностями психического развития. Однако данная концепция вполне работает у детей с нарушениями периферической нервной системы, в частности с родовыми травмами плечевого сплетения.

Среди повреждений в родах периферической нервной системы наиболее часто встречаются травмы плечевого сплетения, так называемые акушерские параличи. Родовые травмы периферической нервной системы в виде поражения плечевого сплетения встречаются от 0,06 до 3,5‰, а в некоторых странах до 6,3‰ новорожденных [2].

Факторами, отрицательно влияющими на восстановление движений, навыков самообслуживания у пациентов с родовыми травмами периферической нервной системы, являются в первую очередь двигательные нарушения, развивающиеся в первые дни жизни. Отсутствие или позднее начало, перерывы в лечении могут привести к образованию контрактур, при которых из-за резкой болезненности в области плечевого сустава значительно ограничивается объем активных и пассивных движений, что в свою очередь приводит к укорочению конечности и гипотрофии мышц.

С целью предотвращения мышечной атрофии, повышения сократительной способности тонуса, работоспособности мышц, улучшения проводимости нервных стволов и электровозбудимости нервно-мышечного аппарата, ослабления торможения сегментарных мотонейронов в зоне функциональной асинапсии, а следовательно, уменьшения степени тяжести двигательных расстройств и восстановления объема движения применяют метод электростимуляции. Электростимуляция – это применение электрического тока с целью возбуждения или усиления деятельности определенных органов и систем. Основы современного метода были разработаны врачом-неврологом G.B. Duchenne еще в XIX в.

Импульсные токи, вызывая двигательное возбуждение и сокращение мышц, одновременно рефлекторно усиливают крово- и лимфоснабжение, а также весь комплекс обменно-трофических процессов, направленных на энергетическое обеспечение работающих мышц, оказывают антипарабиотическое действие, активируют пластические процессы и синтез нуклеиновых кислот. Во время электростимуляции через сегментарно-рефлекторные связи происходит воздействие не только на непосредственно стимулируемые нервы, но и усиливаются метаболические процессы в симметричных мышцах, повышается активность регулирующих систем [5].

Все авторы, занимающиеся изучением лечения родовых плекситов, указывают на необходимость начала лечения в как можно более ранние сроки, но, тем не менее, отмечают возрастной ценз для электростимуляции не ранее 2 месяцев, что не соотносится с ранним началом лечения. Те же авторы согласны с непрерывностью и последовательностью реабилитационных мероприятий вплоть до взрослого возраста. По данным доступных источников литературы, положительный эффект от консервативной терапии достигает 50–60%.

Для определения тактики лечения пациентов с такими поражениями пользуются схемой Иванова М.А., которая предусматривает три стадии течения акушерского паралича. Первая стадия – острый (7–10 дней) и подострый (10–90 дней) периоды, вторая стадия – период компенсации (3–12 месяцев) и период восстановления (до 3 лет), третья стадия – остаточных явлений от 3 лет до 7 лет.

В первой и второй стадиях лечение, как правило, консервативное и в зависимости от периода направлено на снижение воспалительного синдрома, а в последующем – на предупреждение развития ранних миогенных контрактур. При отсутствии функции активного сгибания предплечья к 3–4-му месяцу жизни показано рассмотрение вопроса о проведении нейрохирургического лечения. Поскольку консервативное лечение рассчитано на длительный срок, то, несмотря на то, что даже если в первые месяцы жизни ребенка функция пораженной конечности не восстанавливается, лечение продолжают до 3–7-летнего возраста и даже дольше.

Кроме того, современные технологии предлагают широкие возможности сочетания и комбинирования физиотерапевтических методов, новые технические решения, усовершенствованную аппаратуру. В разрезе раннего влияния данное направление требует совершенствования существующих методов, разработки новых методических рекомендаций к использованию физических факторов.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повысить эффективность восстановления двигательной функции верхней конечности у пациентов с поражением плечевого сплетения за счет более раннего применения электростимуляции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись дети с повреждением плечевого сплетения в родах. Исследования проводились на базе кафедры физиотерапии и курортологии БелМАПО, а также на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница» и УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями». Всего за период с 2019 по 2023 г. под наблюдением находились 22 ребенка до 1 года с плексопатиями плечевого сплетения с вялым парезом верхней конечности в результате травматического повреждения в родах. Десять детей проходили курс реабилитации на базе УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» и 12 детей – на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница». Контрольная группа детей из 19 человек была сформирована на основе ретроспективного анализа историй болезни детей, проходивших лечение до начала исследований на этих же базах в 2015–2018 гг.

Все дети с рождения наблюдались у невролога, всем проводились общеклинические исследования, включавшие выполнение общего (развернутого) анализа крови, ЭКГ, измерения антропометрических показателей (рост, вес, объем и длина конечностей), а также ЭНМГ. Первичный осмотр мультидисциплинарной бригады включал консультации врачей ЛФК, физиотерапевта, логопеда, психолога, невролога. Все дети осмотрены врачом-ортопедом, у одного ребенка в возрасте до года использовалась лонгета для коррекции положения кисти.

Для оценки эффективности в динамике анализировались следующие показатели: общее состояние пациента, ортопедо-неврологический статус (сухожильно-перистальные рефлексы, объем движений в суставах, оценка мышечного тонуса). Для унификации анализа динамики процесса восстановления в индивидуальный осмотр включили модифицированный тест Mallet с 6–7-месячного возраста. Для измерения объема движений в суставах применялся угломер, для измерения окружности суставов и длины конечностей – сантиметровая лента.

В качестве инструментального метода исследования использовали ЭНМГ, которая проводилась всем детям на аппарате игольчатой электронейромиографии «Нейрософт». При выполнении электрофизиологического исследования у детей складывается ряд технических трудностей: память о неприятных ощущениях не дает проводить у маленьких детей ЭНМГ после первого курса реабилитации, полученные данные низко специфичны, при перекрытии зон чувствительной иннервации трудно интерпретировать результаты. Учитывая высокую пластичность нервной системы детей и длительность последствий лечебных физических факторов целесообразнее проводить ЭНМГ перед каждым повторным курсом реабилитации через контрольные интервалы.

Лечебные мероприятия проводились по следующим направлениям:

1. Физиотерапевтические воздействия:
 - противовоспалительная терапия в виде воздействия электрического поля УВЧ на область проекции плечевого сплетения;
 - электростимуляция ослабленных мышц;
 - процедуры для улучшения трофики в области поражения, уменьшения степени фиброзных изменений – электротерапия области поражения, виброакустическая терапия, лазеротерапия, терапия поляризованным светом.
2. Массаж.
3. Лечебная физкультура.
4. Иглорефлексотерапия.
5. Медикаментозная терапия.

Пациенты контрольной группы по анализируемым историям болезни получали ежедневно УВЧ или теплотечение на область плечевого сплетения, ИРТ и массаж на рефлекторно-сегментарные зоны на фоне приема медикаментозных средств, а также СМТ-стимуляцию по стандартной методике на 3 поля с 3-месячного возраста. Электроды для процедуры использовали глазничные, перемещая их по окончании воздействия на каждое поле с обязательной фиксацией эластичными бинтами.

Основная группа пациентов получала курс комплексных физиотерапевтических воздействий, аналогичный тем, которые получали дети из контрольной группы. Отличительной особенностью стало проведение электростимуляции на пораженные



Процедура лабильной электростимуляции точечным электродом
The procedure of labile electrostimulation with a point electrode

мышцы верхней конечности точечным электродом по полям, которые выбирались персонифицировано. Индифферентный электрод (размером 4х6 см) располагали на шейно-грудном сегменте позвоночника. Для электростимуляции использовали аппарат «Рефтон-01-ФЛС» (см. рисунок).

В методике проведения СМТ-стимуляции у детей основной группы отпадала необходимость перемещения активных электродов с последующей фиксацией, кроме того, точечный электрод способствовал более локальному (целевому) воздействию на заинтересованные мышцы, что значительно сокращало время процедуры за счет отсутствия необходимости перемещения и крепления стандартных электродов. Данная методика способствовала большему охвату стимулируемых мышц, а также позволяла визуально оценивать характер сокращения. Следует отметить, что положительная динамика показателей в основной группе достигалась к концу курса реабилитационных физиотерапевтических воздействий.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После курса проведенного комплекса реабилитационных мероприятий у детей с вялыми проксимальными парезами верхних конечностей вследствие повреждения в родах плечевого сплетения улучшение отмечено у 100% обследуемых.

У пациентов отмечались улучшение моторики, манипуляционных функций пораженной конечности, положительная динамика в неврологическом статусе в виде оживления сухожильно-периостальных рефлексов с пораженной руки, повышения мышечного тонуса и уменьшения степени гипотрофии мышц. У 18 детей из основной группы отмечено появление новых физиологических движений, отсутствовавших до начала лечения. 12 детей-правшей стали отдавать предпочтение в использовании паретичной руки как ведущей.

Объем паретичной конечности у 22 детей к концу курсового лечения увеличился на 0,5–0,7 см в области плеча и на 0,4–0,5 см в области предплечья, объем здоровой конечности увеличился на 0,4–0,5 см в области плеча и на 0,4–0,5 в области предплечья. Длина конечности без динамических изменений осталась у всех пациентов как контрольной, так основной групп.

У детей проводили поверхностную и стимуляционную ЭНМГ. При исследовании оценивали латентность, амплитуду и длительность М-ответа со срединного, подкрыльцового, мышечно-кожного, локтевого и лучевого нервов, а также с иннервируемых ими мышц (дельтовидная, надлопаточная, двуглавая, трехглавая, разгибатель пальцев). Состояние мышц регистрировали как в расслабленном состоянии, так и при максимальном произвольном сокращении. За норму принимали показатели, регистрируемые со здоровой конечности.

По результатам ЭНМГ получены следующие изменения: снижение амплитуды М-ответов отмечено у 22 детей (88%), из них у 18 детей по подкрыльцовому нерву, мышечно-кожному и лучевому сразу (72%) относительно здоровой стороны на 50% и более до курса реабилитационных мероприятий. После курса реабилитационных мероприятий снижение амплитуды М-ответов с тех же точек исследования сохранялось, однако отмечалось у 12 детей с подкрыльцового нерва разница по сравнению со здоровой стороной до 30%, у 8 детей с мышечно-кожного нерва до 40%.

Сравнение результатов углометрии у детей основной и контрольной групп показало, что у детей основной группы объем активных движений в плечевом и локтевом суставах при отведении, сгибании и разгибании плечевого сустава, а также активном и сгибании и разгибании локтевого сустава после курса реабилитации предложенным нами методом эффект более значим по сравнению с контрольной при $p<0,05$ (см. таблицу).

Тест Mallet применялся для оценки движений в плечевом и локтевом суставах только в основной группе до и после курса реабилитации. Тест Mallet оценивался

Показатели разницы увеличения объема движений у детей первого года жизни после курса реабилитации, ° (град.) при $p<0,05$
The difference in the increase in the volume of movements in children of the first year of life after the course of rehabilitation, ° (deg.) $p<0,05$

Увеличение объема движений	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=19)
Активное сгибание в плечевом суставе	30±4,6	17±2,2
Активное разгибание в плечевом суставе	6,7±0,9	2,7±1,0
Активное отведение в плечевом суставе	17,8±2,5	6,7±3,6
Активное разгибание в локтевом суставе	15,7±5,7	14,05±1,6
Активное сгибание в локтевом суставе	14,3±3,2	11,6±0,9

у детей с 6–7 месяцев жизни, когда появлялась возможность контакта с ребенком. Оценка теста Mallet проведена только у 18 детей основной группы. Нами отмечена положительная динамика в виде увеличения с $15,7 \pm 0,59$ балла до $20,04 \pm 0,42$ балла при статистической достоверности $p < 0,05$.

У детей до года основной группы по сравнению с контрольной удалось добиться более значимого увеличения объемов движений – как пассивных, так и активных – в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах пораженной конечности, а также активации мелкой моторики в виде появления новых движений в кисти, манипуляций с мелкими предметами и игрушками. В основной группе при оценке теста Mallet отмечены переходы с одной ступени на другую, по сравнению с контрольной группой, где такого перехода не отмечали. При этом не использовали дорогостоящую аппаратуру, а также какие-либо затратные технологии.

Отмечено, что все законные представители детей основной группы оценили переносимость проведенного комплекса физиопроцедур как отличную и хорошую. Побочных явлений при проведении комплексной физиотерапии выявлено не было.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электростимуляция является эффективным и безопасным методом лечебно-реабилитационного воздействия на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата верхней конечности после травм плечевого сплетения в родах. Показано, что более ранние сроки начала электростимуляции (с первых месяцев жизни) позволяют повысить эффективность консервативного лечения пациентов. Включение в процедуры электростимуляции большого количества полей обеспечивает расширенный охват стимулируемых зон, что позволяет достичь лучших результатов в восстановлении двигательной функции верхней конечности.

Учитывая опыт применения метода ранней электростимуляции с локальным (целевым) воздействием на заинтересованные зоны, нами предложен метод медицинской реабилитации детей первого года жизни с родовыми травмами периферической нервной системы (плечевого сплетения) и утверждена инструкция по его применению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Naumochkina N.A., Ovsyankin N.A. Conservative treatment of patients with obstetric paralysis of the upper extremity. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;4:83–88.
2. Novikov M.L. et al. The role of electroneuromyography in assessing the prognosis of recovery in children with obstetric brachial plexus injury in the practice of a specialized center. *Nervous-muscular diseases*. 2014;4:20–31.
3. Yakauleva N.V. et al. *Differentiated early electrical stimulation in the rehabilitation of children of the first year of life with traumatic injury of the brachial plexus in childbirth*. Peer-reviewed annual collection of scientific papers "BGMU in the vanguard of medical science and practice", issue 10; ed: S.P. Rubnikovich, V.Y. Khryshchanovich. 2020;88–93.
4. Gurlenya A.M., Bagel G.E., Smychek V.B. *Physiotherapy in neurology*. Moscow: Med. lit. 2016; 304 p.
5. Ulashchik V.S., Lukomskiy I.V. *General physiotherapy*. Moscow: Book House, 2008; 512 p.
6. Kryukova I.A. et al. Recommended protocol of medical care for birth trauma of the brachial plexus in children of the first months of life. *Orthopedics, Traumatology and Restorative Medicine*. 2016;4(1):72–76.
7. Oreshkov A.B., Agranovich O.G., Khusainov N.O. Experience of treatment of patients with shoulder joint pathology due to brachial plexus injury. *Genius of Orthopedics*, 2016;1:52–59.
8. Yakauleva N.V. et al. *Method of medical rehabilitation of children with birth traumas of the peripheral nervous system (brachial plexus) using complex physiotherapeutic effects: instruction for use, approved*. 26.08.2020, reg. № 075-0720. Minsk, 2020.



Ясинская Я.К.¹✉, Кузьмина Т.А.^{1,2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Коррекция функциональных нарушений активности у пациентов с рассеянным склерозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Подана: 02.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: medreab@bsmu.by

Резюме

Рассеянный склероз – прогрессирующее аутоиммунное заболевание с разнообразием симптомов. Поскольку заболевание часто поражает людей молодого и трудоспособного возраста, оно является важной экономической и социальной проблемой. В зависимости от течения и степени нарушения функций пациент может иметь различные нарушения двигательных паттернов, отмечать разные степени проявления проблем. Для коррекции двигательных нарушений наибольшей эффективностью обладает физическая реабилитация, которая включает двигательное переобучение измененных двигательных паттернов, реорганизацию активностей, является эффективным методом сохранения трудоспособности и адаптации к бытовым функциям, учитывая двигательные возможности пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, физическая реабилитация, реорганизация активности, двигательные паттерны, двигательные нарушения, мышечный тонус, поструральный контроль, координаторные нарушения

lasinskaia I.¹, Kuzminova T.^{1,2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Correction of Functional Activity Disorders in Patients with Multiple Sclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Acknowledgments: the study had no sponsorship.

Submitted: 02.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: medreab@bsmu.by

Abstract

Multiple sclerosis is a progressive autoimmune disease with a variety of symptoms. Since the disease often affects people of young and working age, it is an important economic and social problem. Depending on the course and degree of dysfunction, the patient may have various disorders of motor patterns and note different degrees of manifestation of problems. Physical rehabilitation is most effective for the correction of motor disorders. Physical rehabilitation, which includes motor retraining of altered motor patterns, reorganization of activities, is an effective method of maintaining working capacity and adapting to everyday functions, considering their motor capabilities of patients with multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, physical rehabilitation, reorganization of activity, motor patterns, motor disorders, muscle tone, postural control, coordination disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – прогрессирующее аутоиммунное заболевание с множественными поражениями нервной системы и изменениями в жизнедеятельности. Очаги, проявляющиеся в различной локализации, влияют на разнообразие симптомов заболевания. По данным исследований признаки поражения пирамидной, сенсорной и мозжечковой систем, вовлечение краниальных нервов и тазовые расстройства являются частой симптоматикой РС [1, 2]. Среди типичных нарушений выделяют двигательные расстройства (спастичность, парезы, параличи), нарушение работы скелетных мышц (снижение физической силы в верхних и нижних конечностях), вестибулярных функций, координации движений, функции и стереотипа походки, тазовые расстройства [1, 2], нарушение социально-бытовых возможностей [3].

Мозжечковая атаксия, являющаяся одним из симптомов РС, влияет на нарушения походки, нистагм, неспособность сохранять устойчивую позу, дисдиадохокнезию, тремор намерения, дизартрию, дисметрию, дисхронометрию, потерю ощущения положения и др. [4, 5]. Неврологические нарушения при РС влияют на качественные и количественные показатели движений, что существенно влияет на функционирование, жизнедеятельность и трудоспособность пациента [6, 7].

Физическая реабилитация, включающая в себя двигательное переобучение измененных двигательных паттернов, реорганизацию активностей, является эффективным методом сохранения трудоспособности и адаптации к бытовым функциям, учитывая двигательные возможности пациентов с РС [7–9]. Из-за многообразия симптомов РС в зависимости от группы пациентов, их проблем и реабилитационного диагноза применяются разные комбинации методов физической реабилитации [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пилотный анализ влияния методов физической реабилитации на коррекцию функциональных нарушений активности в реализации двигательных паттернов у пациентов с РС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ историй болезней пациентов с РС, проходивших медицинскую реабилитацию на втором этапе. Нами было проанализировано 50 историй болезни пациентов в возрасте от 31 до 58,8 года (средний возраст $48,9 \pm 8,6$ года), из них 34% мужчин и 66% женщин.

По результатам реабилитационной диагностики (оценки) были выявлены функциональные проблемы в категориях Международной классификации функционирования (МКФ) у данных пациентов; проведен анализ результатов двигательных тестов (исследование мышечной силы, оценка спастичности по шкале Ашворта, индекс мобильности Ривермид, шкала равновесия Берга, индекс ходьбы Хаузера, тест Up and Go, динамический индекс ходьбы, 10-метровый тест ходьбы, тест контроля торса, шкала Фугл – Мейер для верхней конечности, оценка руки по шкале ARAT, шкала функциональной независимости FIM, проба Мартине – Кушелевского).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты, проходившие стационарное лечение в течение 14–20 дней; EDSS 5–7 баллов. В ходе исследования пациенты были разделены на 3 группы согласно ведущим нарушениям и проблемам (МКФ): 1-я группа (16 человек) – пациенты, имеющие выраженную атаксию и/или тремор; 2-я группа (22 человека) – пациенты, имеющие выраженный мышечный тонус и спастичность мышц нижних конечностей (от 3 баллов по шкале Ашворта); 3-я группа (12 человек) – снижение силы мышц верхних и нижних конечностей, повышенная утомляемость.

При поступлении пациента на стационарное лечение проводятся оценка двигательных нарушений и выявление проблем пациента (МКФ). На основании полученных данных подбираются методы двигательного восстановления. Каждые 4 дня проводится повторное тестирование для оценки динамики. После проведенного курса реабилитации проводится итоговое тестирование и повторный анализ проблем согласно МКФ. Для постановки реабилитационного диагноза, согласно МКФ, за основу берутся результаты двигательных тестов и данные документации (анамнез, данные объективного осмотра, жалобы пациента).

Реабилитационный диагноз влияет на использующиеся методы физической реабилитации, которые включают в себя:

- глазодвигательную гимнастику;
- вестибулярную гимнастику;

- выполнение гимнастики, требующей решения координаторных задач или переключения внимания, тренировка двойных задач;
- обучение контролю положения головы, тела и конечностей, тренировка статического равновесия;
- локомоторная тренировка и тренировка динамического равновесия;
- тренировка толерантности к физической нагрузке (циклические тренажеры, ходьба);
- лечение положением;
- силовые упражнения для мышц конечностей и туловища;
- упражнения на растяжение, постизометрическая релаксация (ПИР);
- упражнения на тренажерах с биологической обратной связью (БОС);
- упражнения на манипулирование предметами, мелкую моторику.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования была собрана, обработана и структурирована информация о связи нарушений пациентов (жалобы, анамнез, результаты двигательных тестов), проблем пациентов (МКФ) и эффективных методах физической реабилитации. В первую очередь пациенты с РС (EDSS 5–7 баллов) были разделены на 3 группы согласно основным двигательным нарушениями. Были определены проблемы пациентов согласно МКФ.

Таблица 1

Связь проблем пациентов и реабилитационного диагноза

Table 1

Connection between patient problems and rehabilitation diagnosis

Группа пациентов	Проблемы пациентов
1-я группа – пациенты, имеющие выраженную атаксию и/или тремор; EDSS 5–6 баллов; передвигающиеся с дополнительной опорой на короткое расстояние (трость, палки, ходунки), нуждающиеся в помощи при выполнении некоторых бытовых задач	– нарушение походки; – нарушение точности и скоординированности движений; – утомляемость; – сенсорный дефицит; – тремор; – тазовые дисфункции
2-я группа – пациенты, имеющие выраженные нарушения мышечного тонуса, спастичность мышц нижних конечностей; EDSS 6–7 баллов; передвигающиеся с дополнительной опорой на несколько шагов (палки, ходунки), с использованием кресла-коляски; нуждающиеся в помощи при выполнении большинства бытовых задач	– грубые нарушения ходьбы; – тонус мышц больше 3 баллов по шкале Ашворта; – слабость в нижних конечностях и/или верхних конечностях; – нарушения контроля торса; – нарушения позиционирования тела в положениях сидя и стоя; – нарушения осанки, сколиотические изменения; – нарушения манипулирования предметами; – болевые синдромы; – тазовые дисфункции
3-я группа – пациенты с нарушениями силы мышц верхних и нижних конечностей, с повышенной утомляемостью; EDSS – 5 баллов; передвигающиеся с дополнительными средствами опоры (трость, палки); нуждающиеся в незначительной помощи при выполнении некоторых бытовых задач	– нарушения ходьбы; – слабость в нижних конечностях и/или верхних конечностях; – нарушения контроля торса; – нарушения осанки, сколиотические изменения; – нарушения точности движений и мелкой моторики; – тазовые дисфункции

Таблица 2
Распределение результатов двигательных тестов в зависимости от группы пациентов
Table 2
Distribution of the results of motor tests depending on the patient group

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	Баллы		
Индекс мобильности Ривермид	9	4	7
Шкала равновесия Берга	20	10	20
Индекс ходьбы Хаузера	5	7	4
Динамический индекс ходьбы	8	12	12
Тест контроля торса	61	48	74
Шкала Фугл – Мейера для верхней конечности	94	70	94
Оценка руки по шкале ARAT	35	15	30
Шкала функциональной независимости FIM	70	60	95
	Абс. единицы		
Тест Up and Go	25 сек.	50 сек.	12 сек.
10-метровый тест ходьбы	0,6 м/сек	0,4 м/сек	0,7 м/сек.

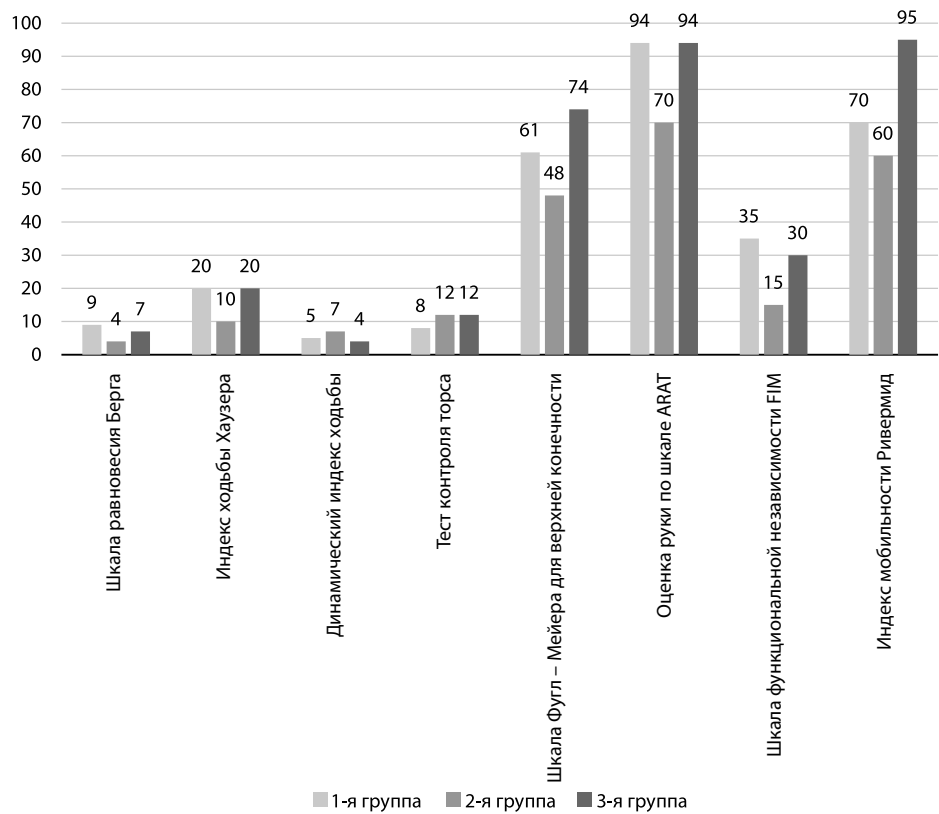


Рис. 1. Распределение результатов двигательных тестов в зависимости от группы пациентов (данные в баллах)

Fig. 1. Distribution of motor test results depending on the patient group (data in points)

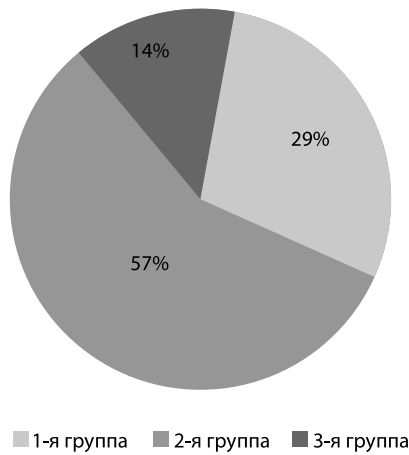


Рис. 2. Распределение результатов теста Up and Go в зависимости от группы пациентов (data in seconds)
Fig. 2. Distribution of Up and Go test results depending on the patient group (data in seconds)

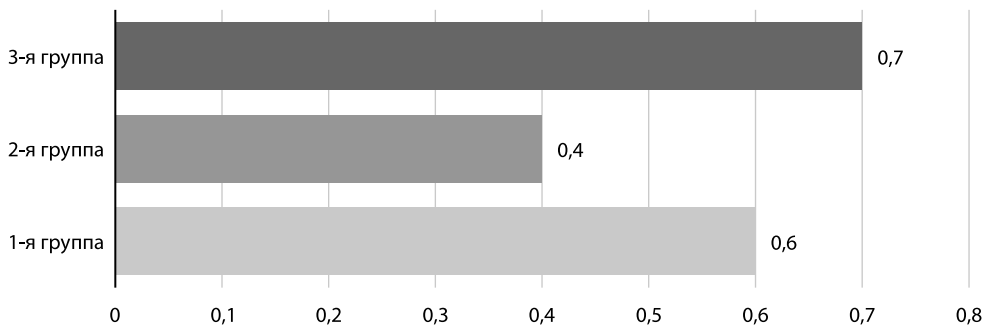


Рис. 3. Распределение результатов 10-метрового теста ходьбы в зависимости от группы пациентов (данные в м/сек)
Fig. 3. Distribution of the results of the 10-meter walking test depending on the patient group (data in m/sec)

Для постановки реабилитационного диагноза учитывались данные анамнеза, результаты двигательных тестов, жалобы пациентов. В табл. 1 представлены разделение пациентов на группы, проблемы пациентов и реабилитационный диагноз (согласно МКФ).

В табл. 2 и на рис. 1–3 представлены результаты двигательных тестов в зависимости от группы пациентов.

Для каждой группы пациентов был выставлен реабилитационный диагноз, согласно МКФ, который включал функции, активность и участие, влияние факторов окружающей среды. Сформированный реабилитационный диагноз для каждой группы представлен в табл. 3.

Таблица 3
Реабилитационный диагноз для каждой группы пациентов
Table 3
Rehabilitation diagnosis for each group of patients

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Функции			
b235 Вестибулярные функции	(–3)	(–1)	(–1)
b280 Ощущение боли	(–1)	(–2)	(–1)
b455 Функции толерантности к физической нагрузке	(–2)	(–2)	
b4550 Общая физическая выносливость	–	–	(–3)
b4552 Утомляемость	–	–	(–3)
b730 Функции мышц			
b7300 Сила изолированных мышц и мышечных групп	(–2)	(–2)	(–2)
b7305 Сила мышц туловища	(–2)	(–3)	(–3)
b7303 Сила мышц нижней половины тела	–	(–3)	(–2)
b735 Функции мышечного тонуса	(–1)		(–1)
b7353 Тонус мышц нижней половины тела	–	(–3)	–
b7350 Тонус изолированных мышц и мышечных групп	–	(–3)	–
b760 Контроль произвольных двигательных функций		(–3)	(–2)
b7600 Контроль простых произвольных движений	(–3)	–	–
b7601 Контроль сложных произвольных движений	(–4)	–	–
b7602 Координация произвольных движений	(–3)	–	–
b7603 Опорные функции руки/ноги	(–1)	(–2)	(–2)
b770 Функции стереотипа походки	(–2)	(–3)	(–3)
Активность/участие			
d410 Изменение позы тела	(–2)	(–3)	(–2)
d415 Поддержание положения тела	(–3)	(–2)	(–2)
d420 Перемещение тела	(–2)	(–3)	(–2)
d430 Поднятие и перенос объектов	(–2)	(–2)	(–2)
d440 Использование точных движений кисти	(–3)	(–2)	(–2)
d445 Использование кисти и руки	(–2)	(–2)	(–2)
d4500 Ходьба на короткие расстояния	(–2)	(–3)	(–2)
d4501 Ходьба на дальние расстояния	(–3)	(–4)	(–4)
d4502 Ходьба по различным поверхностям	(–4)	(–4)	(–3)
d4503 Ходьба вокруг препятствий	(–3)	(–4)	(–3)
d4551 Преодоление препятствий	(–3)	(–4)	(–3)
d4600 Передвижение в пределах жилища	(–1)	(–3)	(–1)
d4601 Передвижение в пределах других зданий	(–2)	(–3)	(–2)
d4602 Передвижение вне своего дома и вне других зданий	(–3)	(–4)	(–3)
d455 Передвижение с использованием технических средств	(–2)	(–2)	(–2)

Окончание таблицы 3

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Факторы окружающей среды			
e1151 Вспомогательные изделия и технологии для личного повседневного пользования	Вспомогательные технологии для помощи в быту при треморе (+2)	Ортез на стопу (+3) Ортез на руку при спастике (+2) Ортез на коленный сустав для коррекции рекурвации (+2)	Ортез на стопу (+2) Ортез на коленный сустав для коррекции рекурвации (+2)
e1201 Вспомогательные изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений	Трость, палки, ходунки (+ 2) Кресло-коляска для самостоятельного использования (+4)	Палки, ходунки (+ 3) Кресло-коляска для самостоятельного использования (+4)	Трость, палки (+ 3) Кресло-коляска для самостоятельного использования (+4)

После постановки реабилитационного диагноза были проанализированы наиболее эффективные методы физической реабилитации для решения проблем пациентов и коррекции функциональных нарушений активности у пациентов с РС. Использовались методики и элементы методик кинезиотерапии (упражнения методик «Баланс», Бобат-терапии, Кастильо Моралеса, Кегеля и др.), тренажеры с БОС на равновесие и точность движений, обучение контролю положения головы, тела и конечностей, тренировка статического и динамического равновесия, тренировка на циклических тренажерах (Motomed, Trera-vital, AntigraVity, RT-600), силовые упражнения для мышц конечностей и туловища, упражнения на растяжение, постизометрическая релаксация, упражнения на мелкую моторику. В табл. 4 представлена связь методов физической терапии в зависимости от группы пациентов.

Таблица 4
Методы физической реабилитации, применяемой для каждой группы пациентов
Table 4
Methods of physical rehabilitation used for each group of patients

Группа пациентов	Методы физической реабилитации
1-я группа – пациенты, имеющие выраженную атаксию и/или тремор; EDSS 5–6 баллов; передвигающиеся с дополнительными средствами опоры на короткие расстояния (трость, палки, ходунки); нуждающиеся в помощи при выполнении некоторых бытовых задач	■ вестибулярная гимнастика в различных исходных положениях; ■ глазодвигательная гимнастика в различных исходных положениях; ■ тренажеры на равновесие с БОС (Balance manager, Alfa, Thera trainer, Huber); ■ тренажеры на тренировку моторики руки и четкости движений с БОС (Amadeo, Pablo); ■ гимнастика, требующая решения координаторных задач или переключения внимания, тренировка двойных задач; ■ обучение контролю положения головы, тела и конечностей, тренировка статического равновесия; ■ локомоторная тренировка и тренировка динамического равновесия; ■ силовые упражнения для мышц конечностей и туловища; ■ упражнения на растяжение, постизометрическая релаксация (ПИР); ■ упражнения на манипулирование предметами, мелкую моторику; ■ упражнения Бобат-терапии для обучения двигательным паттернам; ■ методика Баланс (1–3-я ступень); ■ упражнения Кегеля; ■ методика Кастильо Моралеса

Окончание таблицы 4

Группа пациентов	Методы физической реабилитации
2-я группа – пациенты, имеющие выраженный мышечный тонус и спастичность мышц нижних конечностей; EDSS 6–7 баллов; передвигающиеся с дополнительными средствами опоры на несколько шагов (палки, ходунки), с использованием кресла-коляски; нуждающиеся в помощи при выполнении большинства бытовых задач	■ упражнения на растяжение, постизометрическая релаксация (ПИР); ■ обучение контролю положения головы, тела и конечностей, тренировка статического равновесия; ■ локомоторная тренировка и тренировка динамического равновесия; ■ упражнения на манипулирование предметами, мелкую моторику; ■ лечение положением; ■ тренажеры на равновесие с БОС (стоя: Balance manager, Alfa, Thera trainer, сидя: TYMO); ■ тренажеры на тренировку моторики руки и четкости движений с БОС (Amadeo, Pablo); ■ гимнастика, требующая решения кординаторных задач или переключения внимания, тренировка двойных задач; ■ механотерапия на тренажере имитации ходьбы RT-600 с БОС (разгрузка тела 30–50%); ■ упражнения Бобат-терапии для обучения двигательным паттернам; ■ методика Баланс (1–3-я ступень); ■ пассивно-активная циклическая тренировка Thera-vital (Motomed); ■ упражнения Кегеля; ■ методика Кастильо Моралеса
3-я группа – пациенты со снижением силы мышц верхних и нижних конечностей, с повышенной утомляемостью; EDSS – 5 баллов; передвигающиеся с дополнительными средствами опоры (трость, палки); нуждающиеся в незначительной помощи при выполнении некоторых бытовых задач	■ силовые упражнения для мышц конечностей и туловища; ■ пассивно-активная циклическая тренировка Thera-vital (Motomed) для верхних и нижних конечностей; ■ тренажер для тренировки ходьбы с антигравитационным пространством (Antigravity); ■ тренажеры на равновесие с БОС (Balance manager, Alfa, Thera trainer, Huber); ■ тренажеры на тренировку моторики руки и четкости движений с БОС (Amadeo, Pablo); ■ гимнастика, требующая решения кординаторных задач или переключения внимания, тренировка двойных задач; ■ обучение контролю положения головы, тела и конечностей, тренировка статического равновесия; ■ локомоторная тренировка и тренировка динамического равновесия; ■ упражнения на растяжение, постизометрическая релаксация (ПИР); ■ упражнения на манипулирование предметами, мелкую моторику; ■ упражнения Бобат-терапии для обучения двигательным паттернам; ■ методика Баланс (1–3-я ступень); ■ упражнения Кегеля; ■ методика Кастильо Моралеса

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В зависимости от двигательных нарушений и реабилитационного диагноза для коррекции функциональных нарушений активности у пациентов с РС применяются разные методы физической реабилитации. В данной работе пациенты с РС (EDSS 5–7 баллов) нами были разделены на три группы в зависимости от проявления нарушений, выявлены проблемы пациентов каждой группы и поставлен реабилитационный диагноз. Согласно проблемам пациента и реабилитационному диагнозу были подобраны методы физической реабилитации, наиболее чувствительные к функциональным проблемам пациентов с РС, связанным с движениями, равновесием и мобильностью. В дальнейшем предполагается углубленное изучение данной темы и более детальное рассмотрение методов коррекции двигательных паттернов при конкретных нарушениях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boyko AN, Gusev EI. Modern algorithms for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on an individual assessment of the patient's condition. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2017;117(2–2):92–106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106. (in Russian)
2. Zavalishin IA, Peresedova AV. Multiple sclerosis: a modern concept of pathogenesis and pathogenetic treatment. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007;1:33–42. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasseyannyy-skleroz-sovremennaya-kontseptsiya-patogeneza-i-patogeneticheskogo-lecheniya> (date of access: 26.06.2024) (in Russian)
3. Steultjens EE, Dekker JJ, Bouter LM, et al. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003608. DOI: 10.1002/14651858.cd003608.
4. Damulin IV, Tardov MV. Clinicopathogenetic features of cerebellar ataxia. *Difficult patient*. 2020;10:17–23. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10067. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinikopatogeneticheskie-osobennosti-mozzhechkovoy-ataksii> (date of access: 02.06.2024) (in Russian)
5. Chasiotis AK, Kitsos DK, Stavrogianni K et al. Rehabilitation on cerebellar ataxic patients with multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurosci Res*. 2023 Dec;101(12):1773–1780. DOI: 10.1002/jnr.25235.
6. Solari A, Filippini G, Gasco P, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1999;52(1):57–62. DOI: 10.1212/wnl.52.1.57.
7. Karnaukh VN. Analysis of disability in multiple sclerosis. *Baikal Medical Journal*. 211;100(1):115–117. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-invalidizatsii-pri-rasseyannom-skleroze> (date of access: 26.06.2024) (in Russian)
8. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(2):353–367. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.04.016.
9. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;2007(2):CD006036. DOI: 10.1002/14651858.CD006036.pub2.
10. Kuzminova T, Fedorenko Y, Ivanova G, et al. Algorithm for physical rehabilitation of patients with multiple sclerosis: practical experience. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(4):269–278. DOI: 10.36425/rehab456486.



Высогорцева О.Н.✉, Муминова Н.Х.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Роль методов восточной медицины в комплексной реабилитации пациентов с нейropsychологическими проявлениями постковидного синдрома

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Подана: 12.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: medreab@bsmu.by

Резюме

Цель. Оценить эффективность индивидуальной комплексной программы медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, осложненную психоневрологическими расстройствами, с применением физических факторов и иглорефлексотерапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 166 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст – $46,4 \pm 1,82$ года), перенесших COVID-19 с нейropsychологическими проявлениями постковидного синдрома. В зависимости от проводимой программы медицинской реабилитации пациенты были разделены на 4 группы. В основную группу входили 46 пациентов, которые получали комплексное реабилитационное лечение: процедуры рефлексотерапии и занятия ЛФК с элементами традиционных восточных гимнастик (с элементами йоги) и малогрупповой психотерапии. В контрольную группу были включены 38 пациентов, которые самостоятельно в домашних условиях ежедневно занимались лечебной физкультурой в виде 10–15-минутного комплекса утренней гимнастики и 30–40-минутной вечерней пешей прогулки. К сравнительной группе 1 были отнесены 40 пациентов, получавших процедуры массажа и физиотерапии. В сравнительную группу 2 вошли 42 пациента, программа реабилитации которых содержала только процедуры рефлексотерапии. Критериями эффективности проведенных реабилитационных мероприятий были: оценка клинических проявлений (частота цефалгии, астении, артериальной гипертензии, миалгий, вестибуломожжечковых и тревожно-депрессивных расстройств, когнитивных нарушений, диссомнии, аносмии, диспепсии), выраженность одышки по шкале Medical Research Council, показатели пульсоксиметрии, тест с шестиминутной ходьбой, физическая активность по шкале Борга, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, состояние психоэмоционального статуса по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, результаты Европейского опросника качества жизни EQ-5 (European Quality of Life Questionnaire).

Результаты. В ходе реабилитационных мероприятий состояние пациентов улучшилось во всех группах, однако в различной степени. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в основной группе пациентов.

Заключение. Наиболее эффективной оказалась программа, включавшая иглорефлексотерапию и занятия лечебной физкультурой с элементами традиционных восточных гимнастик, что подтверждается более выраженной динамикой купирования основных клинических симптомов постковидного синдрома, улучшением психоэмоционального статуса и показателей физической работоспособности у пациентов.

Ключевые слова: постковидный синдром, тревожно-депрессивные расстройства, диссомния, anosmia, реабилитация, иглорефлексотерапия

Visogortseva O., Muminova N.
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

The Role of Oriental Medicine Methods in Complex Rehabilitation of Patients with Neuropsychological Manifestations of Post-Covid Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 12.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: medreab@bsmu.by

Abstract

Purpose. To assess the effectiveness of an individual comprehensive medical rehabilitation program for patients who have recovered from COVID-19 and are experiencing neuropsychological manifestations of post-COVID syndrome, using physical modalities and acupuncture reflexology.

Materials and methods. The study involved 166 patients aged 18 to 75 years (average age 46.4 ± 1.82 years) who had recovered from COVID-19 with neuropsychological manifestations of post-COVID syndrome. Depending on the conducted medical rehabilitation program, the patients were divided into four groups, homogeneous in terms of age, gender, and clinical-functional condition. The main group consisted of 46 patients who received comprehensive rehabilitation treatment, including reflexotherapy procedures, therapeutic exercise with elements of traditional Oriental gymnastics (including yoga), and small-group psychotherapy. The control group consisted of 38 patients who independently engaged in physical therapy at home. Comparative Group 1 consisted of 40 patients who received massage and physiotherapy procedures. Comparative Group 2 comprised 42 patients whose rehabilitation program included only reflexology procedures. The criteria for evaluating the effectiveness of the rehabilitation measures were as follows: assessment of clinical symptoms (frequency of cephalgia, asthenia, arterial hypertension, myalgia, vestibular-cerebellar disorders, anxiety and depressive disorders, cognitive impairments, insomnia, anosmia, dyspepsia); severity of dyspnea measured using the "Medical Research Council" scale; pulse oximetry readings; Six-Minute Walk Test results and physical activity assessed using the Borg Scale; severity of pain syndrome assessed using the Visual Analog Scale for Pain; evaluation

of the psychosocial status using the Hospital Anxiety and Depression Scale; results of the European Quality of Life Questionnaire EQ-5 (European Quality of Life Questionnaire).

Results. After the rehabilitation interventions, the condition of patients improved in all groups, albeit to varying degrees. The most pronounced positive dynamics were observed in the main group of patients.

Conclusions. The most effective rehabilitation program was one that included acupuncture and physiotherapy, as evidenced by a more pronounced improvement in the control of the main clinical symptoms of post-COVID syndrome, improvement in the psycho-emotional status and indicators of physical performance in patients.

Keywords: post-COVID syndrome, anxiety-depressive disorders, insomnia, anosmia, rehabilitation, acupuncture reflexology

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время особое внимание уделяется вопросам медицинской реабилитации (МР) пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Это обусловлено высоким потенциалом развития ранних и поздних осложнений COVID-19 в виде так называемого постковидного синдрома. Согласно данным последних исследований, «...более чем у 50% пациентов формируются астеноневротический и иммунодепрессивный клинические синдромы, а также тревожно-депрессивные расстройства» [1, с. 576]. По исследованиям ряда авторов, отмечается положительное влияние сочетания иглорефлексотерапии и прижигания. Выбор акупунктурных точек при новой коронавирусной инфекции COVID-19 рассмотрен на основе принципа «выбора точек по симптомам». В данном исследовании [2, с. 259] врачами Китайской ассоциации акупунктуры и прижигания были проанализированы симптомы, связанные с диагностикой и клиникой COVID-19, разработаны и предложены определенные сочетания точек. Авторы в статье приводят следующие симптоматические сочетания точек: при лихорадке – 14 XIII Dazhui (DU14) и 11 II Quchi (LI11); при кашле – 14 XIII Dazhui (DU14), 13 VII Feishu (BL13) и H45 Dingchuan (точка асты); при астении – 36 III Zusanli (ST36), 4 XIV Guanyuan (CV4) и 6 XIV Qihai (CV6); при нарушении функции пищеварительной системы – 12 XIV Zhongwan (CV12), 36 III Zusanli (ST36) и 25 III Tianshu (ST25) [3, 4, с. 729].

Zhang Jiale, Yang Li, Xian Tiancai, Du Jia (2020) – коллектив авторов, возглавляемый Miao Qing, также предлагает принципы лечения пациентов с применением методов традиционной китайской медицины [5].

Некоторые из вмешательств в клинической практике представляют собой смесь иглоукалывания и других соответствующих методов лечения, в то время как иглоукалывание деликатно определяется как стимуляция акупунктурных точек с проникновением в кожу тонких металлических игл. Другими словами, иглоукалывание и другие соответствующие методы лечения также включают прижигание и чрескожную электрическую стимуляцию нервов [6]. Стоит отметить, что Китайская ассоциация иглоукалывания и прижигания предложила и выпустила руководство по акупунктуре и прижигательным вмешательствам при COVID-19 (второе издание) [3]. Клиническое наблюдение прижигания в 42 случаях обычной пневмонии COVID-19 показало, что прижигание может эффективно снимать негативные эмоции пациентов

с COVID-19, ослаблять симптомы стеснения в груди и потерю аппетита при высокой степени приемлемости [4, с. 728; 7, с. 459]. Проводилось рандомизированное контролируемое исследование по вмешательству для пациентов, находящихся на карантине после тесного контакта с COVID-19.

Клинические проявления COVID-19 включают лихорадку, кашель, головную боль, боли в животе, усталость и так далее. Во время эпидемии COVID-19 широкая общественность (включая пациентов с COVID-19) и медицинские работники испытывали беспокойство и бессонницу [8, с. 124; 9]. Иглоукалывание и связанные с ним вмешательства часто используются для облегчения распространенных симптомов, включая рвоту, тошноту, бессонницу, одышку, усталость, боли в животе, а также тревожные расстройства [10–16]. Недавний систематический обзор показал, что точечный массаж дает хорошие результаты в снятии тревоги [17, с. 355]. Другой систематический обзор показал, что имеются веские доказательства в пользу поощрения лечения тревожных расстройств с помощью иглоукалывания, поскольку оно дает эффективные результаты и имеет меньше побочных эффектов, чем традиционные методы лечения [18, с. 249]. В исследованиях по интеллектуальному анализу данных также обобщены наиболее часто используемые акупунктурные точки для лечения тревожности [19, с. 546].

Необходимо отметить, что у подавляющего большинства пациентов имеется мультиморбидная патология, существенно отягощающая состояние после перенесенной инфекции COVID-19. Вышеизложенное обуславливает необходимость разработки новых методик МР пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции с использованием различных лечебных факторов, в том числе методов традиционной восточной медицины [14, с. 228].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность индивидуальной комплексной программы медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, осложненную психоневрологическими расстройствами, с применением физических факторов и иглорефлексотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 166 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст – $46,4 \pm 1,82$ года), перенесших COVID-19 с нейropsychологическими проявлениями постковидного синдрома, которые проходили МР в Центре восточной медицины при Корейском агентстве по международному сотрудничеству (KOICA) в Узбекистане, Республиканской клинической больнице (РКБ) № 2 и Семейной поликлинике № 2 города Ташкента. Большинство составили мужчины – 122 (73,4%) человека, женщины – 44 (26,5%). Было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование в период с 2020 по 2022 год в ходе курсов амбулаторной медицинской реабилитации.

Научно-исследовательская работа включала 4 этапа:

- на первом этапе были изучены клиничко-неврологические проявления у пациентов, перенесших COVID-19;
- на втором этапе были изучены психологический статус и качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, осложненный психоневрологическими расстройствами;



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

- на третьем этапе была разработана комплексная программа нейрореабилитации с применением физических факторов и иглорефлексотерапии;
- на четвертом этапе была выполнена оценка эффективности различных программ реабилитации в сравнительном аспекте.

Контроль эффективности реабилитационных мероприятий проводился непосредственно при обращении пациента, а также в сроки 3 и 6 месяцев после проведенного курса МР. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

В мультидисциплинарную реабилитационную бригаду входили врач-невролог, врач-реабилитолог, медицинский психолог, рефлексотерапевт, инструктор лечебной физической культуры (ЛФК), массажист, медсестра физиотерапевтического отделения.

В зависимости от проводимой программы медицинской реабилитации пациенты были разделены на 4 группы, однородные по возрастно-половым признакам и клинико-функциональному состоянию организма.

В основную группу входили 46 пациентов, которые получали комплексное реабилитационное лечение: процедуры рефлексотерапии и занятия ЛФК с элементами традиционных восточных гимнастик (с элементами йоги) и малогрупповой

психотерапии в ЛФК-зале на амбулаторном этапе реабилитации в течение 25 мин. Процедуры проводились 3 раза в неделю, общей продолжительностью 1,5 часа.

Применяемые комплексы лечебной физкультуры у данного контингента пациентов включали упражнения, направленные на восстановление функций кардиореспираторной системы, повышение нарушенной толерантности к физическим нагрузкам и тренировку отдельных мышц, наиболее ослабленных и функционально значимых для обеспечения вертикального положения и локомоций. Предлагаемая новая схема занятий предусматривала дополнительное введение упражнений и приемов традиционных восточных гимнастик (йога, цигун) для уменьшения выраженности болевых синдромов, нормализации сна и повышения психоэмоционального тонуса пациентов.

Занятия проводили сначала в условиях поликлиники под контролем врача ЛФК или инструктора в течение 10–15 дней, затем рекомендовали пациентам продолжить в домашних условиях.

Упражнения выполняли в хорошо проветренном зале, под музыку, специально подобранную под необходимый темп упражнений. В ходе занятия контролировали состояние пациентов, наличие жалоб, внешних признаков утомления, реакцию на команды, координацию движений.

Stop-сигналами для мероприятий медицинской реабилитации являлись температура выше 38 °С; усиление одышки; повышение ЧСС более 50% от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; $PO_2 < 90\%$ или снижение на 4 пункта во время выполнения реабилитационных мероприятий; ЧД >25; чувство стеснения в груди, головокружение, головная боль, помутнение сознания, потливость, чувство нехватки воздуха.

Пациентам с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы проводилось измерение АД, ЧСС и степени насыщения кислородом путем пульсоксиметрии до и после занятия лечебной гимнастикой (ЛГ).

Методика малогрупповой психотерапии проводилась после занятия ЛФК. Работа с пациентами с постковидным синдромом начиналась с подробной беседы, в ходе которой выяснялись представление о причинах заболевания, насколько сузился круг интересов и общения после болезни, способность к самопониманию, адекватность ответа на проблемные ситуации, качество поддержки окружающих, уровень мотивации к преодолению болезни и условная выгодность заболевания, широта интересов и характер ценностных ориентаций. Использовали методику психокоррекции «Следование за ведущим», дающую возможность быть и ведущим, и ведомым в группе. Процедуры проводились маленькими группами (по 4–5 человек) в течение 25 мин. Методика: группа выстраивается в ряд, участник, стоящий впереди, является ведущим. Ведущий двигается по кругу, совершая различные импровизированные движения тела, остальные участники следуют за ним, повторяя эти движения. Через 3–4 минуты ведущий переходит в конец группы, чтобы стоящий за ним в ряду участник стал ведущим. Выполнять упражнение до тех пор, пока каждый участник не получит возможность хотя бы раз стать ведущим группы, внося в нее свой особый стиль, свои движения. Продолжительность занятия, количество упражнений, амплитуда и темп выполнения варьировали, начиная с 15–20 минут у начинающих, доводя до 40–60 минут по мере адаптации пациента к физической нагрузке, 10 процедур через день.

Рефлексотерапия проводилась после ЛФК и психокоррекции методом иглорефлексотерапии (чжень, ИРТ) с помощью воздействия акупунктурными иглами на биологически активные точки. Применяли несколько техник введения игл, которые обеспечивали возбуждающие, тормозные, гармонизирующие методики воздействия, в зависимости от синдромального акупунктурного и клинического диагнозов [20, с. 6]. Наиболее часто при тревожном расстройстве воздействие производилось на биологически активные точки, такие как CV (6,12,17), LI (4), ST (36), GB (34). Количество вводимых игл варьировало от 5 до 15. Продолжительность сеанса составляла от 15 до 60 минут. Курс лечения от 10 до 20 сеансов.

Для пациентов с депрессией точки воздействия подбирались в зависимости от пола, возраста и степени выраженности депрессии. Следует отметить, что при этом антидепрессанты не назначались. Акупунктурные точки определялись по методике СААМ. Аурикулярные точки и стандартные точки для лечения депрессии представлены HT (7), PS (6), LI (4), KA (6), GB (20), GV (20). Количество вводимых игл варьировало от 5 до 15. Продолжительность сеанса составляла от 15 до 60 минут. Курс лечения от 10 до 20 сеансов и повторно через 3 и 6 мес.

В контрольную группу были включены 38 пациентов, которые самостоятельно в домашних условиях ежедневно занимались лечебной физкультурой в виде 10–15-минутного комплекса утренней гимнастики и 30–40-минутной вечерней пешей прогулки.

К сравнительной группе 1 были отнесены 40 пациентов, получавших процедуры массажа и физиотерапии. Массаж проводился по классической методике преимущественно на область поражения. Продолжительность сеанса составляла от 10 до 30 минут. Курс лечения – от 10 до 15 сеансов и повторно через 3 и 6 мес. Из методов физиотерапии применялись интерференцтерапия, ультразвук и магнитотерапия для стимуляции нервной системы, улучшения кровообращения, расслабления мышц и уменьшения болевого синдрома.

В сравнительную группу 2 вошли 42 пациента, программа реабилитации которых содержала только процедуры рефлексотерапии: KI (10), LR (8), LU (8), LI (4), при астении ST36, CV6,4; при нарушении функции пищеварительной системы ST36, CV12, ST25. Количество вводимых игл варьировало от 5 до 15. Продолжительность сеанса составляла от 15 до 60 минут. Курс лечения от 10 до 20 сеансов.

Критериями эффективности проведенных реабилитационных мероприятий были:

- оценка клинических проявлений (частота цефалгии, астении, артериальной гипертензии, миалгий, вестибуломожжечковых и тревожно-депрессивных расстройств, когнитивных нарушений, диссомнии, аносмии, диспепсии);
- выраженность одышки по шкале Medical Research Council (mMRC);
- показатели пульсоксиметрии;
- тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), физическая активность по шкале Борга;
- выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- состояние психоэмоционального статуса по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- результаты Европейского опросника качества жизни EQ-5 (European Quality of Life Questionnaire).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием пакета стандартных офисных программ Microsoft Office Excel 2019, с включением

встроенных функций для статистической обработки. Были использованы методы вариационной статистики с расчетом медианы (Me), среднего арифметического изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (s), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнестических данных по COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, были выявлены следующие закономерности. В 100% случаев пациентам проводилось стационарное лечение (COVID-19 средней тяжести перенесли 116 (69,8%) пациентов, тяжелой – 50 (30,1%)). У всех пациентов при компьютерной томографии (КТ) отмечались характерные COVID-19 изменения в легких: у 58 (34,9%) – КТ-1 с поражением 25% легких (минимальная распространенность «матового стекла»); у 82 (49,3%) – КТ-2 с поражением 25–50% легких, у 26 (15,6%) – КТ-3 с поражением 50–75% легких.

Средняя длительность лечения пациентов в стационаре составила $11,6 \pm 0,84$ дня. Наличие коморбидной патологии отмечалось более чем в 70% случаев. При анализе сведений о сопутствующих заболеваниях у пациентов с постковидным синдромом было выявлено, что в 46,4% случаев в анамнезе отмечалась артериальная гипертензия, в 10,8% – варикозная болезнь вен нижних конечностей, в 10,2% случаев – сахарный диабет 2-го типа, в 12% – хронический пиелонефрит, в 12,7% – хронический панкреатит, в 13,3% случаев – хронический холецистит, в 20,5% – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 27,7% – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в 38,6% – хронический гастродуоденит. Частота преобладания клинических проявлений COVID-19 была следующей: симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались у 28,9% пациентов, симптомы со стороны нервной системы – у 27,1%, со стороны дыхательной системы – у 18%. Приведенные цифры в целом согласуются с данными литературы [2, 21–26].

При поступлении на амбулаторный этап реабилитации более 50% пациентов во всех исследуемых группах жаловались на периодические приступы одышки и боли в груди при незначительной физической нагрузке. Общую слабость и повышенную раздражительность отмечали более 70% пациентов в исследуемых группах. При этом подобные астеноневротические симптомы относительно чаще отмечались при наличии сопутствующей артериальной гипертензии ($p < 0,05$) и сахарном диабете 2-го типа ($p < 0,05$).

Головокружения наблюдались в среднем у более 25% пациентов в исследуемых группах и были сопряжены с когнитивными и астеническими нарушениями. Данный симптом чаще отмечался у лиц с сопутствующей ишемией головного мозга, то есть явлениями дисциркуляторной энцефалопатии ($p < 0,05$).

Жалобы на головные боли и боли в мышцах отмечали в среднем более 45% пациентов в исследуемых группах. Указанные жалобы чаще были связаны с психоэмоциональным ($p < 0,05$) и физическим ($p < 0,05$) перенапряжением.

Таблица 1
Распространенность клинических проявлений у пациентов с постковидным синдромом при поступлении на амбулаторный этап реабилитации
Table 1
The Prevalence of Clinical Manifestations in Patients with Post-COVID Syndrome upon Admission to Ambulatory Rehabilitation

Клинические проявления	Контрольная группа (n=38)		Группа сравнения 1 (n=40)		Группа сравнения 2 (n=42)		Основная группа (n=46)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Одышка, боль в груди	22	57,8	23	57,5	24	57,1	23	50
Общая слабость, раздражительность	32	84,2	33	82,5	34	80,9	33	71,7
Головокружение	11	28,9	12	30	12	28,6	12	26,08
Мышечные, головные боли	19	50	21	52,5	20	47,6	21	45,6
Нарушения сна	2	63,1	25	62,5	26	61,9	25	54,3
Нарушение внимания, снижение памяти	15	39,4	17	42,5	16	38,1	16	34,7
Аносмия/агевзия	28	73,6	30	75	31	73,8	30	65,2
Диспепсия	23	60,5	24	60	24	57,1	24	52,1

Жалобы на нарушения сна отмечались у более чем 55% пациентов. Чаше эти расстройства приводили к повышению АД ($p<0,05$) и снижению внимания ($p<0,05$). Прочие когнитивные нарушения в виде снижения концентрации, внимания и памяти были отмечены в среднем у 35% пациентов. Эти жалобы в большинстве случаев были характерны для лиц старшей возрастной группы ($p<0,05$) с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией ($p<0,05$).

Аносмия и агевзия отмечались в среднем более чем у 70% пациентов в постковидный период, что было сопряжено с функциональными нарушениями со стороны нервной системы ($p<0,05$).

Диспепсические явления в виде тошноты, дискомфорта, тянущих болей в эпигастрии и горечи во рту, вызванные незначительными погрешностями в диете, встречались более чем в половине случаев. При этом они были характерны для сопутствующей патологии гепатобилиарной системы ($p<0,05$) и данных о приеме большого количества лекарственных препаратов.

Результаты исследования показали, что у большинства пациентов с постковидным синдромом степень одышки по шкале mMRC при проведении теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) соответствовала легкой и средней. Одышка у пациентов появлялась во время быстрой ходьбы или подъема на небольшое возвышение (табл. 2).

Результаты ТШХ показали, что средний показатель длины дистанции в исследуемых группах составил $355,52\pm31,1$ м, что значительно ниже референтных показателей в здоровой популяции. При проведении тестирования было зафиксировано повышение уровня одышки в среднем на 59% ($p<0,05$) и выраженности мышечной усталости на 81% ($p<0,05$). Средний показатель одышки в исследуемых группах по шкале Борга составил $6,26\pm0,54$ балла, а показатель мышечной усталости в среднем в исследуемых группах составил $3,13\pm0,49$ балла. Результаты опроса при помощи опросника EQ-5 свидетельствовали о значительном снижении показателя качества жизни, что выражалось в ухудшении психологического и соматического состояния пациентов. Средний показатель качества жизни пациентов в исследуемых группах

Таблица 2

Степень выраженности одышки по шкале mMRC и пульсоксиметрии у пациентов с постковидным синдромом при поступлении на амбулаторный этап реабилитации

Table 2

The severity of dyspnea on the mMRC scale and pulse oximetry in patients with Post-COVID Syndrome upon admission to the outpatient stage of rehabilitation

Степень одышки	Контрольная группа (n=38)	Группа сравнения 1 (n=40)	Группа сравнения 2 (n=42)	Основная группа (n=46)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Легкая, баллы	1,24±0,09	1,22±0,08	1,24±0,07	1,24±0,08
Средняя, баллы	2,10±0,1	2,12±0,1	2,09±0,1	2,13±0,09
SpO ₂ , %	95,4±0,61	96,7±0,67	95,5±0,64	95,4±0,68

Примечание: статистически достоверных различий в исследуемых группах между показателями не установлено (p<0,05).
Note: statistically there were no significant differences in the studied groups between the indicators (p<0.05).

составил 57,8±5,09 балла. Полученные результаты подтверждали необходимость проведения медицинской реабилитации у пациентов с постковидным синдромом, так как их самооценка собственного качества жизни была значительно ниже, чем в здоровой популяции (табл. 3).

Также исследование включало изучение психоэмоционального статуса пациентов с помощью опросника HADS. При первичном обращении пациентов легкая степень депрессии была выявлена в среднем у 60,2% пациентов в исследуемых группах, а депрессия средней степени – у 39,8% пациентов; легкая степень тревожности – в среднем у 63,9%, а тревожность средней степени – у 36,02% пациентов. Анализ показал, что показатель выраженности депрессии и тревожности у пациентов имеет положительную корреляцию с выраженностью нарушений сна, одышки и мышечными болями.

После проведенных реабилитационных мероприятий состояние пациентов улучшилось во всех группах, однако в различной степени.

Таблица 3

Функциональные показатели по шкале Борга и качества жизни по опроснику EQ-5 у пациентов с постковидным синдромом при поступлении на амбулаторный этап реабилитации

Table 3

Functional indicators according to the Borg scale and quality of life assessed by the EQ-5 questionnaire in patients with post-COVID Syndrome upon admission to the outpatient rehabilitation phase

Функциональные тесты	Контрольная группа (n=38)	Группа сравнения 1 (n=40)	Группа сравнения 2 (n=42)	Основная группа (n=46)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Тест шестиминутной ходьбы, м	354,1±30,46	352,7±29,5	351,7±30,1	363,6±34,3
Одышка по шкале Борга, баллы	6,22±0,42	6,31±0,58	6,26±0,55	6,3±0,61
Мышечная усталость по шкале Борга, баллы	3,09±0,43	3,14±0,52	3,08±0,47	3,24±0,56
Качество жизни, баллы	58,8±4,5	57,46±5,75	58,4±4,09	56,76±6,05

Примечание: статистически достоверных различий в исследуемых группах между показателями не установлено (p<0,05).
Note: no statistically significant differences were found between the measured parameters in the study groups (p<0.05).

Наиболее выраженная динамика отмечалась в основной группе пациентов, в которой наблюдалось снижение распространенности жалоб на одышку и боли в груди с 50% до 10,9%, общей слабости и повышенной раздражительности с 71,4% до 13,04%, головокружения – с 26,1% до 7,1%, мышечных и головных болей – с 45,65% до 13,03%, нарушений сна – с 54,35% до 13,04%, нарушений внимания и снижения памяти – с 34,78% до 10,87%, аносмии и агевзии – с 65,22% до 26,09% и диспепсических явлений – с 52,17% до 19,57%. В среднем в основной группе наблюдалось снижение распространенности нейropsychологических проявлений постковидного синдрома на 75–85% от исходного показателя в результате проведения комплексной медицинской реабилитации с использованием иглорефлексотерапии и ЛФК.

Выраженное снижение распространенности клинической симптоматики наблюдалось также в группе сравнения 2. В этой группе наблюдалось снижение распространенности жалоб на одышку и боли в груди с 57,1% до 16,7%, общей слабости и повышенной раздражительности с 80,9% до 21,4%, головокружения – с 28,5% до 9,5%, мышечных и головных болей – с 47,6% до 19,04%, нарушений сна – с 61,9% до 26,2%, нарушений внимания и снижения памяти – с 38,09% до 19,04%, аносмии и агевзии – с 73,8% до 33,3% и диспепсических явлений – с 57,1% до 23,8%. В среднем в группе сравнения 2 наблюдалось снижение распространенности нейropsychологических проявлений на 45–55% от исходного показателя в результате проведения медицинской реабилитации методом рефлексотерапии.

В группе сравнения 1, в которой программа реабилитации включала массаж и физиотерапию, наблюдалось снижение распространенности жалоб на одышку и боли в груди с 57,5% до 27,5%, общей слабости и повышенной раздражительности с 82,5% до 32,5%, головокружения – с 30% до 22,5%, мышечных и головных болей – с 52,5% до 30%, нарушений сна – с 62,5% до 37,5%, нарушений внимания и снижения памяти – с 42,5% до 30%, аносмии и агевзии – с 75% до 45% и диспепсических явлений – с 60% до 30%. В среднем в группе сравнения 1 наблюдалось снижение распространенности нейropsychологических проявлений на 35–45% от исходного показателя.

Наименее выраженная динамика наблюдалась в контрольной группе пациентов, у которых программа реабилитации состояла из самостоятельных занятий ЛФК в домашних условиях. В данной группе наблюдалось снижение распространенности жалоб на одышку и боли в груди с 57,8% до 31,5%, общей слабости и повышенной раздражительности с 84,2% до 36,8%, головокружения – с 28,9% до 23,6%, мышечных и головных болей – с 50% до 34,2%, нарушений сна – с 63,1% до 47,3%, нарушений внимания и снижения памяти – с 39,4% до 28,9%, аносмии и агевзии – с 73,6% до 50% и диспепсических явлений – с 60,5% до 52,6%. В среднем в контрольной группе наблюдалось снижение распространенности нейropsychологических проявлений на 30–40% от исходного показателя, что незначительно уступало показателям динамики в группе сравнения 1.

При сравнительном анализе динамики основных клинико-функциональных показателей в виде ТШХ, выраженности одышки, мышечной усталости, параметров гемодинамики и сатурации получены результаты, представленные в табл. 4.

Наибольшая положительная динамика наблюдалась в основной группе пациентов. Увеличилась дистанция ходьбы при проведении теста ТШХ на 18%, при этом выраженность одышки по шкале Борга снизилась на 53%, а мышечной усталости – на 50% ($p < 0,05$).



Таблица 4
Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов с постковидным синдромом
Table 4
Dynamics clinical and functional parameters in patients with Post-COVID Syndrome

Функциональные тесты	Период реабилитации	Контрольная группа (n=38)	Группа сравнения 1 (n=40)	Группа сравнения 2 (n=42)	Основная группа (n=46)
		M±m	M±m	M±m	M±m
Тест шестиминутной ходьбы, м	До	354,1±30,4	353,5±30,8	351,3±29,4	363,63±34,32
	После	388,5±26,9	400,3±31,8	396,2±22,8	429,76±39,57*
Степень выраженности одышки по шкале mMRC					
Одышка по шкале Борга	До	6,22±0,42	6,31±0,58	6,27±0,53	6,3±0,61
	После	4,63±0,52*, ^	4,26±0,39*, ^	4,9±0,39*, ^	2,95±0,31*
Мышечная усталость по шкале Борга	До	3,09±0,43	3,14±0,52	3,05±0,49	3,24±0,56
	После	2,12±0,33*, ^	2,03±0,16*, ^	2,14±0,11*, ^	1,64±0,10*
Гемодинамические показатели					
САД, мм рт. ст.	До	126,4±5,18	127,7±4,5	126,7±4,41	125,21±5,15
	После	121,4±4,01*	122,2±4,4*	121,8±4,14*	120,76±3,15*
ДАД, мм рт. ст.	До	85,7±4,86	85,6±4,89	86,1±4,67	83,04±4,28
	После	79,47±5,03*	80,2±5,49*	79,6±4,8*	77,28±4,04*
Ps, в мин.	До	80,8±4,18	81,2±4,02	81,5±3,9	80,8±4,01
	После	76,73±4,13*	77,1±4,14*	76,2±2,9*	73,82±3,49*
SpO2, %	До	95,4±0,61	95,7±0,66	95,5±0,63	95,45±0,68
	После	97±0,81*	96,7±0,71*	97,9±0,67*	98,21±0,63*

Примечания: * различия статистически достоверны в сравнении с исходными показателями при $p<0,05$; ^ различия статистически достоверны в сравнении с аналогичными показателями основной группы при $p<0,05$.
Notes: * differences are statistically significant in comparison with baseline at $p<0,05$; ^ differences are statistically significant in comparison with similar indicators the main group at $p<0,05$.

В группах сравнения 1 и 2 динамика клинико-функциональных показателей была менее выраженной. ТШХ показал прирост дистанции ходьбы на 13,2% и 13% от исходного значения, средние показатели одышки снизились на 32% и 21%, а мышечной усталости – на 35,7% и 29% соответственно ($p<0,05$).

Наименее выраженная положительная динамика наблюдалась в контрольной группе пациентов. Динамика показателя ТШХ показала прирост на 9,6% от исходного значения. Несмотря на снижение среднего показателя выраженности одышки, средний показатель после реабилитации остался выше 1 балла по шкале mMRC, что свидетельствовало о сохранении одышки слабой выраженности у пациентов. При этом полученные показатели после реабилитации имели достоверные различия в сравнении с аналогичными показателями основной группы ($p<0,05$). При оценке одышки по шкале Борга установлено снижение исходного показателя в баллах на 25,5% ($p<0,05$). Оценка выраженности мышечной усталости показала, что после реабилитации наблюдалось снижение среднего показателя на 31% ($p<0,05$). Оба показателя после реабилитации оказались достоверно ниже аналогичных показателей основной группы ($p<0,05$).

Таблица 5
Динамика показателей психоэмоционального статуса у пациентов с постковидным синдромом
Table 5
Dynamics of psychosocial status indicators in patients with Post-COVID Syndrome

Функциональ- ные тесты	Период реабилитации	Контрольная группа (n=38)	Группа сравне- ния 1 (n=40)	Группа сравне- ния 2 (n=42)	Основная группа (n=46)
		M±m	M±m	M±m	M±m
Степень выраженности депрессии					
По шкале HADS	До	10,1±1,2	10,1±1,2	10,1±1,2	6,5±2,6
	После	7,8±1,4*	7, 9±1,5*	8,1±1,6*	5,1±1,3*
Степень выраженности тревожности					
По шкале HADS	До	6,0±2,3	6,1±2,3	5,9±1,1	6,08±2,3
	После	5,1±1,2*	5,1±1,2*	5,1±2,3*	5,1±1,2*

Примечания: * различия статистически достоверны в сравнении с исходными показателями при p<0,05.
Notes: * differences are statistically significant in comparison with baseline at p<0.05.

При оценке динамики показателей психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с постковидным синдромом после медицинской реабилитации наиболее выраженная положительная динамика также наблюдалась в основной группе: по шкале HADS степень выраженности депрессии и тревожности снизилась на 66,7% и на 53,5%, при этом в группах сравнения 1 и 2 – на 40,1% и 46,5% соответственно. В контрольной группе отмечалась минимальная по сравнению с другими группами убыль психологических расстройств (табл. 5).

При изучении динамики показателей качества жизни пациентов с нейropsychологическими проявлениями постковидного синдрома по данным опросника EQ-5 наиболее значимое повышение показателя качества жизни наблюдалось в основной группе пациентов, у которых показатель после проведения реабилитации составил 86,7 балла, в результате повышения исходного среднего показателя на 53%.

В группе сравнения 1 показатель после проведения реабилитации составил 76,07 балла, в результате повышения исходного среднего показателя на 31%. В группе сравнения 2 показатель после проведения реабилитации составил 78,19 балла, в результате повышения исходного среднего показателя на 34,4%. В контрольной группе показатель после проведения реабилитации составил 76,15 балла, в результате повышения исходного среднего показателя на 29%. Анализ показал, что средний показатель качества жизни основной группы был достоверно выше аналогичных показателей в других исследуемых группах (p<0,05) (рис. 2).

Комплексный анализ эффективности медицинской реабилитации в динамике у пациентов с постковидным синдромом показал, что во всех исследуемых группах наблюдалась положительная динамика в виде купирования основных субъективных клинических симптомов. При этом наиболее выраженная динамика была установлена в основной группе, где осуществлялась комплексная реабилитация с использованием иглорефлексотерапии и ЛФК.

Анализ клиничко-функциональных показателей пациентов в динамике показал, что наиболее высокий прирост показателя ТШХ был зафиксирован в основной группе – на 18%. Наименее выраженный прирост показателя ТШХ при этом отмечался в контрольной группе (9,6%). Также было установлено, что показатели тяжести одышки

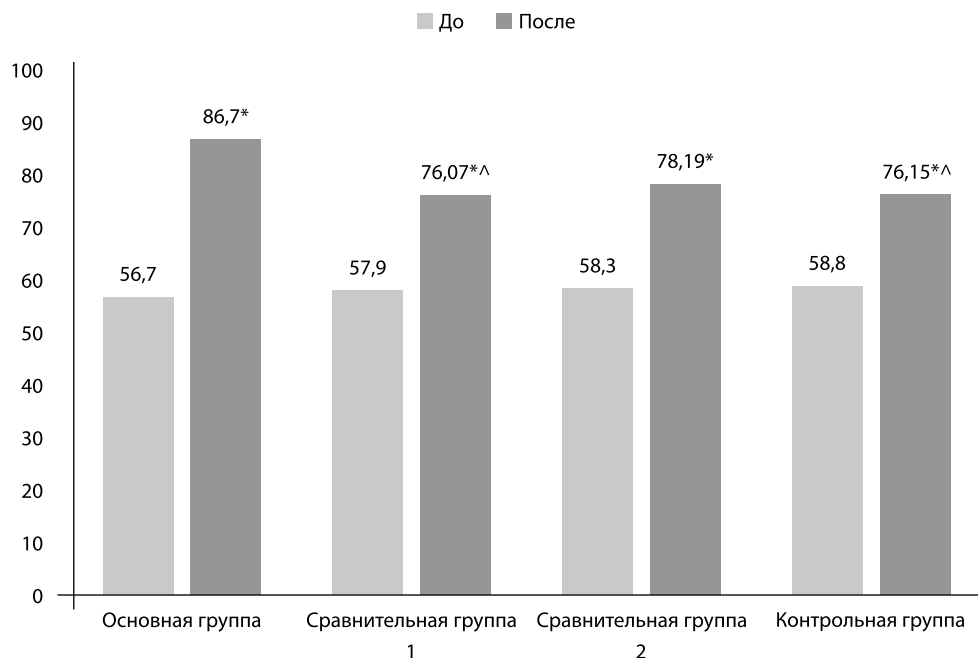


Рис. 2. Динамика показателя качества жизни по опроснику EQ-5 у пациентов с постковидным синдромом

Fig. 2. Dynamics of quality-of-life scores using the EQ-5 questionnaire in patients with Post-COVID Syndrome

Примечания: * различия статистически достоверны в сравнении с исходными показателями при $p < 0,05$; ^ различия статистически достоверны в сравнении с аналогичными показателями основной группы при $p < 0,05$.

Notes: * statistically significant differences compared to baseline values at $p < 0.05$; ^ statistically significant differences compared to similar parameters in the main group at $p < 0.05$.

по шкалам Борга и mMRC и показатель мышечной усталости после проведения медицинской реабилитации были достоверно ниже в основной группе ($p < 0,05$).

Исследование психоэмоционального статуса выявило, что в основной группе пациентов после проведения медицинской реабилитации показатель опросника HADS, отражающий тяжесть депрессии и тревожности, стал соответствовать норме у более половины пациентов. Как следствие, в динамике также было отмечено повышение среднего показателя качества жизни по опроснику EQ-5, среднее значение которого после реабилитации было достоверно выше также в основной группе в сравнении с показателями в других исследуемых группах.

Наиболее высокие результаты ТШХ отмечались в основной группе, составив $582,67 \pm 40,57$ м к концу 6-го месяца наблюдения. В остальных исследуемых группах данный показатель на 6-й месяц наблюдения также превысил отметку в 500 м, но при этом был значительно ниже, чем в основной группе. В основной группе в течение 6-месячного периода наблюдения отмечалось наиболее выраженное снижение доли пациентов с депрессией и тревогой легкой и средней степени тяжести по шкале HADS. При этом в данной группе наблюдался наиболее высокий процент

пациентов с нормальным показателем депрессии и тревоги по шкале HADS на 3-й месяц наблюдения – 30,4%, а также на 6-й месяц наблюдения – 65,2%.

Таким образом, использование новой методики медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом на амбулаторном этапе с применением игло-рефлексотерапии с последовательным использованием ЛФК с элементами йоги и малогрупповой психотерапии способствует минимизации развития поздних осложнений COVID-19.

■ ВЫВОДЫ

1. Постковидный синдром у пациентов в исследуемых группах характеризовался превалированием субъективной симптоматики в виде одышки и боли в груди при физической нагрузке, общей слабости, повышенной раздражительности, нарушения сна, аносмии, агевзии и диспепсическими явлениями, а также объективным снижением толерантности к физической нагрузке.
2. Установлено, что у пациентов в рамках постковидного синдрома имели место депрессия и тревожность легкой и средней степени тяжести, выраженность которых коррелировала с тяжестью клинико-функциональных показателей и степенью снижения качества жизни.
3. Наиболее эффективной оказалась программа реабилитации, включающая процедуры ИРТ и ЛФК, что подтверждается более выраженной динамикой купирования основных клинических симптомов постковидного синдрома со снижением частоты встречаемости симптома в 3–5 раз в сравнении с исходными показателями, что было достоверно выше ($p < 0,05$) в основной группе, чем в группах сравнения и контрольной группе. Также отмечено, что показатель выраженности одышки и мышечной усталости в основной группе после проведения МР был в среднем на 26% ниже, чем в других исследуемых группах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare. *Arch. Med. Res.* 2021;52(6):575–581. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
2. Cui Hanjin, Wang Wenzhu, Wang Yu, Zhang Chunhu, Fan Rong, Tang Tao. Clinical characteristics of traditional Chinese medicine in 181 severe coronavirus pneumonia patients in Wuhan. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2020;05(07):259.
3. Zheng Wenke, Zhang Junhua, Yang Fengwen, Wang Yuguang, Liu Qingquan, Zhang Boli. Comprehensive analysis of diagnosis and treatment programs for prevention and treatment of new coronavirus pneumonia by traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine Journal.* 2020;04. Available at: <http://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2020.04.001-R259-24-6654>
4. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
5. Bian Yaqian; Ma Jing; Ren Yue; Zhang Yanling; Qiao Yanjiang Based on VEGFR and FGFR to explore the effect of traditional Chinese medicine on COVID-19 sequelae pulmonary fibrosis. *China Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2020;03(06). Available at: <http://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200315.401-R259-516>
6. Miao Qing, Cong Xiaodong, Wang Bing, Wang Yuguang, Zhang Zhongde Cognition and thinking of new coronavirus pneumonia in traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine Journal.* 2020;04. Available at: <http://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2020.04.003-259-24-7506>
7. Mai-Lan Liu, Mi Liu, Huan Zhong, Jie Yu, et al. Significance and operation mode of moxibustion intervention for the group under quarantine after close contact with COVID-19. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2020;40:457–61. doi: 10.13703/j.0255-2930.20200224-k0004
8. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med.* 2020;70:124. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.019
9. Pappa S., Ntella V., Giannakas T., et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:901–907. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026.
10. Phillip von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for breathlessness in advanced diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2020;59:327–338.e3. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.09.007.
11. Zhang K., Li Y., Tang Q. Acupuncture for breathlessness in advanced diseases: methodological issues. *J Pain Symptom Manage.* 2020;59:e3–4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.11.020

12. Cheong K.B., Zhang J.P., Huang Y., et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e82474. doi: 10.1371/journal.pone.0082474
13. Zhang Y., Lin L., Li H., et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018;26:415–25. doi: 10.1007/s00520-017-3955-6
14. Lee S.H., Lim S.M. Acupuncture for insomnia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:228. doi: 10.1186/s12906-016-1220-z.
15. Amorim D., Amado J., Brito I., et al. Acupuncture and electroacupuncture for anxiety disorders: a systematic review of the clinical research. *Complement Ther Clin Pract*. 2018;31:31–7. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.01.008.
16. Coyle M.E., Shergis J.L., Huang E.T., Guo X., Di Y.M., Zhang A., Xue C.C. Acupuncture therapies for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized, controlled trials. *Altern Ther Health Med*. 2014;20(6):10–23.
17. Au D.W., Tsang H.W., Ling P.P., et al. Effects of acupressure on anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2015;33:353–9. doi: 10.1136/acupmed-2014-010720
18. Li M., Xing X., Yao L., et al. Acupuncture for treatment of anxiety, an overview of systematic reviews. *Complement Ther Med*. 2019;43:247–52. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.013.
19. Zhu Z.H., Ding Z. Acupuncture and moxibustion treatment of anxiety neurosis and study on characteristics of acupoint selection. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008;28:545–8.
20. Bodrova R., Karimova G., Polunina V. Application of Reflexotherapy Methods in Patients Rehabilitation after New Coronavirus Infection – Covid-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(1):4–12. Available at: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-1-4-12> (in Russian)
21. Alexandrova E., Parshina E., Borodacheva I., Yulin V., Suslov A., Beliakov K., Fomin S. Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome. *Medical Council*. 2022;2:76–84. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84> (in Russian)
22. Grinevich V., Gubonina I., Doshchitsin V., Kotovskaya Yu., Kravchuk Yu., Ped V., Sas E., Syrov A., Tarasov A., Tarzimanova A., Tkacheva O., Trukhan D. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630> (in Russian)
23. Mitkovskaya N., Karpov I., Arutyunov G., Grigorenko Ye., Ruzanov D., Statkevich T., Tarlovskaya E. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(1):784–815.
24. Prozorova G., Tribuntseva L., Yurieva M. New COVID-19 coronavirus infection in patients with chronic non-communicable diseases. International Scientific and Practical Conference "Non-infectious Diseases and Public Health in Russia", September 16–18, 2020. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(5-2):35. Available at: <https://doi.org/10.17116/profmed2020230525> (in Russian)
25. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
26. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J., et al. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*. 2020;51(9):227–231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265



Основина И.П.✉, Чистякова Ю.В., Довгалюк Ю.В.

Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Применение транскраниальной микрополяризации в реабилитации пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания для ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации SLFW-2024-0022, № 124031100012-3).

Подана: 12.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: iosnovina@mail.ru, chud.iv@mail.ru, yuriy.d@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить эффективность применения транскраниальной микрополяризации для коррекции психоэмоциональных нарушений в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы. Дизайн исследования: проспективное исследование. Проведено тестирование 40 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Краткой шкале оценки психического статуса, Шкале восстановления локуса контроля.

Результаты. Результаты по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Краткой шкале оценки психического статуса, Шкале восстановления локуса контроля статистически значительно повышались у пациентов при включении в программы реабилитации воздействия по методике транскраниальной стимуляции постоянным током.

Заключение. Применение транскраниальной микрополяризации у пациентов с инсультом для коррекции психоэмоционального состояния сопровождается возрастанием мотивации пациентов на реабилитацию и лечение и отражается на повышении качества их жизни.

Ключевые слова: транскраниальная микрополяризация, ишемический инсульт, психоэмоциональные нарушения, реабилитационные шкалы

Osnovina I., Chistyakova Yu., Dovgalyuk Yu.
Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

The Use of Transcranial Micropolarization in the Rehabilitation of Patients with Acute Cerebrovascular Accident

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Funding. The study was performed within the framework of the state assignment for FGBOU VO Ivanovo State Medical University "Remote cardiac monitoring in medical rehabilitation" (SLFW-2024-0022), state registration number in EGISU NIOCTR 124031100012-3.

Submitted: 12.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: iosnovina@mail.ru, chud.iv@mail.ru, yuriy.d@mail.ru

Abstract

Purpose. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of transcranial micropolarization for the correction of psychoemotional disorders in the early recovery period in patients who have suffered an ischemic stroke.

Materials and methods. Study design: a prospective study. 40 patients in the early recovery period of ischemic stroke were tested on the Hospital Scale of Anxiety and Depression, a short scale for assessing mental status, and a Scale for restoring locus control.

Results. The results on the Hospital Scale of Anxiety and Depression, a Short scale for assessing mental status, and a Scale for restoring locus control were statistically significantly increased in patients when they were exposed to the inclusion of direct current transcranial stimulation in rehabilitation programs.

Conclusion. The use of transcranial micropolarization in stroke patients to correct their psycho-emotional state is accompanied by an increase in patients' motivation for rehabilitation and treatment and is reflected in improving their quality of life.

Keywords: transcranial direct current stimulation, ischemic stroke, psychoemotional disorders, rehabilitation scales

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценке ВОЗ и статистике по Российской Федерации, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) уже многие десятилетия удерживают первенство среди причин заболеваемости и смертности населения. Несмотря на усилия, предпринимаемые государственными программами, внедрение новых подходов и технологий, это заболевание остается одной из ведущих проблем здравоохранения [1, с. 1]. Значение данного факта не исчерпывается только медицинским аспектом. По мнению экономистов, развивающийся в течение первого года после инсульта экономический ущерб может достигать 499,4 млрд руб., что сопоставимо с 0,3% годового ВВП страны [2, с. 11].

Патогенез инсульта связан с развитием локального церебрального повреждения, развитием очагового неврологического дефицита, который является структурной причиной формирующихся функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности, делая человека не только нетрудоспособным, но и зависимым в быту от помощи окружающих. Уже несколько десятилетий при ведении пациентов с инсультом действует правило: успешная работа по медицинской реабилитации должна начинаться в максимально ранние сроки и включать в себя такие принципы, как мультидисциплинарность, биопсихосоциальный подход, преемственность.

Большинство работ по реабилитации пациентов в остром периоде сосудистой катастрофы освещают вопросы решения двигательных и речевых проблем. Однако инсульт нередко приводит к нарушениям со стороны психических функций, которые диагностируются у 11–75% пациентов с ОНМК. Коморбидность цереброваскулярных заболеваний утяжеляет клиническую картину. Часто эти нарушения находятся «в тени» основного двигательного, постурального или речевого дефекта, но существенно влияют на качество жизни пациентов и реабилитационный процесс. К сожалению, в стандартных программах реабилитации не уделяется должного внимания постинсультной депрессии: только у 10% пациентов это состояние диагностируется и корректируется [3, с. 1]. При отсутствии своевременной помощи данное нарушение может существенно снизить эффект применяемых программ из-за игнорирования принципа персонификации процесса реабилитации, а также повлиять на общий процесс восстановления качества жизни.

При разработке пациент-ориентированного плана медицинской реабилитации специалисты-реабилитологи как используют традиционные, хорошо себя зарекомендовавшие, методически обоснованные вмешательства (интервенции), так и пытаются усовершенствовать, обосновать применение сравнительно новых методик. К таким методам можно отнести транскраниальную микрополяризацию (ТКМП). Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТКМП, tDCS) рассматривается современной научной литературой как метод нейромодуляции, при котором применяется постоянный слабый (менее 1 мА) ток, подаваемый через электроды, расположенные на голове, в зоне проекции корковых представительства. Физиологическим обоснованием применения данной методики при ОНМК является тот факт, что чисто физический процесс поляризации под действием слабого анодного тока (неравномерность распределения ионов натрия и калия на биомембранах) вызывает повышение нейрональной активности в тканях мозга, запуская цепочку закономерных физиологических реакций, приводящих в конечном счете к восстановлению важнейших морфофункциональных характеристик нейронов и системных функций, что сопровождается развитием регистрируемого клинического эффекта [4, с. 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения транскраниальной микрополяризации в коррекции психоэмоциональных нарушений в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе сосудистого центра для больных ОНМК Ивановской областной клинической больницы проведено проспективное исследование. Обследовано 40 пациентов,

в том числе 14 женщин (35,0%) и 26 мужчин (65,0%), в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, на 4–7-й день сосудистой катастрофы. Возраст пациентов составил 43–72 года. Критерии включения в исследование: ранний восстановительный период ишемического инсульта с различными видами нарушений функционирования (двигательные, речевые и др.), наличие изменений при скрининговой оценке по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) не менее 5 баллов (хотя бы по одной субшкале).

Критерии исключения из исследования:

- церебральное поражение несосудистой этиологии;
- геморрагический характер инсульта;
- повторный инсульт;
- инфекционные и неопластические процессы;
- воспалительные изменения кожи в зоне установки электродов;
- индивидуальная непереносимость тока;
- наличие инородных тел в черепе;
- деменция, выраженные когнитивные изменения;
- декомпенсация со стороны других органов и систем;
- отсутствие согласия пациента на проведение процедуры.

Всем пациентам проводились лечебные и реабилитационные мероприятия в соответствии с действующими порядками и стандартами оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Пациенты осматривались специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды: неврологом, врачом физической и реабилитационной медицины (ФРМ), врачом ЛФК, логопедом, психотерапевтом, психологом. В зависимости от преобладающих нарушений функционирования формулировалась индивидуальная программа медицинской реабилитации. После скринингового тестирования, оценки психоэмоционального статуса проводилось интервьюирование пациентов на предмет выявления критериев исключения. В ходе беседы врача ФРМ, психолога пациентам давалась информация о задачах и целях проводимого воздействия, учитывалось согласие на процедуру. Случайным образом были сформированы 2 группы. В 1-й группе (n=20) дополнительно к методам медикаментозной терапии и реабилитационным вмешательствам использовалась ТКМП (анод) на переднефронтальные зоны (Fp1, Fp2, prefrontal по системе 10–20), катод (–) на область pr. mastoideus; во 2-й группе (n=20) – плацебо-стимуляция (sham-режим) на те же зоны.

ТКМП проводили с помощью аппарата «Нейростим» (ООО «Нейрософт», Россия) по 4-электродной парной методике (2 анода, 2 катода). Сила тока – 200–400 мкА, 10 процедур по 20 мин. При режиме плацебо-стимуляции (sham-режим) пациенту осуществлялось наложение электродов (аноды) на переднефронтальные зоны, постоянный ток включался на 30 секунд в стартовый и финишный периоды, создавая иллюзию проведения процедуры; в основное время процедуры аппарат постоянный ток не генерировал.

Всем пациентам перед началом курса и после его завершения проводилось клинико-функциональное обследование для оценки общего реабилитационного статуса, а также психоэмоционального состояния: степени тревоги и депрессии (HADS), мотивации больных (Шкала восстановления локуса контроля), а также проводился анализ результатов Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием оценки распределения количественных признаков по критерию Шапиро – Уилка, а также для установления статистической значимости различий между показателями в группах изучения использовали непараметрические методы с расчетом критерия Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия между группами по степени выраженности психоэмоциональных нарушений, мотивации в начале исследования носили статистически незначимый характер по критерию Манна – Уитни, как следует из табл. 1, результаты которой указывают на сопоставимость групп изучения ($p > 0,05$). Практически все пациенты исследуемых групп, по данным стартовой оценки шкалы HADS, имели высокую выраженность анализируемых признаков (тревоги и депрессии), что характеризовалось преобладанием пониженного фона настроения, обостренным и болезненным восприятием окружающих событий, повышенным уровнем тревожности, внутреннего беспокойства, напряженности, неуверенности в восстановлении.

При проведении микрополяризации не было зафиксировано случаев отказа от процедуры, ухудшения самочувствия, прекращения воздействия по желанию пациента. У пациентов исследуемых групп значения показателей функциональных шкал при повторном исследовании демонстрировали позитивные изменения разной степени выраженности. Так, показатели Шкалы восстановления локуса контроля, отражающие мотивацию пациентов к активному участию в процессе реабилитации, у пациентов 1-й группы возросли ($p < 0,05$), а во 2-й – имели только тенденцию к увеличению.

Уровни тревоги и депрессии по Шкале HADS в ходе участия в реабилитационных мероприятиях достоверно значимо снижались в 1-й группе исследования ($p < 0,05$), демонстрируя возрастание уверенности пациента в реализации реабилитационного потенциала при достижении поставленных целей восстановления. Также было отмечено, что между показателями депрессии по Шкале HADS в 1-й и 2-й группах

Таблица 1
Распределение пациентов с инсультом по результатам оценки психоэмоционального статуса
Table 1
Distribution of patients with stroke according to the results of assessment of psycho-emotional status

Шкала оценки	Вид нарушений	Группы пациентов	
		Группа 1 (ТКМП) (n=20)	Группа 2 (плацебо-стимуляция) (n=20)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Субшкала «тревоги»	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [8,00; 11,50]
	Субшкала «депрессии»	9,50 [8,50; 10,50]	9,00 [8,00; 10,00]
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	Общий балл	25,00 [23,50; 27,00]	25,00 [22,00; 27,60]
	Субшкала «внимание»	4,50 [4,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,50]
	Субшкала «называние»	2,50 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,50]
Шкала восстановления локуса контроля Роттера	Мотивация	26,00 [25,00; 26,50]	25,00 [24,00; 26,00]

Таблица 2
Динамика показателей шкал, характеризующих психоэмоциональные нарушения, в процессе реабилитации
Table 2
Dynamics of scale indicators characterizing psycho-emotional disorders during the rehabilitation process

Шкалы	Вид нарушений		Группы пациентов	
			Группа 1 (ТКМП) (n=20)	Группа 2 (плацебо-стимуляция) (n=20)
HADS	Субшкала «тревоги»	При поступлении	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [8,00; 11,50]
		При выписке	6,00 [5,00; 9,00]*	9,00 [8,00; 10,00]
	Субшкала «депрессии»	При поступлении	8,50 [7,50; 9,50]	9,00 [8,00; 10,00]
		При выписке	7,00 [6,00; 9,00]*	8,00 [7,50; 9,50]
MMSE	Общий балл	При поступлении	26,00 [24,50; 28,00]	26,00 [23,00; 27,50]
		При выписке	28,00 [26,50; 28,50]*	27,00 [24,50; 28,00]
	Субшкала «внимание»	При поступлении	4,50 [4,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,50]
		При выписке	5,50 [4,00; 6,00]*	5,00 [4,50; 5,00]
	Субшкала «называние»	При поступлении	2,50 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,50]
		При выписке	3,00 [3,00; 3,00]	2,50 [2,00; 3,00]
Локус контроля		При поступлении	26,00 [25,00; 26,50]	25,00 [24,00; 26,00]
		При выписке	28,00 [25,00; 28,50]*	26,00 [24,00; 27,00]

Примечание: * различия в группе при поступлении и выписке и между группами сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * differences between admission and discharge groups and between comparison groups are statistically significant ($p < 0.05$).

исследования после реабилитации имелись статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни (табл. 2).

У пациентов во всех группах наблюдения также отмечалось улучшение когнитивных показателей по краткой шкале психического статуса (MMSE), однако по субшкале «внимание» наблюдалось более значимое повышение показателя у пациентов 1-й группы. Отмечены более выраженные изменения в группе пациентов, где процедуры микрополяризации сочетались с психокоррекционными занятиями в промежутке не более 2 часов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) – эффективный метод, позволяющий направленно изменять функциональное состояние различных звеньев ЦНС. Он сочетает в себе простоту и неинвазивность традиционной физиотерапии с высокой избирательностью воздействия. Направленность воздействия достигается за счет использования электродов малой площади (100–600 мм²), расположенных над соответствующими корковыми проекциями головного мозга. Физиологичность и безопасность воздействия обеспечиваются экспериментально подобранными оптимальными параметрами плотности тока. Метод изучается в разных странах уже более 50 лет, появились данные по применению методики ТКМП при различных заболеваниях и синдромах, что дало возможность исследователям перейти от стадии единичных клинических исследований к метаанализам, посвященным tDCS.

Клинико-физиологические эффекты, возникающие в тканях мозга под воздействием микротоковой терапии, делают ее применение привлекательным для использования в общеклинической и неврологической практике, так как действие токов малой величины (до 10 мкА) на мозг принципиально отличается от действия более сильных токов, которые приводят к угнетению биоэлектрической активности и функций мозговых структур. Электрический ток малой силы, проходя через скальп, кости черепа, оболочки мозга, воздействует на глиальные структуры, изменяя мембранные потенциалы покоящихся (частично поврежденных) нейронов, увеличивая вероятность деполяризации или гиперполяризации без индукции потенциалов действия эффектом [5]. Кроме того, ТКМП влияет на нейропластичность нейронов не только в зоне ишемической полутени, но и в зоне, противоположной очагу поражения. Поэтому ТКМП большинством исследователей рассматривается как потенциальный способ для коррекции нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт [6]. Причем вероятность реституции наиболее высока именно в раннем восстановительном периоде.

При выборе зон стимуляции мы ориентировались как на данные о топической корковой локализации стимулируемых зон и параметров тока в международных клинических рекомендациях, предложенных нейрофизиологами для таких нарушений как «депрессия», «аддитивные состояния» [7, с. 90], так и на рекомендации отечественных авторов [8, с. 30].

В настоящее время в практической деятельности для микрополяризации при инсульте используются следующие схемы наложения электродов:

1. Анодная униполярная стимуляция: анод (+) размещают над пораженной областью мозга (по данным КТ, МРТ), а референтный электрод-катод (–) – над контралатеральной орбитой.
2. Катодная стимуляция: катод (–) размещают над неповрежденной областью мозга, а референтный электрод – над контралатеральной орбитой, что приводит к подпороговой поляризации и подавлению избыточной нейронной активности. Катодическая нейромодуляция крайне редко используется в практике из-за низкой эффективности.
3. Двойная анодная стимуляция симметричных областей пораженного и непораженного полушария мозга.

В метаанализе, представленном в 2021 г., авторы попытались систематизировать данные многочисленных исследований и представить рекомендации для выбора схемы и параметра ТКМП на практике [9]. Предложенные методики требуют дальнейшего изучения и физиологического обоснования для корректного определения наиболее эффективных схем наложения электродов при различных заболеваниях и состояниях.

По мнению исследователей, при проведении анодной ТКМП с акцентом на доминантном полушарии активируется префронтальная кора, участвующая в формировании высших когнитивных функций, в том числе в формировании рабочей памяти, развитии внимания, поведенческих реакций. Влияние ТКМП на эмоциональную сферу может быть связано также с опосредованным воздействием на лимбическую систему.

В нашем исследовании, использовавшем вышеназванный подход, было отмечено снижение уровней тревоги и депрессии при наложении электродов на симметричные

зоны переднебоковой зоны полушарий мозга. У пациентов в ходе проведения курса процедур отмечалось повышение мотивации на реабилитацию, что является важным предиктором личного активного участия и заинтересованности пациента в непосредственном проведении и результатах восстановительных мероприятий.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод транскраниальной микрополяризации может быть применен в качестве реабилитационной интервенции при формировании индивидуального плана восстановления для повышения эффективности комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. Он достаточно эффективен для решения ряда задач по улучшению функционирования, относительно безопасен, позволяет снизить медикаментозную нагрузку. Вместе с тем коррекция психоэмоционального статуса пациента способствует стабилизации общего состояния, отношения пациента к себе, болезни, уровню своего здоровья, лечебным и восстановительным мероприятиям.

Позитивный эмоциональный настрой позволяет достигнуть во взаимоотношениях мультидисциплинарной команды и пациента позиций сотрудничества, принятия им личной ответственности за выполнение реабилитационных мероприятий, повысить уровень мотивации в восстановлении своего здоровья и повышении качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):1–26. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Ignatyeva V., Voznyuk I., Shamalov N., Reznik A., Vinitskiy A., Derkach E. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8–2):5–15. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825> (in Russian)
3. Putilina M. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(6):86–92. (in Russian)
4. Gorelik A., Naryshkin A., Skoromet T., Safonova N., Akhmerova L. Possibilities of transcranial micropolarization in the treatment of brain strokes. *The journal of neuroscience of B.M. Mankovskyi.* 2020;8(1–2):8–15. (in Russian)
5. Elsner B., Kugler J., Pohl M., Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;11:CD009645. doi: 10.1002/14651858.CD009645.pub4
6. Pelletier S.J., Cicchetti F. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: Evidence from in vitro and in vivo models. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;18(2):47. doi: 10.1093/ijnp/pyu047
7. Lefaucheur J.P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology.* 2017;128(1):56–92.
8. Shelyakin A., Preobrazhenskaya I., Tyul'kin O. Micropolarization of the brain: a noninvasive method for correction of morphological and functional disturbances in acute focal brain lesions and their consequences. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2006;106(10):27–37. (in Russian)
9. Fregni F., El-Hagrassy M.M., Pacheco-Barrios K. et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021;24(4):256–313. doi: 10.1093/ijnp/pyaa051



Можейко Л.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинические критерии приемлемости реабилитационной терапии после медикаментозного аборта

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 11.07.2024

Принята: 19.08.2024

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

Резюме

Сложная демографическая ситуация, сопровождающая отрицательный прирост населения, ухудшающиеся с каждым годом показатели женского здоровья уменьшают репродуктивный потенциал белорусской нации.

В связи с этим крайне важна информация о наиболее щадящих методах прерывания беременности по медицинским показаниям и при нежелательной беременности. Общеизвестно, что хирургические методы часто приводят к осложнениям и ухудшению здоровья молодых женщин. Именно по этой причине ведется активная научно-практическая работа, направленная на расширение показаний для медикаментозного аборта как наиболее щадящего метода сохранения репродуктивного здоровья и фертильности в дальнейшем.

Ключевые слова: молодые женщины, прерывание беременности, репродуктивное здоровье

Mozheiko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Medical Termination of Pregnancy and Clinical Criteria for the Acceptability of Rehabilitation Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 11.07.2024

Accepted: 19.08.2024

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

Abstract

The difficult demographic situation that accompanies negative population growth and women's health indicators worsening every year reduce the reproductive potential of the Belarusian nation.

In this regard, information about the most gentle methods of abortion for medical reasons and in case of unwanted pregnancy is extremely important. It is well known that surgical methods often lead to complications and deterioration in the health of young women. It is for this reason that active scientific and practical work is being carried out aimed at expanding the indications for medical abortion, as the most gentle method of preserving reproductive health and fertility in the future.

Keywords: young women, abortion, reproductive health

■ ВВЕДЕНИЕ

Искусственное прерывание беременности в молодом возрасте оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье и фертильность в будущем, в связи с чем важно определить наиболее щадящий метод прерывания нежелательной беременности [1]. Раннее начало половой жизни, неосведомленность в вопросах контрацепции, ее недоступность по финансовым соображениям часто являются причиной аборт. К искусственному аборту нередко прибегают девушки, еще не выполнившие детородную функцию. Согласно сведениям предабортного консультирования, не останавливает их даже тот факт, что каждая четвертая, прервавшая первую беременность хирургическим путем, становится бесплодной [2].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республике Беларусь в 2011 году внедрен альтернативный метод прерывания беременности – медикаментозный, что положительно влияет на сохранение здоровья женского населения.

Из 210 млн беременностей, наступающих в мире ежегодно, 46 млн (22%) заканчиваются медицинским аборт [3]. В нашей стране проблема абортов особенно актуальна, поскольку Беларусь занимает пятое место в мире по числу абортов – 16 696 в 2022 году. На фоне низкой рождаемости из 10 беременностей каждая 5-я завершается аборт, причем каждая 3-я беременность завершается аборт в возрасте моложе 19 лет.

Показания. Основные показания для медикаментозного прерывания беременности:

- желание пациентки прервать незапланированную беременность сроком до 9 недель (до 63 дней от первого дня последней менструации);
- наличие медицинских показаний к прерыванию беременности (включая замершую беременность в сроке до 63 дней);
- медикаментозный аборт также может быть использован, если срок беременности не превышает допустимый, а состояние здоровья женщины позволяет использовать лекарственные средства для медикаментозного прерывания беременности с учетом их противопоказаний [4].

Противопоказания. Выделяют абсолютные и относительные противопоказания к проведению медикаментозного аборта.

К абсолютным противопоказаниям относятся: аллергические реакции на лекарственные средства для прерывания беременности, внематочная беременность, миома матки, нарушение свертывающей системы крови, почечная, надпочечниковая

и печеночная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации, длительная кортикостероидная терапия, терапия антикоагулянтами.

Относительные противопоказания: наличие рубца на матке после кесарева сечения, беременность при использовании внутриматочной контрацепции, бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение [1].

Выделяют несколько этапов проведения медикаментозного аборта.

Первый этап: пациентка обращается к врачу – акушеру-гинекологу, который проводит осмотр и назначает необходимые инструментальные исследования, в частности УЗИ, с целью подтверждения маточной беременности и установления срока беременности, а также анализы в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи беременной. После принятия решения о прерывании беременности и проведения предабортного консультирования назначаются лекарственные средства для прерывания беременности, в том числе комбинированное лекарственное средство Медабон. Вначале рекомендуется прием лекарственного средства мифепристон, после чего женщина находится под наблюдением врача в течение 2 часов и более.

Второй этап проводится через 36–48 часов после первого. Пациентке назначается лекарственное средство мизопропростол. В течение суток обычно беременность прерывается.

Третий этап: спустя 1–2 недели после первичного обращения к врачу – акушеру-гинекологу проводится гинекологический осмотр и УЗИ для оценки эффективности двух предыдущих этапов [1].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения медикаментозного прерывания беременности в сроке 12 недель и более необходима госпитализация в гинекологический стационар, где подбирается наиболее приемлемая схема назначения лекарственных средств индивидуально для каждой женщины, с учетом срока беременности и состояния ее соматического и репродуктивного здоровья.

Клинические проявления медикаментозного аборта: наличие тянущих, не сильно выраженных болей внизу живота, которые напоминают боли при месячных; кровянистые выделения из половых путей, которые по объему соответствуют или несколько превосходят менструальную кровопотерю; кровянистые выделения из половых путей в послеабортный период. При изгнании плодного яйца часто наблюдаются боли внизу живота схваткообразного характера, кровянистые выделения усиливаются [5].

Осложнения. Важно своевременно предупреждать возможные осложнения и нежелательные последствия медикаментозного прерывания беременности. При повышении температуры тела, появлении интенсивных болей внизу живота или их усилении, при наличии обильных кровянистых выделений из половых путей в течение трех и более дней после медикаментозного аборта пациентка незамедлительно должна обратиться к врачу женской консультации. В ходе проведения медикаментозного прерывания беременности может произойти неполный аборт, что потребует проведения выскабливания полости матки или вакуум-аспирации. Кроме того, возможны инфекционные осложнения, что потребует назначения медикаментозной коррекции (аэртал 100 мг 2 раза в день, дазолик 0,5 мг 2 раза в день в течение 5 дней) [1].

У некоторых женщин возникают побочные эффекты, связанные с приемом прогестагенов: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь [6].

Для профилактики осложнений в ходе проведения медикаментозного аборта и после него необходимо выполнять ряд условий:

- измерение температуры тела ежедневно в течение 2 недель;
- отказ от физических нагрузок;
- исключение интимных контактов на протяжении 3 недель;
- для нормального сокращения матки следует контролировать своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника;
- исключение переохлаждения и перегревания организма;
- соблюдение правил личной гигиены: ежедневная смена нижнего белья, частая замена прокладок, ежедневно гигиенический душ и др.;
- нежелательно принимать ванну, посещать солярий, бассейн и сауну в течение 3 недель после аборта.

Женщину необходимо проинформировать о том, что после медикаментозного аборта беременность может наступить в следующем цикле, поэтому сразу после прерывания беременности рекомендуется подобрать эффективный метод контрацепции, который назначается незамедлительно после завершения медикаментозного аборта. После искусственного или спонтанного прерывания беременности овуляция происходит через 8–10 дней, поэтому важно контрацепцию начинать сразу после прерывания беременности. При этом важная роль отводится желанию женщины в выборе безопасных и доступных современных средств контрацепции с учетом клинических критериев приемлемости (ККП), которые в 2022 году предложены экспертами Всемирной организации здравоохранения [5].

Категории ККП для использования средств контрацепции:

- категория 1 – состояния, при которых нет ограничений для использования метода контрацепции;
- категория 2 – состояния, при которых преимущества от использования метода превышают теоретические или доказанные риски;
- категория 3 – состояния, при которых теоретические или доказанные риски обычно превышают преимущества от использования метода;
- категория 4 – состояния, при которых существует недопустимый риск для здоровья, связанный с использованием метода контрацепции.

КГК включают в себя комбинированные оральные контрацептивы (КОК), контрацептивные пластыри (П), комбинированное вагинальное кольцо и комбинированные инъекционные контрацептивы (КИК).

Гестагены включают в себя чисто прогестиновые таблетки (ЧПТ), импланты с содержанием левоноргестрела (LNG) или этоноргестрела (ETG), депонированные инъекции медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), инъекции нонэтистерона энантата (NET-EN), а также ВМС, высвобождающие левоноргестрел (LNG-IUD).

Симптоматические методы контрацепции включают календарный метод, цервикальный метод, метод двух дней, симптотермальный метод, которые основываются на оценке цервикальной слизи, измерении базальной температуры тела.

Календарные методы включают метод календарного ритма (воздержание от незащищенного полового контакта с первого до последнего предполагаемого

фертильного дня, расчеты выполняются на основании записей нескольких менструальных циклов) и метод стандартных дней (воздержание от незащищенного полового контакта на 8–19-й дни менструального цикла, если менструальный цикл продолжается 26–32 дня).

Пациентку также необходимо информировать о том, что естественные методы планирования беременности (календарный метод и метод, который основан на регуляции фертильности) не обладают достаточной надежностью, поэтому в качестве выбора метода контрацепции необходимо отдать предпочтение комбинированным оральным контрацептивам [5].

После хирургического или медикаментозного прерывания беременности в первом или во втором триместре, а также после аборта, осложненного инфекцией, принимая во внимание клинические критерии приемлемости, можно рекомендовать принимать незамедлительно следующие средства контрацепции: категория ККП 1 – без ограничений: комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), чисто прогестиновые контрацептивы (ЧПК), а также барьерные средства контрацепции (презервативы, спермициды). При этом влагищную диафрагму и влагищный колпачок не следует рекомендовать для использования до 6 недель после прерывания беременности во втором триместре.

Использование внутриматочных средств (ВМС) можно начинать сразу же после хирургического или медикаментозного прерывания беременности в первом триместре. Категория ККП 1 – без ограничений, а также категория ККП 2 – преимущества в основном превышают риски, рекомендуются после прерывания беременности во втором триместре. После аборта, осложненного инфекцией, категория ККП 3 и 4 – не следует начинать немедленно, так как введение ВМС в таких ситуациях может значительно усугубить состояние пациента. В таких ситуациях рекомендуется проведение антибактериальной терапии в сочетании с иммуномодулирующей (интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ ежедневно 10 дней). Доказано, что включение в лечение рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витамины С и Е) усиливает иммуномодулирующее действие и активность иммунного ответа организма на патогены [10, 11].

Биологические методы контрацепции после прерывания беременности также следует применять с осторожностью, после проведения специального консультирования для правильного использования метода в подобных обстоятельствах, а использование календарного метода неэффективно, лучше предложить альтернативные методы контрацепции.

Учитывая тот факт, что прерывание беременности по желанию женщины нередко сопровождается стрессовым состоянием с возбуждением гипоталамо-гипофизарной системы и повышенной выработкой стероидных гормонов – глюкокортикоидов и эстрогенов, возникает необходимость в снижении возбудимости гипоталамуса, что позволит предупредить развитие неблагоприятных изменений в яичниках и эндометрии. В таких случаях рекомендовано использование эстроген-гестагенных оральных контрацептивов, которые будут способствовать адекватной реабилитации функции гипоталамо-гипофизарной системы и восстановлению репродуктивной функции в послеабортном периоде. Это особенно важно для молодых женщин, поскольку прерывание первой беременности, наступившей при недостаточно сформированной репродуктивной системе, нередко приводит к бесплодию. Особое место в действии

КОК отводится гестагенному компоненту. Для постабортной реабилитации наиболее приемлем дезогестрел, который является прогестагеном третьего поколения. Дезогестрел обладает высокой прогестагенной активностью при пероральном введении и высокой селективностью [7].

Также следует учитывать, что после проведения хирургического аборта доза этинилэстрадиола должна быть не менее 30 мкг для достижения наилучшего терапевтического эффекта. Таким требованиям соответствует комбинированный оральный контрацептив Регулон, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Лекарственное средство Регулон является монофазным препаратом, обладающим свойством регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, снижая гонадотропную активность, обеспечивая 100% контрацепцию, поскольку способность к зачатию может восстановиться уже через 11–14 дней после проведенного аборта. Немаловажной особенностью Регулона является противовоспалительное действие и способность содействовать регенерации эндометрия.

Регулон (30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) рекомендуется к применению с пятого дня от момента инструментального прерывания беременности или совершившегося медикаментозного аборта. Это предупреждает осложнения после медицинского аборта, связанные с гормональными нарушениями и воспалительной реакцией. В дальнейшем, через месяц, можно продолжить прием КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, для предупреждения нежелательной беременности и реабилитационной функции репродуктивной системы.

Таким образом, использование гормональных контрацептивов после медицинского аборта преследует несколько целей: предупреждение развития постабортных осложнений, предупреждение возникновения повторной нежелательной беременности и регуляцию менструальной функции на фоне послеабортного стресса. Кроме того, современные низкодозированные комбинированные контрацептивы (КОК), содержащие прогестагены третьего поколения, оказывают лечебное и профилактическое действие при различных гинекологических заболеваниях.

Доказано, что использование комбинированного орального контрацептива Регулон оказывает положительный эффект при дисменорее и предменструальном синдроме, способствует увеличению продукции белков, связывающих половые стероиды, в частности тестостерона, в результате чего наблюдается выраженный антиандрогенный эффект. Поэтому он особенно рекомендуется женщинам с андрогензависимыми изменениями кожи (акне, себорея, гипертрихоз). Регулон хорошо переносится, не вызывает побочных реакций, эффективно регулирует менструальную функцию, надежно предупреждает наступление нежелательной беременности [8].

■ ВЫВОДЫ

Медикаментозный метод прерывания беременности обладает множеством преимуществ:

- является более щадящим для молодых женщин;
- психологически переносится намного легче, чем любой хирургический метод;
- нивелирует риски, связанные с анестезией;
- исключает повреждение цервикального канала, эндометрия и маточных сосудов;
- предохраняет от инфицирования гемотрансмиссивными заболеваниями (ВИЧ, гепатиты) [9];

- после медикаментозного аборта юным женщинам рекомендуется назначать КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании со 150 мкг дезогестрела.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogomolova K., Petrov U., Palieva N. Medical abortion as an alternative to instrumental abortion. *Chief Physician of the South of Russia*. 2022; 1:47–50. (in Russian)
2. Yanbaev D., Mullagalieva L. Medical abortion is an effective way to preserve reproductive health. *Bashkir State Medical University of Roszdrav, Ufa*. 2009;1:49–51. (in Russian)
3. Bearak J., Popinchalk A., Ganatra B., Moller A-B., Tunçalp Ö., Beavin C. et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2021;8(9):1152–1161.
4. *Medical termination of pregnancy. Clinical recommendations (treatment protocol)*. M., 2015; 30 p. (in Russian)
5. *Guidelines for abortion care*. World Health Organization. 2022; 80 p. (in Russian)
6. Petrov U., Baykulova T. Modern ideas about the problem of artificial termination of pregnancy (literature review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;8 (part 5):727–731. (in Russian)
7. Prilepskaya V., Abakarova P., Mezhevitinova E., Dovletkhanova E., Nazarova N. Modern principles of counseling in contraception. Hormonal contraception. *Algorithms for diagnosis and treatment*. 2021. Appendix № 3. (in Russian)
8. Mozheiko L., Runets U. Contraception after childbirth in women of early reproductive age. *Med. magazine*. 2021;1:84–88. (in Russian)
9. Mozheiko L. *Formation of the reproductive system in teenage girls and correction of its disorders: Monograph*. Mn.: BSMU, 2002. 231 p. (in Russian)
10. Levina A., Babachenko I., Skripchenko N. Etiological structure in frequently ill children depending on age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62:72–77. (in Russian)
11. Bocharova I., Malinovskaya V., Aksenov A. The use of Viferon in the complex treatment of urogenital infections in newborns. *Effective pharmacotherapy, obstetrics and gynecology*. 2009;6:28–32. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.015>



Новикова И.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Пути комплексной иммунореабилитации пациентов с синдромом поствирусной астении

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: ir-nov@yandex.by

Резюме

В развитии синдрома поствирусной астении ведущая роль принадлежит нарушению адекватного взаимодействия между иммунной, нервной и эндокринной системами, в результате чего происходит срыв адаптационных процессов. В этот период особо важное значение приобретает профилактика новых эпизодов респираторных инфекций, которые приводят к дальнейшей астенизации организма и накоплению иммунных расстройств. Инозин пранобекс (Гроприносин) показан в комплексной терапии поствирусной астении как средство, сочетающее в себе иммуномодулирующие свойства и нейропротекторные эффекты, а также обладающее высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: синдром поствирусной астении, комплексная программа коррекции, инозин пранобекс

Novikova I.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Ways of Comprehensive Immunorehabilitation of Patients with Post-Viral Asthenia Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: ir-nov@yandex.by

Abstract

In the development of post-viral asthenia syndrome, the leading role belongs to the disruption of adequate interaction between the immune, nervous and endocrine systems, resulting in a breakdown of adaptation processes. During this period, the prevention of new episodes of respiratory infections, which lead to further asthenia of the body and the accumulation of immune disorders, becomes especially important. Inosine pranobex (Groprinosin) is indicated in the complex therapy of post-viral asthenia as a drug that

combines immunomodulatory properties and neuroprotective effects and has a high safety profile.

Keywords: post-viral asthenia syndrome, comprehensive correction program, inosine pranobex

Известно, что иммунная система в тесном взаимодействии с нервной и эндокринной системами осуществляет поддержание гомеостаза в организме человека. При нарушении их слаженного функционирования происходит срыв адаптационных процессов, формируются неблагоприятные для организма условия существования, что может привести к развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

Под термином «вторичный иммунодефицит» (ВИД) понимают нарушения иммунитета, развивающиеся в позднем постнатальном периоде и не являющиеся результатом какого-либо генетического дефекта. Для удобства клинического использования и лучшего понимания сути развивающихся процессов принято разделять ВИД на приобретенные и индуцированные. Приобретенные иммунодефициты возникают в связи с поражениями иммунокомпетентных клеток инфекционной (например, ВИЧ) или неинфекционной (лимфопролиферативные заболевания) природы. Индуцированные иммунодефициты являются следствием воздействия неблагоприятных для организма факторов, которые ухудшают условия функционирования иммунной системы. Наиболее важные из них: хронические стрессы, загрязнение внешней среды; широкое, длительное и часто бесконтрольное применение лекарственных средств, способных вызывать дисрегуляцию иммунной системы (противовоспалительные препараты, гормоны, антибактериальные средства и др.). Немаловажное значение имеют нарушения питания: избыток углеводов и жиров в рационе, белковая и витаминно-минеральная недостаточность, которые приводят к формированию метаболических нарушений, развитию воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, изменению состояния кишечной микробиоты и, соответственно, оказывают влияние на параметры локального и системного иммунитета. Совокупное действие неблагоприятных факторов снижает адаптационные возможности иммунной системы и приводит к нарушению ее реакций на инфекционные агенты различной природы. Отсутствие полноценного иммунного ответа на внедрение антигена создает условия для хронизации инфекции, а хроническая инфекция, как известно, потенцирует развитие вторичного иммунодефицитного состояния. Возникает замкнутый круг: хроническая инфекция индуцирует развитие ВИД, а наличие иммунологической недостаточности, вызванное различными внешними воздействиями, создает предпосылки для хронизации инфекционно-воспалительного процесса.

Одним из клинически важных проявлений дисрегуляции ИС и нарушений ее взаимодействия с нервной и иммунной системами является формирование постинфекционного синдрома. Чаще его называют «синдром поствирусной астении», так как продемонстрирована ведущая роль вирусов в качестве триггерных факторов (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус человека 6, 7, 8, человеческий парвовирус В19, энтеровирусы, лентивирусы). Поствирусная астения определяется как «усталость и утомляемость, сохраняющаяся после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождающаяся обычно целым рядом различных симптомов,

включающих мышечные боли, боли в суставах, головные боли, расстройства пищеварения, неспособность сосредоточиться, потерю памяти, субфебрильную температуру, депрессию, усиливающееся чувство неспособности функционировать, нарушение сна, светочувствительность и непереносимость пищи» [2, 8]. Кроме вышеперечисленных симптомов, отмечается повышенная чувствительность к повторным инфекциям.

Впервые такое состояние описано как «синдром хронической усталости» в 1984 году. Предполагалось этиологическое значение лимфотропного герпетического вируса. Несмотря на нечеткую клиническую картину, центром по контролю заболеваемости США были сформулированы большие и малые диагностические критерии данного заболевания. Большие диагностические критерии:

- непроходящая усталость и снижение работоспособности не менее чем на 50% у ранее здоровых людей в течение последних 6 месяцев;
- отсутствие других причин или болезней, вызывающих хроническую усталость.

Малые диагностические критерии:

- острое гриппоподобное начало с увеличением температуры до 38 °С;
- боли и першение в горле;
- небольшое увеличение (до 0,3–0,5 см) и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов;
- необъяснимая генерализованная мышечная слабость;
- болезненность отдельных групп мышц;
- мигрирующие боли в суставах;
- периодические головные боли;
- повышенная физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 часов) усталостью;
- расстройства сна;
- нейropsychологические расстройства (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, депрессия).

Для постановки диагноза требовались 1–2 больших и 6–11 малых критериев.

Обнаруживались также изменения различных иммунологических показателей, из которых наиболее постоянными были снижение функциональной активности естественных киллеров, повышение экспрессии маркеров активации на Т-лимфоцитах, повышение уровней ФНО α и ФНО β в сыворотке крови, снижение продукции ИФН γ [3]. Дальнейшие исследования показали, что оснований для выделения описанного заболевания в отдельную нозологическую форму нет. При этом специалисты стали обращать внимание на то, что характерные для СХУ проявления имеют в период реконвалесценции после различных вирусных инфекций, а также в ряде случаев инфекций другой этиологии, что дало основания говорить в целом о «постинфекционном синдроме».

Конечно, для вирусных инфекций формирование астенического синдрома наиболее характерно. Возможно, это связано со способностью вирусов к длительной персистенции, наличием у них выраженного иммуносупрессивного эффекта. Так, описано, что после перенесенной цитомегаловирусной инфекции состояние иммуносупрессии сохраняется до 1 года, и в этот период организм человека особо подвержен новым эпизодам инфекционно-воспалительных заболеваний (частые острые респираторные инфекции, синуситы, трахеиты, бронхиты) [8, 10]. Подтверждением

роли вирусных инфекций в развитии астенического синдрома является выявление высоких титров специфических антител в сыворотке пациентов. С другой стороны, синдром поствирусной астении развивается при определенном состоянии нервно-психического статуса человека у предрасположенных лиц. Являются ли стрессогенные факторы триггером заболевания либо нарушения иммунологической реактивности запускают нейроиммунные процессы, расстраивая тем самым регуляторные способности нервной системы и вызывая нейропсихические нарушения, – этот вопрос дискутируется. Немаловажную роль играют неблагоприятные экологические факторы, снижающие общую стрессоустойчивость организма, а также нарушения кишечного микробиоценоза с дефицитом нормофлоры и, особенно, появлением патологической микрофлоры, что способствует выработке нейротоксинов, ухудшающих функционирование нервной системы, снижению системных и локальных факторов иммунной защиты.

Бесспорным признается участие в развитии синдрома поствирусной астении трех основных систем регуляции одновременно: иммунной, нервной и эндокринной.

Результатом совокупного действия вышеуказанных патологических факторов является нарушение обменных (метаболических) процессов, развитие синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации, снижение уровня энергетического обмена, что вызывает дефицит энергообеспечения органов и тканей, срыв адаптационных механизмов и развитие патологических проявлений [4].

Новый всплеск научного интереса к синдрому поствирусной астении возник в связи с наличием сходных признаков после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. При постковидном синдроме клинические проявления оказались более выраженными и затрагивали нервную, сердечно-сосудистую, респираторную, эндокринную системы, желудочно-кишечный тракт [2, 8]. Механизмы развития постковидного синдрома в настоящее время дискутируются. Вероятно, определенную роль играют прямое повреждение тканей вирусами, последствия «цитокинового шторма», иммуносупрессия после применения гормональной терапии, аутоиммунизация в связи с формированием неоантигенов при воспалительном повреждении тканей [12]. В то же время среди патофизиологических механизмов развивающихся повреждений центральная роль отводится нарушению адекватного взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами [11]. Эти особенности обязательно должны учитываться при планировании тактики лечения поствирусных, и в частности постковидных, синдромов. У пациентов с поражением отдельных органов и систем проводится целенаправленная терапия для полноценного восстановления их жизнедеятельности [1]. Для пациентов с неспецифической клинической картиной основной целью лечения является восстановление энергообеспечения органов и тканей, устранение явлений эндогенной интоксикации, коррекция состояния нервной и иммунной систем.

Программа коррекции должна носить интеграционный комплексный характер, учитывая известные на настоящий момент времени механизмы, участвующие в развитии астенического синдрома. Это позволит не только повлиять на параметры иммунной системы, но и нормализовать взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами, восстановить адаптационные возможности иммунной системы, ее способность адекватно реагировать на факторы внешней среды. Основные направления терапии должны включать следующее:

1. Детоксикация, устранение явлений окислительного стресса. С целью детоксикации рекомендуется использовать энтеросорбенты (энтеросгель, полифепан и др.) курсами по 10–15 дней с перерывами 7–10 дней, а также соответствующие по возрасту витаминные антиоксидантные комплексы (в течение 1–3 месяцев).
2. Нормализация кишечной микрофлоры. Используют препараты различных групп – пробиотики, пребиотики, пробиотики метаболитного типа (биофлор, хилак). Пациентам рекомендуется ограничение употребления легко усвояемых углеводов, высокоаллергенных продуктов (шоколад, кофе, орехи и др.), увеличение доли кисломолочных продуктов, особенно обогащенных лактулозой. Восстановление нормального состояния микробных биотопов обеспечивает поддержание местного и системного иммунитета за счет усиления продукции секреторного IgA, подавления роста патогенных микробов летучими жирными кислотами и лактатом, блокады рецепторов адгезии, формирования феномена молекулярной мимикрии [4]. Кроме того, микробиота организма осуществляет продукцию нейротрансмиттеров (в частности гамма-аминомасляной кислоты), которая обладает нейропротекторным эффектом, подавляет нейродегенерацию, улучшает когнитивные функции мозга, снижает уровень тревоги и повышает иммунитет в стрессовых ситуациях [4].
3. Нормализация адаптационных реакций. Рекомендуется назначение ноотропных препаратов в возрастных дозировках, в ряде случаев – антидепрессантов [2]. С целью обеспечения полноценного функционирования нервной системы и повышения устойчивости организма к психоэмоциональному стрессу рекомендуются препараты, содержащие магний (панангин, аспаркам и др.), лучше в сочетании с витамином B₆ (магне B6, магвит и др.).
4. Профилактика эпизодов острых респираторных инфекций в связи с возможностью дальнейшей астенизации и накопления иммунных расстройств. Целесообразно использовать в комплексе терапии средства, ранее показавшие себя эффективными в профилактике вирусных и бактериальных инфекций, например, микробные иммуномодуляторы (бронхомунал, рибомунил, ликопид и др.) [6]. Достойное место в ряду иммуномодулирующих средств занимает Гроприносин (инозин пранобекс). По химической природе препарат представляет собой синтетический аналог инозина, соединенного в соотношении 1:3 со вспомогательной молекулой (соль р-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом), которая способствует лучшему проникновению инозина через мембрану лимфоцитов и других клеток. Препарат под различными торговыми названиями зарегистрирован в настоящее время в 70 странах мира как иммуномодулирующее и противовирусное средство. Он достаточно хорошо изучен и давно используется на рынке медицинских препаратов, но в настоящее время открываются новые стороны его эффекта. Иммуномодулирующее действие продемонстрировано в ряде культуральных исследований и подтверждено клиническими данными. В комплексной терапии поствирусной астении его применение обоснованно не только для профилактики частого рецидивирования инфекций, но и как вещества со свойствами метаболического активатора, поддерживающего уровень АТФ в клетках организма, обеспечивая не только иммуномодулирующие, но и нейропротекторные эффекты (за счет инозина). Это наиболее актуально, учитывая участие нервной, иммунной и эндокринной систем в патогенезе

астенического синдрома [5]. Кроме ранее продемонстрированного неспецифического противовирусного действия Гропринозина, в культуральных исследованиях выявлен его прямой вирус-ингибирующий эффект в отношении вируса SARS-CoV-2, а также способность повышать активность естественных киллеров в отношении вирус-инфицированных клеток [7, 9]. Достаточно долгий опыт применения Гропринозина в клинической практике продемонстрировал высокий профиль безопасности, что немаловажно для его использования в когорте иммунодефицитных пациентов. За более чем 50-летний период применения всех лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов.

Сочетание неспецифического противовирусного и иммуномодулирующего действия является важным преимуществом препарата Гропринозин, обуславливая его эффективность при поствирусном астеническом синдроме. Способность с одной стороны активировать Т-клеточный иммунный ответ, а с другой – снижать синтез провоспалительных цитокинов клетками воспаления (макрофаги, нейтрофилы) уменьшает иммунопатологические последствия вирусных инфекций [5–7].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что поствирусный астенический синдром имеет многофакторную природу и, с учетом его распространенности и разнообразия клинических проявлений, представляет существенную проблему для клинической медицины. Вследствие пандемии COVID-19 данный синдром вновь привлек внимание ученых, что позволило получить новые сведения о причинах его формирования и обосновать общие подходы к его коррекции. Дальнейшая оптимизация лечения поствирусной астении напрямую связана с применением средств, оказывающих комплексное воздействие на нервную, иммунную и эндокринную системы организма.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antonovich Zh.V. Long-term COVID and postcovid syndrome as an interdisciplinary problem. *Recipe*. 2022;25(4). (in Russian)
2. Vorob'eva Yu.D., Dyukova G.M. Asthenic syndrome in the context of the COVID-19 pandemic. *The medical alphabet*. 2020;3:3–8. (in Russian)
3. Drannik G.N. *Clinical immunology and allergology*. Kiev. 2010; 552 p. (in Russian)
4. Drannik G.N., Kurchenko A.I., Drannik A.G. *The immune system of the mucous membranes, physiological microflora and probiotics*. OOO "Poligraf plus". 2009; 142 p. (in Russian)
5. Isakov D.V., Isakov V.A. The therapeutic potential of inosine pranobex in enhancing nonspecific antiviral protection in patients with COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(4):92–96. (in Russian)
6. Novikova I.A. Modern aspects of the clinical use of immunomodulators. *Medical news*. 2015;5:23–27. (in Russian)
7. Savinova O.V., Shmelyova N.P., Semizhon P.A., Boreko E.I. To study the antiviral activity of Groprinosine in connection with the causative agent of coronavirus infection MERS CoV-2 in vitro. *Recipe*. 2022;25(1):24–29. (in Russian)
8. Hickie I., Davenport T., Wakefield D. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:575.
9. Jayanthi C.R. Efficacy and safety of inosine pranobex in patients with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter trial. *Adv. Therap*. 2022.
10. Yamato M., Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regen Res*. 2015;10(2):203–204. doi: 10.4103/1673–5374.152369.
11. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res*. 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
12. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. Post-COVID-19 Syndrome. *Nursing Research*. 2022;71(2):164–174.