

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 17

№

2

2023

КЛИНИЦИСТ



**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

**САРКОПЕНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

К Л И Н И Ц И С Т 1 7 2 0 2 3

КЛИНИЦИСТ

Журнал «Клиницист» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 2^{ТОМ 17} '23

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей.

В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское ш., 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редакторы: И. К. Пряхина,
Е. Самохина
Корректор Р. В. Журавлева
Дизайн Е. В. Степанова
Верстка О. В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И. В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Н. В. Семенова, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая

может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Клиницист. 2023.
Том 17. № 2. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Отпечатано в типографии «Лайдер Принт». 142104, Московская обл., Подольск, ул. Свердлова, 26.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<http://klinists.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Жиляев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олего Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.И. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авадбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемичану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии Университета горного дела и геологии святого Ивана Рильского (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 2 VOL 17
'23

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

The main task of the journal Klinitsist ("The Clinician") is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder:
PH "ABV-Press"

Publishing office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15, Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editors: I.K. Pryakhina, E. Samokhina
Proofreader: R.V. Zhuravleva
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: O. V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service:
I. V. Shurgueva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager

N.V. Semenova, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media
PI № FS 77-36931
dated 21 July 2009.*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Klinitsist".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

The Clinician. 2023. Vol. 17. №2, 1–68.

© PH "ABV-Press", 2023

10,000 copies.

Free distribution.

Printed at the printing house "LIDER PRINT" 142104, Russia, Moscow region, Podolsk, St. Sverdlova, 26.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance General Practitioner of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Defense of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S.H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogly Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center «AYAN», Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Department of polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfena E. Karamova, PhD, Head of the Dermatology Department, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- Е.В. Овчинникова, Н.А. Шнайдер, А.А. Овчинникова, Р.Ф. Насырова*
Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в разных странах 12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова*
**Саркопенический фенотип и функциональное состояние скелетных мышц
 у больных ревматоидным артритом на фоне биологической терапии 19**
- Е.В. Григорьева, Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай, И.С. Блохин, И.Е. Кондрашкин,
 М.А. Полиданов, А.П. Ребров*
Особенности течения COVID-19 у беременных 28
- С.Ю. Мухтаренко, Т.М. Мураталиев, З.Т. Раджапова*
**Гендерные особенности аффективных расстройств у больных коронарной болезнью
 сердца (по данным скрининга и психометрических тестов) 39**

ЛЕКЦИЯ

- С.М. Маркин, С.В. Гришин, А.С. Артемова*
**Что нужно знать врачу общей практики о ведении пациентов с венозными
 тромбоэмболическими осложнениями? 47**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.И. Небожин, А.Ю. Никитина*
Алгоритм лечения хронической вертеброгенной боли в спине: роль хондропротекторов 55

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 67

CONTENTS

REVIEW

- E.V. Ovchinnikova, N.A. Schneider, A.A. Ovchinnikova, R.F. Nasyrova*
Prevalence of hepatolenticular degeneration in different countries12

ORIGINAL INVESTIGATION

- O.V. Dobrovolskaya, N.V. Demin, A.Yu. Feklistov, M.V. Kozyreva, N.V. Toroptsova*
Sarcopenic phenotype and functional status of skeletal muscles in rheumatoid arthritis patients with biological therapy.19
- E.V. Grigoryeva, D.A. Tyapkina, A.A. Boroday, I.S. Blokhin, I.E. Kondrashkin, M.A. Polidanov, A.P. Rebrov*
Features of the course of COVID-19 in pregnant women28
- S.Yu. Mukhtarenko, T.M. Murataliev, Z.T. Rajapova*
Gender specifics of affective disorders in patients with coronary heart disease (according to screening and psychometric tests).39

LECTION

- S.M. Markin, S.V. Grishin, A.S. Artemova*
What should a general practitioner know about the management of patients with venous thromboembolism?47

PHARMACOTHERAPY

- O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.I. Nebozhin, A.Yu. Nikitina*
Treatment algorithm for chronic vertebrogenic back pain: the role of chondroprotectors55

- INFORMATION FOR AUTORS**67

DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Е. В. Овчинникова^{1,2,3}, Н. А. Шнайдер^{2,4}, А. А. Овчинникова¹, Р. Ф. Насырова²

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

³ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» Минздрава России; Россия, 690091 Владивосток, ул. Алеутская, 57;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Елена Васильевна Овчинникова ovchinnikovaelv@mail.ru

Введение. Несмотря на современные достижения диагностических технологий, проблема распространенности гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), или болезни Вильсона–Коновалова, остается актуальной во всем мире. Клинический и научный интерес к эпидемиологическим исследованиям варьируется как в РФ, так и в различных странах.

Цель работы – изучение распространенности ГЛД в популяции Российской Федерации и зарубежных стран на современном этапе.

Материалы и методы. В работе представлен анализ результатов зарубежных эпидемиологических исследований ГЛД, опубликованных в базах данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct в период с 1 января 2018 г. по 1 июня 2023 г.

Результаты. Всего проанализированы 14 эпидемиологических исследований, выполненных за рубежом. Распространенность ГЛД (в расчете на 100 тыс. населения) колеблется от 4,1 до 6,4 случаев в Северной и Южной Америке, от 1,44 до 9,00 случаев в Европе и от 1,79 до 4,81 случаев в Азии.

Заключение. Результаты эпидемиологических исследований распространенности ГЛД зависели от дизайна и методологии: при использовании метода генетического скрининга населения на ГЛД показатели распространенности были намного выше за счет выявления ранних стадий заболеваний (бессимптомных форм) и достигали 40,0 случаев в странах Европы и 19,6 в странах Азии на 100 тыс. населения.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона–Коновалова, метаболизм меди, казуальная мутация в гене *ATP7B*, бессимптомная форма болезни, неврологические нарушения, экстрапирамидные проявления, орфанное заболевание, распространенность, частота встречаемости, эпидемиология

Для цитирования: Овчинникова Е. В., Шнайдер Н. А., Овчинникова А. А., Насырова Р. Ф. Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в разных странах. Клиницист 2023;17(2):12–8. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681

Prevalence of hepatolenticular degeneration in different countries

E. V. Ovchinnikova^{1,2,3}, N. A. Schneider^{2,4}, A. A. Ovchinnikova¹, R. F. Nasyrova²

¹Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; Campus 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok 690922, Russia;

²V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia;

³Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Russia; 57 Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia;

⁴prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Elena Vasilyevna Ovchinnikova ovchinnikovaelv@mail.ru

Introduction. Despite modern advances in diagnostic technologies, the problem of Wilson (WD) disease prevalence remains relevant in the world; clinical and scientific interest in epidemiological studies varies in the Russian Federation and in different countries.

The aim. To study the prevalence of WD in the population of the Russian Federation and foreign countries at the present stage.

Materials and methods. The paper presents an analysis of the results of domestic and foreign epidemiological studies of WD published in the eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct databases from January 01, 2018 to June 01, 2023 year.

Results. In total, 14 epidemiological studies were analyzed. In the countries of North and South America, the prevalence of WD is from 4.1 per 100,000, up to 6.4 per 100,000 and in European countries from 1.44 per 100,000 to 9.0 per 100,000, in Asian countries – from 1.793 per 100,000 to 4.81 per 100,000.

Conclusion. Results of epidemiological studies prevalence of WD depended on design and methodology: with using the method of genetic screening of the population for WD, the prevalence rates were much higher and reached 40 per 100,000 in Europe, 19.6 in Asia due to detection of early stages of disease development (asymptomatic forms).

Keywords: hepatolenticular degeneration, Wilson–Konovalov disease, copper metabolism, casual mutation in the *ATP7B* gene, asymptomatic form of the disease, neurological disorders, extrapyramidal manifestations, orphan disease, prevalence, frequency of occurrence, epidemiology

For citation: Ovchinnikova E.V., Schneider N.A., Ovchinnikova A.A., Nasyrova R.F. Prevalence of hepatolenticular degeneration in different countries. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(2):12–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681

Введение

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, – наследственное моногенное аутосомно–рецессивное дегенеративное заболевание с преимущественным поражением головного мозга и печени, причиной которого является нарушение метаболизма меди, обусловленное вариabельными каузальными мутациями в гене *ATP7B* [1]. У ГЛД широкий диапазон возраста дебюта, который может варьировать от 3 до 70 лет и более, что зависит от экспрессивности (степени проявления гена в признаке или фенотипе), а также от характера казуальной мутации в гене *ATP7B*. В большинстве случаев дебют ГЛД регистрируется у пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [2, 3]. При этом первичная диагностика заболевания может значительно (на 10 лет и более) запаздывать.

Связь между генотипом и фенотипом заболевания сложная, отличается широким полиморфизмом, поэтому ее продолжают изучать. Среди известных фенотипов до 50 % случаев составляют неврологические формы с различными экстрапирамидными нарушениями. Однако в клинической картине отдельных фенотипов могут преобладать такие непсихотические психические расстройства, как тревога, депрессия, изменения личности, когнитивные расстройства [4]. Из-за полиморфизма клинических проявлений и трудностей в диагностике распознать ГЛД на ранних стадиях не всегда удается, поэтому ГЛД до настоящего времени относят к числу редких заболеваний. Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 ГЛД включена в перечень орфанных заболеваний (код E83.0) [5]. На самом деле больных с данной патологией может быть существенно больше.

Проведение эпидемиологических исследований позволяет разработать региональные протоколы оказания медико–социальной помощи и лекарственного обеспечения для пациентов, страдающих ГЛД [6]. При разработке дизайна эпидемиологических исследований

необходимо учитывать вариabельность возраста дебюта и фенотипов этого заболевания, поскольку это может существенно влиять на полученные результаты.

Цель обзора – изучение распространенности ГЛД в популяции Российской Федерации и зарубежных стран на современном этапе.

Материал и методы

Проанализированы результаты зарубежных эпидемиологических исследований ГЛД, опубликованные в следующих базах данных: eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct.

Критериями включения статей в анализ выбраны полнотекстовые публикации на русском и английском языках, оригинальные статьи, тематические и систематические обзоры, кокрейновские обзоры, метаанализы с датами публикации с 1 января 2013 г. по 1 июня 2023 г. К критериям исключения отнесены тезисы конференций, препринты, полнотекстовые публикации на других иностранных языках. Поиск публикаций проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках: болезнь Вильсона–Коновалова (Wilson disease), гепатолентикулярная дегенерация (hepatolenticular degeneration), распространенность (prevalence), эпидемиология (epidemiology). Несмотря на всесторонний поиск, возможно, были упущены некоторые публикации либо они были недоступны в проанализированных базах данных. Кроме того, в данный обзор вошли более ранние публикации, представляющие исторический интерес, анализ которых представлен нами в разделе «Обсуждение».

Распространенность ГЛД в регионах мира, согласно классификации, утвержденной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [7], рассчитывалась с использованием показателей проведенных ранее (за последние 10 лет) исследований.

Результаты

Проблема эпидемиологических исследований в том, что длительное время ГЛД относили к числу орфанных (редких) наследственных моногенных болезней с фатальным исходом [5]. Однако, по мере внедрения современных методов молекулярно-генетической диагностики, показатели распространенности ГЛД значительно увеличились, что объясняет необходимость систематизации результатов эпидемиологических исследований последних лет. Тем не менее из описанных свыше 700 каузальных мутаций в гене *ATP7B* [8] к настоящему времени в клинической практике реально используется анализ, выявляющий до 15 каузальных мутаций гена, ответственного за развитие ГЛД. Учитывая то, что данные о распространенности ГЛД в нашей стране пока не введены в реестр государственной статистики [9], статистические данные о распространенности этого заболевания, особенно по федеральным округам и отдельным субъектам РФ, ограничены результатами региональных научных исследований, которые, однако, не посвящены изучению эпидемиологии ГЛД и не содержат оригинальных сведений о ее распространенности.

Нами найдены 14 эпидемиологических исследований ГЛД у детей и взрослых, проведенные в зарубежных странах. Их результаты также варьируются в широком диапазоне и не дают однозначного ответа об истинной распространенности ГЛД.

По данным клинического исследования в Бразилии (2016), распространенность ГЛД в общей популяции этой страны составила 4,1 случая на 100 тыс. населения (далее будет использовано сокращение «/100 тыс.») [10]. В Соединенных Штатах Америки, согласно базе данных «National Inpatient Sample», распространенность ГЛД была выше и достигла к 2011 г. 6,34/100 тыс. среди взрослых [11].

Эпидемиологические исследования в странах Европы продемонстрировали низкие показатели распространенности ГЛД. В исследовании 2013 г. на о. Сардинии (Италия), включавшем 1 672 404 чел., было показано, что распространенность ГЛД достаточно низка и не превышает 1/22 707 [12], т. е. распространенность данного заболевания среди итальянцев достигала 4,4/100 тыс., что сопоставимо с показателями в Бразилии [10]. В Польше встречаемость ГЛД на 2016 г. составила 1/49 000 [13], что позволило рассчитать распространенность ГЛД среди польских детей (2,04/100 тыс.). В 2017 г. в общей (дети и взрослые) популяции Франции [14], Финляндии [15] и Испании [16] распространенность ГЛД была намного меньше и колебалась в пределах 1,44–1,65/100 тыс. Среди других стран Европы аналогичный показатель был наиболее высок (9,0/100 тыс.) в Ирландии (2011 г.) [17]. Эпидемиологическое исследование ГЛД, проведенное в Испании на о. Гран Канария в 2016–2018 гг., показало, что ГЛД болен 1 из 12 369 испанцев [18], а распространенность

заболевания составила 8,08/100 тыс., что немного ниже, чем в Ирландии [17].

В странах Азии распространенность ГЛД ниже, чем в Северной Америке и большинстве стран Европы. Так, в Китае (Гонконг) в 2000–2016 гг. проведено исследование, в которое были включены 7 336 600 подростков и молодых взрослых; в результате, распространенность ГЛД у молодых китайцев достигла 1,793/100 тыс. [19]. В то же время (2016 г.) в Южной Корее распространенность ГЛД составила 4,81/100 тыс. [20], т. е. среди корейцев была более чем в 2 раза выше, чем среди китайцев (см. таблицу). Однако такие различия распространенности заболевания в популяции двух азиатских стран могли быть обусловлены тем, что в китайском исследовании в общую выборку не включались люди среднего и пожилого возраста.

При подготовке настоящего обзора было отмечено увеличение числа публикаций, отражающих результаты краткосрочных (кросс-секционных) эпидемиологических исследований ГЛД в отдельных странах, основанных не только на оценке наличия клинических и биохимических маркеров ГЛД, но и на результатах генетического скрининга населения. В Великобритании при проведении неонатального генетического скрининга (1995–2009) с включением ежегодно 75 тыс. новорожденных обнаружены колебания частоты гомозиготного носительства каузальных мутаций гена *ATP7B* от 1/2500 до 1/7026 [21], таким образом распространенность ГЛД среди британских новорожденных была очень высокой (14–40/100 тыс.). В странах Азии найдены 2 скрининговых генетических исследования ГЛД. Так, в 2017 г. в Южной Корее при генетическом скрининге 1090 пациентов с различной соматической патологией выявлено, что частота гомозиготного носительства каузальных мутаций (p.Arg778Leu, p.Ala874Val, p.Thr1029Ile, p.Leu1083Phe, p.Gly1186Ser и p.Asn1270Ser) гена *ATP7B* составила 1/7561 [22]. Это позволяет предположить высокую распространенность ГЛД среди корейцев (13,23/100 тыс.), что намного выше официальных статистических данных и результатов корейского эпидемиологического исследования ГЛД, основанного на клинических и биохимических маркерах заболевания [20]. В целом, такой большой разброс эпидемиологических показателей может свидетельствовать как о большом числе бессимптомных случаев заболевания, так и о сомнительности результатов эпидемиологических исследований, основанных исключительно или преимущественно на клинических и биохимических маркерах ГЛД.

В 2020 г. в Японии при генетическом исследовании 1208 образцов из национальных генетических баз данных, включая Human Genetic Variation Database (HGVD) и Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorP), проанализирована распространенность гомозиготного носительства каузальных мутаций гена *ATP7B*, зарегистрированных в базе мутаций в человеческих генах (Human

Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в зарубежных странах

Prevalence of Wilson disease in foreign countries

Страна Country	Год исследования Year of research	Размер выборки, чел. Sample size	Распространенность на 100 тыс. чел. Prevalence per 100,000 population	Средний возраст, лет Mean age, years,	Источник Origin
Бразилия Brazil	2016	217 000 000	4,10	н/д n/a	P.A. Otto и соавт. [10] P.A. Otto et al. [10]
США USA	2006–2011	>35 000 000	6,34	50,4 ± 0,6	N. Li и соавт. [11] N. Li et al. [11]
Франция France	2013	58 000 000	1,50	н/д n/a	A. Poujois и соавт. [14] A. Poujois et al. [14]
Финляндия Finland	2017	5 541 000	0,35	15,8	O.T. Jussi и соавт. [15] O.T. Jussi et al. [15]
о. Сардиния (Италия) Sardinia (Italy)	2013	1 672 404	4,40	н/д n/a	A. Gialluisi и соавт. [12] A. Gialluisi et al. [12]
Испания Spain	2010–2015	н/д n/a	1,64	21,3	S. Moreno-Marroa и соавт. [6] S. Moreno-Marroa et al. [16]
о. Гран Канария (Испания) Gran Canaria (Spain)	2016–2018	865 864	8,08	н/д n/a	L. García-Villarreal1 и соавт. [18] L. García-Villarreal1 et al. [18]
Польша Poland	1996–2016	7 700 000	2,04	10,15 ± 4,2	M. Naorniakowska и соавт. [13] M. Naorniakowska et al. [13]
Великобритания Great Britain	1995–2009	1 050 000	14,23–40,00	Новорожденные Newborns	A.J. Coffey и соавт. [21] A.J. Coffey et al. [21]
Ирландия Ireland	2011	н/д (n/a)	9,00	16,5	M. O'Brien и соавт. [17] M. O'Brien et al. [17]
Южная Корея South Korea	2010–2016	50 500 000	3,87	26 ± 17,2	E.J. Choe и соавт. [20] E.J. Choe et al. [20]
	2016	н/д n/a	4,81	н/д n/a	
Южная Корея South Korea	2017	1090	13,23	н/д n/a	J.H. Jang и соавт. [22] J.H. Jang et al. [22]
Гонконг (Китай) Hong Kong (China)	2000–2016	7 336 600	1,79	27,2	K.S. Cheung и соавт. [19] K.S. Cheung et al. [19]
Япония Japan	н/д n/a	6200	12,1 и 19,6	н/д n/a	H. Yamaguchi и соавт. [23] H. Yamaguchi et al. [23]

Примечание: н/д – нет доступных данных.

Note: n/a – no data available.

Gene Mutation Database, HGMD) на март 2020 г., которая составила 12,1 (HGVD) и 19,6/100 тыс. (jMorp) [23].

Обсуждение

Всего были найдены и проанализированы 14 зарубежных эпидемиологических исследований распространенности ГЛД (с 2013 по 2023 г.). В них использовались следующие дизайны: сплошное генетическое

обследование детей раннего возраста; исследование генетического материала, доступного в открытых национальных базах данных; анализ статистических данных о всех зарегистрированных пациентах с ГЛД. Обращает внимание отсутствие российских эпидемиологических исследований за анализируемый период времени. Это может быть объяснено сложностью сопоставления результатов распространенности ГЛД в РФ и в зарубежных



Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в странах Азии. HGMD (Human Gene Mutation Database) – международная база данных мутаций в человеческих генах, jMorp (Japanese Multi Omics Reference Panel) – национальная генетическая база данных Японии
Prevalence of Wilson disease in Asian countries. HGMD (Human Gene Mutation Database) – international database of mutations in human genes, jMorp (Japanese Multi Omics Reference Panel) – national genetic database of Japan

странах, а также важностью планирования и проведения крупных отечественных эпидемиологических исследований, включающих клинические, биохимические и генетические маркеры заболевания у детей и взрослых как европейского, так и азиатского происхождения.

Ограничения этого аналитического обзора заключаются, в первую очередь, в сложности статистической обработки результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований в связи с различиями их дизайна (с или без проведения молекулярно-генетической диагностики, а также наличие или отсутствие генетического скрининга новорожденных), объема и характера выборок (новорожденные, дети и/или подростки, взрослые, детское и взрослое население без возрастных ограничений), продолжительности исследования. Например, в США [14] распространенность ГЛД изучалась среди пациентов, находящихся в условиях круглосуточных стационаров, что не позволяет транслировать полученные результаты на популяцию страны и не может отражать реальную распространенность заболевания среди американцев. С другой стороны, в Бразилии [15], Финляндии [19], Италии [17], Китае [24] и Южной Корее [25] при проведении эпидемиологических исследований распространенности ГЛД использованы данные из общенациональных фондов медицинского страхования, которые покрывают большую часть населения этих стран, в связи с чем исследователям удалось добиться формирования крупных размеров выборок.

Проведенный нами анализ продемонстрировал, что в эпидемиологических исследованиях, где не только использовалась традиционная клиничко-лаборатор-

ная диагностика у пациентов с клиническими проявлениями заболевания, но и проводился популяционный генетический скрининг ГЛД, показатели распространенности были значительно выше за счет активного выявления на доклинической (асимптомной) стадии заболевания. Это может быть проиллюстрировано примером результатов различных исследований, проведенных в странах Азии (см. рисунок). К сожалению, в Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований как на основании клинических проявлений, так и методом популяционного скрининга населения на ГЛД, включая неонатальный скрининг, не проводилось.

Заключение

Результаты настоящего аналитического обзора распространенности ГЛД убедительно продемонстрировали, что проблема ГЛД является актуальной во всем мире, но до настоящего времени не решенной. На данный момент масштабных отечественных исследований, посвященных изучению эпидемиологии ГЛД, нам обнаружить не удалось.

Распространенность ГЛД (в расчете на 100 тыс. населения) колеблется от 4,1 до 6,4 случаев в Северной и Южной Америке, от 1,44 до 9,00 случаев в Европе и от 1,79 до 4,81 случаев в Азии. Результаты эпидемиологических исследований зависели от дизайна и методологии: при использовании метода генетического скрининга населения показатели распространенности болезни были значительно выше и достигали 40/100 тыс. в Европе и 19,6/100 тыс. в Азии за счет диагностики доклинических стадий заболевания и малосимптомных форм. Расчет распространенности ГЛД может зависеть

и от демографических особенностей населения: наличия близкородственных браков, этнической обособленности, географической изолированности, о чем свидетельствует различие в исследованиях, проведенных в общей популяции Испании и о. Гран Канария. В связи с чем прослеживается четкая тенденция зависимости распространенности от дизайна и методологии проведенного исследования: наименьшие значения выявлены при анализе клинической картины в крупных регионах — от 0,35 до 6,34/100 тыс., большая распространенность наблюдается в клинических исследованиях, проведенных в регионах с демографическими особенностями — от 4,4 до 9,0/100 тыс. Самые высокие показатели распространенности данного

заболевания наблюдаются в исследованиях с использованием метода генетического скрининга: 12,1–40/100 тыс.

В дальнейшем эпидемиологические исследования распространенности ГЛД необходимо планировать и проводить с уточнением распространенности спектра каузальных мутаций гена *ATP7B* при различных формах заболевания. В таких условиях результаты эпидемиологических исследований станут основой для разработки программ и протоколов оказания медико-социальной помощи, применение которых поможет обеспечить замедление темпов прогрессирования заболевания и снизить степень возможной инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orphanet: Search for a rare disease. Available at: https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=134
- Socha P., Janczyk W., Dhawan A. et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):334–44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
- Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. et al. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(2):112–21. DOI: 10.1097/MD.0b013e318045a00e
- Srinivas K., Sinha S., Taly A.B. et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008;266(1–2):104–8. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.00
- Перечень редких (орфанных) заболеваний, 4 марта 2021 г. Минздрав России (дата посещения 27.04.2023). Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- List of rare (orphan) diseases, March 4, 2021. Ministry of Health of Russia (date of visit 27.04.2023). Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 февраля 2023 г. № 50н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при нарушениях обмена меди (болезни Вильсона) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Доступно по: <https://icsnp.org/wp-content/uploads/2023/07/Приказ-Министерства-здравоохранения-Российской-Федерации-от-14.02.2023-№-50н.pdf>
- Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 14 fevralya 2023 g. N 50n "Ob utverzhenii standarta medicinskoj pomoshchi vzroslym pri narusheniyah obmena medi (bolezni Vil'sona) (diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie)". Available at: <https://icsnp.org/wp-content/uploads/2023/07/Приказ-Министерства-здравоохранения-Российской-Федерации-от-14.02.2023-№-50н.pdf>
- WHO Member States – WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/regional-offices> (accessed on 04 June 2023).
- Singh N., Kallollimath P., Shah M.H. et al. Genetic analysis of *ATP7B* in 102 south Indian families with Wilson disease. *PLoS One* 2019;14(5):e0215779. DOI: 10.1371/journal.pone.0215779
- Федеральная служба государственной статистики (дата посещения 27.04.2023). Доступно по: [https://rosstat.gov.ru/Federal'naja_sluzhba_gosudarstvennoj_statistiki_\(data_poseshcheniya_27.04.2023\)](https://rosstat.gov.ru/Federal'naja_sluzhba_gosudarstvennoj_statistiki_(data_poseshcheniya_27.04.2023)).
- Otto P.A., Deguti M.M., Araújo T.F. et al. Estimation of Allele Frequencies and Population Inference of Wilson Disease in Brazil. *Prensa Med Argent.* 2016;102:5. DOI: 10.4172/lpma.1000226
- Li N., Krishna S.G., Hinton A. et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with Wilson's disease in the United States: A national survey. *Ann Hepatol* 2021;25:100362. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100362
- Gialluisi A., Incollu S., Pippucci T. et al. The homozygosity index (HI) approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population. *Eur J Hum Genet* 2013;21(11):1308–11. DOI: 10.1038/ejhg.2013.43
- Naorniakowska M., Daǰalski M., Kamińska D. et al. Clinical presentations of Wilson disease among Polish children. *Dev Period Med* 2016;20(3):216–1. PMID: 27941192
- Poujois A., Woimant F., Samson S. et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42(1):57–63. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.05.011
- Sipilä J.O.T., Hietala M., Kytö V., Kaasinen V. Wilson's Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study. *Mov Disord* 2020;35(12):2323–7. DOI: 10.1002/mds.28207
- Moreno-Marro S., Barrachina-Bonet L., Páramo-Rodríguez L. et al. Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras [Wilson's disease in Spain: validation of sources of information used by the Rare Diseases Registries]. *Gac Sanit* 2021;35(6):551–8. (In Spanish). DOI: 10.1016/j.gaceta.2020.07.011
- O'Brien M., Reilly M., Sweeney B. et al. Epidemiology of Wilson's disease in Ireland *Mov Disord* 2014;29(12):1567–8. DOI: 10.1002/mds.25983
- García-Villarreal L., Hernández-Ortega A., Sánchez-Monteaugado A. et al. Wilson disease: revision of diagnostic criteria in a clinical series with great genetic homogeneity. *J Gastroenterol* 2021;56(1):78–89. DOI: 10.1007/s00535-020-01745-0
- Cheung K.S., Seto W.K., Fung J. et al. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World J Gastroenterol* 2017;23(43):7716–26. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7716
- Choe E.J., Choi J.W., Kang M. et al. A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016. *Sci Rep* 2020;10(1):14041. DOI: 10.1038/s41598-020-70976-1.
- Coffey A.J., Durkie M., Hague S. et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136(5):1476–87. DOI: 10.1093/brain/awt035
- Jang J.H., Lee T., Bang S. et al. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet* 2017;62(9):815–8. DOI: 10.1038/jhg.2017.49.
- Yamaguchi H., Nagase H., Tokumoto S. et al. Prevalence of Wilson disease based on genome databases in Japan. *Pediatr Int* 2021;63(8):918–22. DOI: 10.1111/ped.14565

Вклад авторов

Н.А. Шнайдер: концептуализация и методология, исследование, управление проектом, подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование, руководство;

Е.В. Овчинникова: концептуализация и методология, исследование, управление проектом, подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование;

А.А. Овчинникова: подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование, руководство;

Р.Ф. Насырова: подготовка первоначального проекта, руководство.

Authors' contributions

N.A. Schneider: conceptualization and methodology, research, project management, preparation of the initial project, review and editing, management;

E.V. Ovchinnikova: conceptualization and methodology, research, project management, preparation of the initial project, review and editing;

A.A. Ovchinnikova: preparation of the initial draft, review and editing, management;

R.F. Nasyrova: preparation of the initial draft, guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Овчинникова / E.V. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-4106-1163>

Н.А. Шнайдер / N.A. Schneider: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

А.А. Овчинникова / A.A. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6336-8166>

Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 12.05.2023. Принята к публикации: 20.09.2023.

Article submitted: 12.05.2023. Accepted for publication: 20.09.2023.

САРКОПЕНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 34А

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская olgavdobr@mail.ru

Цель исследования: оценить состояние скелетной мышечной массы, силы мышц и физической работоспособности у женщин с ревматоидным артритом (РА), получающих биологическую терапию.

Материалы и методы. Включены 63 женщины (средний возраст $60,3 \pm 8,9$ года) с достоверным РА, получавшие генно-инженерную биологическую терапию, и 117 пациенток с РА, сопоставимых по возрасту, никогда ранее не получавших биологических препаратов (контроль). Проведены клинико-лабораторное обследование, определение состава тела с помощью двуэнергетической рентгеновской денситометрии и тесты оценки мышечной силы и физической работоспособности.

Результаты. Частота саркопенического фенотипа среди пациентов с РА составила 23,3 %: у лиц, получавших биологические препараты, – 27,0 %, в контроле – 21,4 % ($p > 0,05$). Не было различий между группами по результатам тестов оценки мышечной силы, однако пациенты на биологической терапии значимо лучше выполняли краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) и имели большую скорость ходьбы ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно). Линейный однофакторный регрессионный анализ подтвердил взаимосвязь наличия биологической терапии с функциональным состоянием мышц по результатам ККТ ОФФ ($b^* = 0,24$; $p = 0,018$) и скоростью ходьбы ($b^* = 0,28$; $p = 0,006$).

Заключение. Встречаемость саркопенического фенотипа среди пациентов с РА составила 23,3 % и была сопоставимой у лиц, получавших лечение генно-инженерным биологическим препаратом и без такового. Не выявлено различий в мышечной силе в зависимости от применения биологической терапии, а функциональное состояние скелетных мышц оказалось значимо лучше у женщин, получавших такое лечение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, состав тела, саркопения, мышечная масса, мышечная сила, физическая работоспособность, тесты оценки физической формы, аппендикулярный мышечный индекс, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Добровольская О.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю. и др. Саркопенический фенотип и функциональное состояние скелетных мышц у больных ревматоидным артритом на фоне биологической терапии. Клиницист 2023;17(2):19–27. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K680

Sarcopenic phenotype and functional status of skeletal muscles in rheumatoid arthritis patients with biological therapy

O. V. Dobrovolskaya, N. V. Demin, A. Yu. Feklistov, M. V. Kozyreva, N. V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Olga Valeryevna Dobrovolskaya olgavdobr@mail.ru

Aim. To evaluate skeletal muscle mass, muscle strength and physical performance in rheumatoid arthritis (RA) women with biological therapy.

Materials and methods. The study included 63 women (average age 60.3 ± 8.9 years) with confirmed RA treated with biological therapy and 117 age-matched RA patients who had never previously treated with biological therapy. Clinical

and laboratory examination, evaluation of body composition using dual-energy X-ray densitometry and tests to assess muscle strength and physical performance were carried out.

Results. The frequency of sarcopenic phenotype among RA patients was 23.3 %: in those who received biological medication – 27.0 %, in the control – 21.4 % ($p > 0.05$). There were no differences between the groups based on the results of muscle strength assessment tests, however, patients on biological therapy performed significantly better the short physical performance battery (SPPB) and had a higher walking speed ($p = 0.016$ and $p = 0.002$, respectively). Univariate linear regression analysis confirmed the relationship of the presence of biological therapy with the functional status of the muscles according to the results of SPPB ($b^* = 0.24$; $p = 0.018$) and walking speed ($b^* = 0.28$; $p = 0.006$).

Conclusion. The frequency of sarcopenic phenotype among patients with RA was 23.3 % and was comparable in those who received biological therapy and without it. There were no differences in muscle strength depending on the presence of biological therapy, but the functional status of skeletal muscles was significantly better in women who received such treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, body composition, sarcopenia, muscle mass, muscle strength, physical performance, physical fitness assessment tests, appendicular muscle index, biological therapy, genetically engineered biological drugs

For citation: Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu. et al. Sarcopenic phenotype and functional status of skeletal muscles in rheumatoid arthritis patients with biological therapy. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(2):19–27. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K680

Введение

Для ревматоидного артрита (РА) наиболее характерным симптомом является поражение суставов. Однако тесные функциональные, биохимические, гормональные и патогенетические взаимосвязи между тканями, составляющими органы опорно-двигательного аппарата, приводят к частому вовлечению в патологический процесс скелетных мышц: происходит уменьшение количества мышечной ткани, которое может быть определено инструментально; снижение мышечной силы и функционального состояния мышц или физической работоспособности. При этом может развиваться вторичная саркопения (СП), которая не является возраст-зависимым заболеванием.

Потеря мышечной массы при РА рассматривается как следствие катаболического процесса, вызванного хроническим системным воспалением, в котором участвует большое число провоспалительных цитокинов. Некоторые из них, например интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин-1 β , относят к так называемым саркоактивным цитокинам вследствие их влияния на белково-энергетический обмен [1]. В этом контексте методы лечения, уменьшающие воспаление, вероятно, могут противодействовать развитию СП. Биологические противоревматические препараты антицитокинового действия значительно снижают активность воспалительного процесса при РА и, следовательно, потенциально могут влиять на состояние мышечной ткани. Исследования влияния биологических и в первую очередь генно-инженерных препаратов на мышечную ткань у больных РА весьма немногочисленны и проводились, как правило, на небольших группах пациентов. Внимание авторов чаще привлекало действие биологических препаратов непосредственно на состав тела.

Цель нашей работы – оценить состояние скелетной мышечной массы, силы мышц и физической работо-

способности у женщин с РА, получающих биологическую терапию.

Материалы и методы

В одномоментное исследование «случай – контроль» включены женщины в возрасте 40–75 лет с достоверным РА, подтвержденным по критериям EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology, 2019 г.), получавшие биологическую терапию не менее 3 мес. В контрольную группу отобраны пациентки с РА, никогда ранее не получавшие биологических препаратов, сопоставимые по возрасту с больными основной группы. Все обследуемые соответствовали критериям включения: наличие подписанного информированного согласия; отсутствие эндопротезов тазобедренного, коленного, плечевого и локтевого суставов и асептических некрозов костей, их образующих; отсутствие выраженной легочной, сердечной, печеночной и почечной недостаточности. Критериями невключения были наличие перекрестных синдромов и заболеваний, имеющих известное отрицательное влияние на скелетную мускулатуру, а также когнитивные нарушения, не позволявшие самостоятельно заполнить анкеты и выполнить тестовые задания.

В обезличенную электронную базу данных внесены сведения из унифицированного опросника, касающиеся анамнеза жизни и настоящего заболевания, а также результаты проведенного обследования: антропометрические измерения (рост и масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность плеча и голени недоминантных конечностей, окружность талии и бедер); клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, двуэнергетическая рентгеновская денситометрия (Dual X-ray Absorptiometry (DXA), Lunar, GE, USA) по программе «Все тело» для определения общей и аппендикулярной мышечной массы (ОММ и АММ соответственно). Рассчитывался

аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) – отношение АММ к квадрату роста (кг/м²). Низкие АММ (<15 кг) и/или АМИ (<5,5 кг/м²) расценивали как саркопенический фенотип (СПФ) состава тела.

Для определения мышечной силы использовали кистевую динамометрию и тест «Встать со стула» (ВСС). Функциональное состояние (физическую работоспособность) определяли по общему баллу краткого комплекса тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ), скорости ходьбы на 4 м и тесту «Встань и иди» (ВИИ). В сравнительном анализе использовали точки разделения, соответствующие сниженной мышечной массе, силе и работоспособности, предложенные Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей [2].

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладного пакета Statistica (data analysis software system, version 12; www.statsoft.com, USA). Результаты дескриптивной статистики представлены

в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± CO) или медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) в зависимости от соответствия данных закону нормального распределения. Сравнительный анализ проведен с использованием t-критерия Стьюдента, U-теста Манна–Уитни (для непрерывных переменных), критериев χ² и Фишера (для дискретных величин). Проведены корреляционный (по Спирмену) и линейный регрессионный анализы для установления ассоциаций между параметрами состояния мышечной ткани и наличием и длительностью биологической терапии. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты

Обследованы 180 пациенток с РА, средний возраст которых составлял 58,8 ± 9,1 года (табл. 1). Из 153 женщин, находившихся в постменопаузе, начало ее было преждевременным у 11 (7,2 %) и ранним у 13 (8,5 %) человек.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованной группы женщин с ревматоидным артритом, n = 180

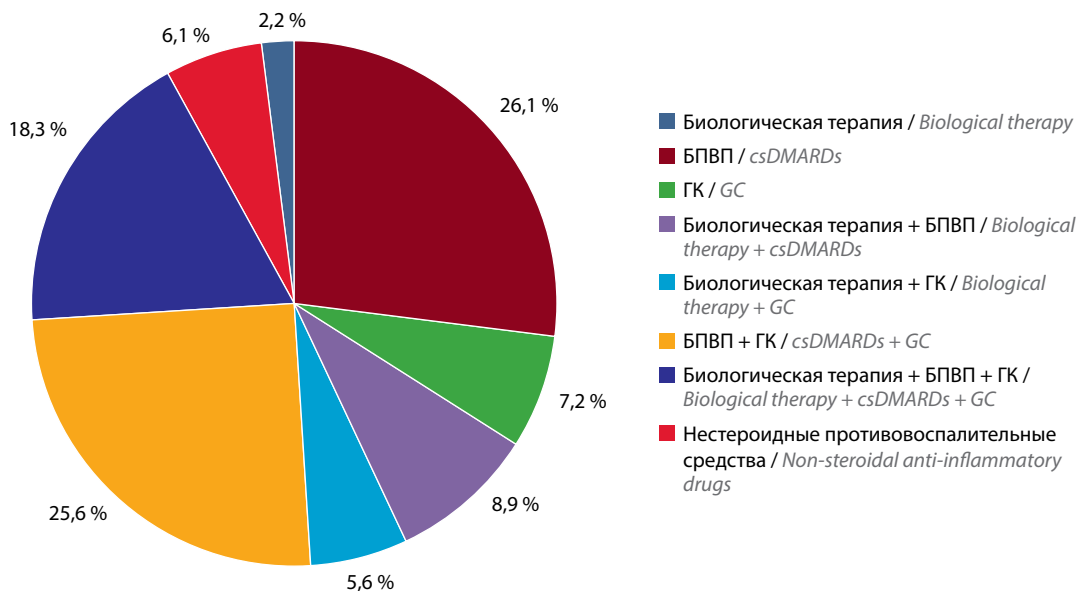
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of women with rheumatoid arthritis, n = 180

Параметр Variable	Значение Result
1	2
Возраст, лет, M ± CO Age, years, M ± SD	58,8 ± 9,1
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75] BMI, kg/m ² , Me [Q25; Q75]	26,1 [23,4; 29,7]
Число женщин в постменопаузе, n (%) Postmenopausal women, n (%)	153 (85,0)
Длительность постменопаузы, лет, Me [Q25; Q75] Years since menopause, years, Me [Q25; Q75]	12,0 [6,0; 18,0]
Курение, n (%) Smoking, n (%)	16 (8,9)
Падения в течение года, n (%) Falls in the past year, n (%)	43 (23,9)
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%) Previous fracture, n (%)	51 (28,3)
1 перелом, n (%) 1 fracture, n (%)	26 (14,4)
≥2 переломов, n (%) ≥2 fractures, n (%)	25 (13,9)
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75] RA duration, years, Me [Q25; Q75]	8,0 [4,0; 13,0]
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75] ESR, mm/h, Me [Q25; Q75]	21,0 [13,0; 37,0]
>30 мм/ч, n (%) ≥30 mm/h, n (%)	62 (34,4)
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75] CRP, mg/L, Me [Q25; Q75]	6,1 [1,4; 19,6]
>5,0 мг/л, n (%) >5.0 mg/L, n (%)	96 (53,3)

1	2
DAS28, Me [Q25; Q75]	5,13 ± 1,14
БПВП, n (%) csDMARDs, n (%)	117 (65,0)
Лефлуномид Leflunomide	23 (12,8)
Метотрексат Methotrexate	77 (42,8)
Гидрохлорохин Hydroxychloroquine	7 (3,9)
Сульфасалазин Sulfasalazine	6 (3,3)
Прием >1 БПВП >1 csDMARD	4 (2,2)
Биологическая терапия, n (%) Biologic therapy, n (%)	63 (35,0)
Ритуксимаб Rituximab	25 (13,9)
Абатацепт Abatacept	18 (10,0)
Ингибиторы ФНОα TNFα inhibitors	11 (6,1)
Тоцилизумаб Tocilizumab	7 (3,9)
Ингибиторы янус-киназы Janus-activated kinase inhibitors	2 (1,1)

Примечание. РА – ревматоидный артрит, M – среднее значение, CO – стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й перцентили], ИМТ – индекс массы тела, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, DAS28 (Disease Activity Score) – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита, БПВП – базисный противовоспалительный препарат, ФНОα – фактор некроза опухоли α.

Note. RA – rheumatoid arthritis, M – mean value, SD – standard deviation, Me [Q25; Q75] – median [25th quartile; 75th quartile], BMI – body mass index, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, DAS28 – disease activity score in 28 joints, csDMARDs – conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, TNFα – tumor necrosis factor α.



Распределение больных ревматоидным артритом в зависимости от варианта терапии. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды.
 Distribution of rheumatoid arthritis patients depending on the therapy. csDMARDs – conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, GC – glucocorticoids.

Пероральные глюкокортикоиды (ГК) более 3 мес принимали 102 (56,7 %) пациентки, медиана кумулятивной дозы составила 7231,3 [3650,0; 16425,0] мг в преднизолоновом эквиваленте.

Только биологическую терапию получали 4 (2,2 %) пациентки, 10 (5,6 %) и 16 (8,9 %) человек – биологические препараты в сочетании с ГК и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) соответственно, а у 33 (18,3 %) обследованных лиц проводилась биологическая терапия в комбинации с ГК и БПВП (см. рисунок).

Сравнительный анализ показал, что пациентки, получавшие биологическую терапию, имели более длительный срок заболевания ($p = 0,001$), чаще получали пероральные ГК ($p = 0,021$), а активность РА была у них статистически значимо меньше, чем у лиц без данного вида лечения (табл. 2).

Саркопенический фенотип выявлен у 42 (23,3 %) пациенток с РА. Не обнаружено различий между группами женщин, получавших и не получавших биологические препараты, по антропометрическим показателям, количественным характеристикам мышечной массы, оцениваемым при DXA (ОММ, АММ и АМИ), и по числу лиц, имевших СПФ состава тела (табл. 3).

Определение мышечной силы с помощью кистевой динамометрии и теста ВСС продемонстрировало отсутствие различий между группами в зависимости от наличия биологической терапии. Однако отмечалась тенденция как к значимо лучшим результатам выполнения теста ВСС, так и по числу лиц, успешно его сделавших, у женщин, получавших данное лечение (табл. 4).

При сравнительной оценке физической работоспособности оказалось, что итоги теста ВИИ были

сопоставимы в обеих группах, а результаты ККТ ОФФ и скорости ходьбы у пациенток, получавших биологическую терапию, были лучше, чем у лиц в контрольной группе ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно). Выявлены также статистически значимые различия по числу женщин с нормальным уровнем физической работоспособности по итогам выполнения ККТ ОФФ и определению скорости ходьбы (см. табл. 4).

Нами были выделены пациенты, получавшие ритуксимаб, абатацепт, ингибиторы ФНО α и ингибиторы ИЛ-6. При попарных сравнениях этих групп с контролем без биологической терапии обнаружено, что у женщин, лечившихся ритуксимабом, отмечены значимо более высокие результаты ККТ ОФФ и скорости ходьбы ($p = 0,013$ и $p = 0,005$ соответственно), так же как и увеличение числа лиц, успешно выполнивших эти тесты ($p = 0,016$ и $p = 0,044$ соответственно). Пациентки, получавшие абатацепт, хотя и не отличались по результатам тестов в среднем, однако среди них было больше женщин, успешно выполнивших тест ВСС и ККТ ОФФ, а также имевших скорость ходьбы больше 0,8 м/с по сравнению с теми, кто не лечился биологическими препаратами ($p = 0,039$, $p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). В группах пациентов, получавших ингибиторы ФНО α и ингибиторы ИЛ-6, различия получены только по числу женщин со скоростью ходьбы более 0,8 м/с ($p = 0,022$ и $p = 0,003$ соответственно) (см. табл. 4).

При выполнении корреляционного анализа установлены прямые ассоциации между длительностью биологической терапии с показателями ККТ ОФФ ($r = 0,21$, $p = 0,041$) и скоростью ходьбы ($r = 0,26$, $p = 0,004$). Линейный однофакторный регрессионный анализ подтвердил связь между наличием биологической терапии

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия биологической терапии

Table 2. Comparative characteristics in patients depending on the presence of biological therapy

Параметр Variable	Есть биологическая терапия, n = 63 Biological therapy, n = 63	Нет биологической терапии, n = 117 Without biological therapy, n = 117	p
Возраст, лет, M ± CO Age, years, M ± SD	60,3 ± 8,9	58,1 ± 9,1	0,125
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75] BMI, kg/m ² , Me [Q25; Q75]	26,5 [23,5; 30,5]	26,0 [23,4; 29,4]	0,839
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75] RA duration, years, Me [Q25; Q75]	10,5 [7,0; 16,0]	7,0 [3,0; 11,0]	0,001
Длительность биологической терапии, мес, Me [Q25; Q75] Biological therapy duration, years, Me [Q25; Q75]	20,5 [11,0; 54,0]	–	–
Прием ГК, n (%) GC use, n (%)	43 (68,3)	59 (50,4)	0,021
Длительность приема ГК, лет, Me [Q25; Q75] GC use duration, years, Me [Q25; Q75]	6,0 [2,5; 9,0]	3,0 [1,3; 8,0]	0,051
Кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте), Me [Q25; Q75] GC cumulative dose, mg, Me [Q25; Q75]	8237,5 [3825,0; 20531,0]	6775,0 [2568,8; 13331,3]	0,187
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75] ESR, mm/h, Me [Q25; Q75]	17 [10; 27]	23 [16; 42]	0,002
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75] CRP, mg/L, Me [Q25; Q75]	2,4 [1,0; 8,1]	7,8 [1,9; 22,0]	0,001
DAS28, Me [Q25; Q75]	4,60 [3,77; 5,24]	5,30 [4,66; 6,0]	<0,001

Примечание: M – среднее значение, CO – стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й перцентили], ИМТ – индекс массы тела, РА – ревматоидный артрит, ГК – глюкокортикоиды, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, DAS28 (Disease Activity Score) – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита.
Note: M – mean value, SD – standard deviation, Me [Q25; Q75] – median [25th quartile; 75th quartile], BMI – body mass index, RA – rheumatoid arthritis, GC – glucocorticoids, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, DAS28 – disease activity score in 28 joints.

и лучшей физической работоспособностью по результатам ККТ ОФФ ($b^* = 0,24$; $p = 0,018$) и скорости ходьбы ($b^* = 0,28$; $p = 0,006$), преимущественно за счет лиц, получавших ритуксимаб, у которых аналогичные показатели составили $b^* = 0,25$; $p = 0,025$ и $b^* = 0,34$; $p = 0,003$ соответственно. Не выявлено ассоциаций между биологической терапией и ее длительностью с количественными показателями мышечной массы и тестами оценки мышечной силы ($p > 0,05$).

Обсуждение

Данные о частоте СП у больных РА варьируют в широких пределах. Так, по данным R. Dietzel и соавт., частота СП составила всего 4,5 % [3], несколько выше она была в работе российских авторов – 13,9 % [4], в то же время в исследованиях, проведенных M. Toii и соавт. [5] и A. Ngeuleu и соавт. [6], СП была установлена у 37,1 и 39,8 % пациентов с РА соответственно. Указанные различия могут быть связаны с использованием неодинаковых критериев СП, этническими особенностями и разными инструментальными способами определения состава тела, а также с тем, что для пациентов с РА не разработан собственный алгоритм диагностики СП и в исследованиях применяются

критерии, предложенные для пожилых людей с первичной СП. В представленном нами исследовании частота СПФ составила 23,3 %.

Наличие связи между СП и применением биологических препаратов привлекает внимание исследователей, но пока однозначные выводы сделать сложно, так как результаты весьма противоречивы. Например, M. Toii и соавт. показали, что при использовании биологической терапии без оценки ее длительности почти в 2 раза снижалась вероятность развития СП (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,78; $p = 0,028$) [5]. Вместе с тем в работе других японских авторов пациенты с СП и без СП значимо не различались по частоте приема генно-инженерных препаратов [7]. В нашей когорте также не выявлено различий по частоте СПФ в зависимости от наличия биологической терапии ($p > 0,05$).

В ряде исследований оценивалось влияние биологических препаратов на состав тела в проспективных наблюдениях, в которых тоже отмечалось как положительное влияние терапии на мышечную массу, так и отсутствие изменений на фоне этого лечения. Так, по данным японских ученых, через 12 мес биологической терапии в группе пациентов с РА не было

Таблица 3. Антропо- и денситометрические показатели пациенток в зависимости от наличия биологической терапии

Table 3. Anthropometry and dual X-ray absorptiometry data in patients depending on the presence of biological therapy

Параметр Variable	Есть биологическая терапия, n = 63 Biological therapy, n = 63	Нет биологической терапии, n = 117 Without biological therapy, n = 117	p
Окружность недоминантной конечности, см, M ± CO Circumference of a non-dominant Limb			
Голень Calf	35,2 ± 4,1	35,2 ± 3,6	0,904
Плечо Mid-upper arm	29,4 ± 4,9	29,2 ± 4,2	0,733
Окружность талии, см, M ± SD Waist circumference, cm, M ± SD	87,5 ± 11,9	85,5 ± 11,8	0,346
Окружность бедер, см M ± CO Hip circumference, cm, M ± SD	103,0 ± 9,7	100,6 ± 8,2	0,154
ОММ, кг, Me [Q25; Q75] Total muscle mass, kg, Me [Q25; Q75]	40,1 [35,4; 44,3]	39,5 [36,4; 43,2]	0,982
АММ, кг, Me [Q25; Q75] ASM, kg, Me [Q25; Q75]	16,5 [14,6; 19,2]	16,7 [15,3; 18,7]	0,831
АММ <15 кг, n (%) ASM <15 kg, n (%)	20 (31,7)	24 (20,5)	0,094
АМИ, кг/м ² , Me [Q25; Q75] RSMI, kg/m ² , Me [Q25; Q75]	6,3 [5,6; 7,2]	6,4 [5,8; 7,3]	0,512
АМИ <5,5 кг/м ² , n (%) ASMI <5.5 kg/m ² , n (%)	15 (23,8)	16 (13,7)	0,086
СПФ, n (%) Sarcopenic phenotype, n (%)	17 (27,0)	25 (21,4)	0,396

Примечание. M – среднее значение, CO – стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й перцентили], ОММ – общая мышечная масса, АММ – аппендикулярная мышечная масса, АМИ – аппендикулярный мышечный индекс, СПФ – саркопенический фенотип.

Note. M – mean value, SD – standard deviation, Me [Q25; Q75] – median [25th quartile; 75th quartile], ASM – appendicular skeletal muscle mass, ASMI – appendicular skeletal muscle index.

значимого изменения АМИ, однако у лиц с СП отмечен статистически значимый рост этого индекса с 5,22 до 5,44 кг/м² (p = 0,039). Уменьшилась также доля пациентов с СП с 43,7 до 27,1 % на фоне биологической терапии (p = 0,039). Кроме того, во всей группе значимо улучшились результаты тестов оценки мышечной силы и физической работоспособности: кистевая динамометрия увеличилась на 4 кг (p < 0,001), а время прохождения теста ВИИ уменьшилось на 0,7 с (p = 0,011) [8]. Однако в исследовании бразильских авторов не выявлено изменений АМИ и результатов тестов оценки мышечной силы под влиянием биологической терапии в течение года [9].

В работе G. Vial и соавт. показано значимое положительное влияние ингибиторов ФНОα на ОММ и АМИ при лечении исходно наивных по биологическим препаратам пациенток в отличие от группы, в которой больные получали генно-инженерные препараты с другими механизмами действия (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб) [10]. Между тем в более раннем исследовании шведских авторов не было значимых изменений ОММ и АММ при 2-летней терапии инфликсимабом, также в этой работе не выявлено раз-

ницы с контрольной группой в динамике показателей состава тела [11].

Необходимо отметить, что в такие исследования включалось разное, и чаще всего небольшое, число пациенток. Например, в двух работах французских авторов, в которых показано значимое увеличение ОММ, АММ и АМИ у больных, получавших тоцилизумаб в течение года, число обследованных лиц составляло 77 и 21 человек [12, 13]. S.G. Al Khayyat и соавт. в течение 18 мес наблюдали 20 пациенток, лечившихся ритуксимабом, и не отметили у них прироста мышечной массы [14]. Кроме того, и время, по истечении которого авторы делают выводы об изменениях состава тела, варьировало от 3 мес до 2 лет.

Несмотря на то что наше исследование являлось одномоментным, медиана длительности применения биологических препаратов составила почти 21 мес, и можно предполагать, что полученные нами значимые различия по результатам тестов оценки физической работоспособности (ККТ ОФФ, скорость ходьбы) обусловлены именно этим фактом.

Мы не получили различий в результатах тестов оценки мышечной силы между группами, что, по нашему

Таблица 4. Результаты тестирования мышечной силы и физической работоспособности
Table 4. Muscle strength and physical performance tests results

Параметр Variable	Нет биологической терапии, n = 117 Without biological therapy, n = 117	Есть биологическая терапия, n = 63 Biological therapy, n = 63	p	Ритуксимаб, n = 25 Rituximab, n = 25	Абатацепт, n = 18 Abatacept, n = 18	Ингибиторы ФНОα, n = 11 Inhibitors TNFα, n = 11	Тоцилизумаб, n = 7 Tocilizumab, n = 7
Тесты оценки силы мышц Muscle strength tests							
Кистевая динамометрия, кг, Me [Q25; Q75] Handgrip strength, kg, Me [Q25; Q75]	12 [8; 16]	13 [9; 17]	0,161	13 [10; 18]	14 [8; 18]	10 [8; 12]	14 [12; 16]
Динамометрия >16 кг, n (%) Handgrip strength > 16 kg, n (%)	36 (30,8)	22 (34,9)	0,570	10 (40,0)	6 (33,3)	1 (9,1)	4 (57,1)
Тест ВСС, с, Me [Q25; Q75] CST, s, Me [Q25; Q75]	16,9 [13,4; 22,0]	14,5 [12,0; 21,6]	0,075	14,7 [12,3; 22,0]	14,3 [11,7; 19,1]	20,0 [12,1; 31,3]	15,7 [14,4; 21,2]
Тест ВСС <15 с, n (%) CST <15 s, n (%)	36 (30,8)	28 (44,4)	0,068	12 (48)	10 (55,6) ⁵	4 (36,4)	2 (28,6)
Тесты оценки физической работоспособности Physical performance tests							
ККТ ОФФ, балл, Me [Q25; Q75] SPPB, points, Me [Q25; Q75]	9 [7; 9]	9 [9; 10]	0,016	10 [9; 11] ¹	10 [9; 11]	7 [7; 10]	10 [9; 10]
ККТ ОФФ >8 баллов, n (%) SPPB >8 points, n (%)	63 (53,8)	49 (77,8)	0,002	20 (80,0) ²	17 (94,4) ⁶	4 (57,1)	6 (85,7)
Скорость ходьбы, м/с, Me [Q25; Q75] Gait speed, m/s, Me [Q25; Q75]	0,8 [0,7; 1,0]	1,0 [0,8; 1,2]	0,002	1,03 [0,86; 1,20] ³	0,96 [0,72; 1,20]	0,83 [0,67; 1,0]	1,02 [0,93; 1,04]
Скорость ходьбы >0,8 м/с, n (%) Gait speed >0.8 m/s, n (%)	49 (41,9)	47 (74,6)	<0,001	16 (64,0) ⁴	14 (77,8) ⁷	8 (72,7) ⁸	7 (100,0) ⁹
Тест ВИИ, с, Me [Q25; Q75] TUG, s, Me [Q25; Q75]	10,1 [8,6; 12,3]	10,0 [8,0; 11,4]	0,221	9,0 [8,2; 11,0]	9,7 [8,9; 10,6]	11,4 [8,0; 13,1]	1,02 [0,93; 1,04]
Тест ВИИ <20 с, n (%) TUG <20 s, n (%)	111 (94,9)	61 (96,8)	0,544	25 (100,0)	18 (100,0)	9 (81,8)	7 (100)

Примечание. В таблицу по отдельным препаратам не включены данные пациенток, получавших ингибиторы янус-киназы, из-за их небольшого количества. 1-9 – по сравнению с лицами без биологической терапии: 1) p = 0,013; 2) p = 0,016; 3) p = 0,005; 4) p = 0,005; 5) p = 0,039; 6) p = 0,044; 7) p = 0,001; 8) p = 0,022; 9) p = 0,003. ВСС – «Встать со стула», ККТ ОФФ – краткий комплекс тестов оценки физической формы, ВИИ – «Встань и иди».
Note. The table does not contain data of patients receiving janus-activated kinase inhibitors due to their small amount. 1-9 – compared to persons without biological therapy: 1) p = 0,013; 2) p = 0,016; 3) p = 0,005; 4) p = 0,005; 5) p = 0,039; 6) p = 0,044; 7) p = 0,001; 8) p = 0,022; 9) p = 0,003.
CST – chair stand test (5-times sit-to-stand), SPPB – short physical performance battery, TUG – timed-up-and-go test.

мнению, соответствует ранее сделанным выводам о том, что для пациентов с РА должны быть разработаны отдельные критерии низкой мышечной силы вследствие того, что суставной синдром ведет к затруднениям при выполнении как кистевой динамометрии, так и теста ВСС [15]. Имевшиеся деформации суставов кистей, в том числе и у лиц, получавших биологическую терапию, не позволили качественно выполнять кистевую динамометрию, наряду с этим имелась тенденция лучшего выполнения теста ВСС у лиц, получавших биологические препараты.

Ограничения нашей работы: представленное исследование было одномоментным, пациенты на момент включения уже принимали биологические препараты с различной продолжительностью лечения;

число больных в отдельных группах различилось и составляло от 2 до 25 человек, что не позволило провести полноценный статистический анализ по взаимосвязи каждого препарата в отдельности с функциональным статусом скелетных мышц.

Заключение

Таким образом, в обследованной группе женщин с РА частота встречаемости СПФ составила 23,3 % и была сопоставимой у лиц, получавших биологические препараты и без данного вида лечения. Не выявлено различий в мышечной силе в зависимости от наличия биологической терапии, а физическая работоспособность скелетных мышц оказалась значимо лучше у женщин, получавших такое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rall L.C., Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1219–23. DOI: 10.1093/rheumatology/keh321
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046
- Dietzel R., Wiegmann S., Borucki D. et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open* 2022;8(2):e002600. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002600
- Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист* 2016;10(3):41–5. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist = The Clinician* 2016;10(3):41–5. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
- Torii M., Hashimoto M., Hanai A. et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29(4):589–95. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565
- Ngeuleu A., Allali F., Medrere L. et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int* 2017;37(6):1015–20. DOI: 10.1007/s00296-017-3665-x
- Mochizuki T., Yano K., Ikari K., Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19(9):907–12. DOI: 10.1111/ggi.13747
- Hasegawa E., Ito S., Kurosawa Y. et al. The efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs on sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2023;62(3):373–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.9600-22
- Santo R.C., Silva J.M., Lora P.S. et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study. *Clin Rheumatol* 2020;39(12):3603–13. DOI: 10.1007/s10067-020-05119-y
- Vial G., Lambert C., Pereira B. et al. The effect of TNF and non-TNF-targeted biologics on body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2021;10(3):487. DOI: 10.3390/jcm10030487
- Engvall I.L., Tengstrand B., Brismar K., Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):R197. DOI: 10.1186/ar3169
- Tournadre A., Pereira B., Duthel F. et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(4):639–46. DOI: 10.1002/jcsm.12189
- Toussiro E., Marotte H., Mulleman D. et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):224. DOI: 10.1186/s13075-020-02297-7
- Al Khayyat S.G., Falsetti P., Conticini E. et al. Bone-sparing effects of rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis – retrospective study. *Reumatologia* 2021;59(4):206–10. DOI: 10.5114/reum.2021.108430
- Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2020;58(6):678–82. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-678-682. Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., Nikitinskaya O.A. Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2020;58(6):678–82. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2020-678-82

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в сборе, анализе и интерпретации данных, в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия одобрена всеми авторами. Все авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Authors' contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Добровольская / O.V. Dobrovolskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Н.В. Демин / N.V. Demin: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

А.Ю. Феклистов / A.Yu. Feklistov: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

М.В. Козырева / M.V. Kozyreva: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

Н.В. Торопцова / N.V. Toroptsova: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Данное исследование является фрагментом фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный № 1021051403074-2).

Funding source. The study was conducted as part of the research work of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (State task No. 1021051403074-2).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. All patients signed informed consent to participate in the study and to release medical information.

DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K683



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

Е.В. Григорьева, Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай, И.С. Блохин, И.Е. Кондрашкин, М.А. Полиданов, А.П. Ребров
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия,
410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Елена Вячеславовна Григорьева lek133@yandex.ru

Цель исследования – изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных, анализ исходов COVID-19 и беременности, влияния сопутствующей патологии на тяжесть течения и частоту развития осложнений COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 109 историй болезни беременных, находившихся на лечении в 2021 г. в инфекционном отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с диагнозом COVID-19. Оценивались анамнез, сопутствующая патология, результаты объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования, терапия, осложнения, исходы COVID-19 и беременности.

Результаты. У большей части беременных отмечено среднетяжелое (у 55 % пациенток), тяжелое (у 24 %), крайне тяжелое (у 7 %) течение COVID-19 и только у 14 % женщин – легкое. У трети беременных выявлена сопутствующая патология. Наиболее часто встречалась артериальная гипертония. У 80 % беременных возникли осложнения COVID-19: цитокиновый шторм (у 50 %), острый респираторный дистресс-синдром (у 17 %), из них искусственная вентиляция легких потребовалась 5 %, летальность составила 4,6 %. В структуре осложнений беременности преобладали гестационная артериальная гипертония, гестационный диабет, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия. Осложнениями родов были преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод. Однако в большинстве случаев беременность (75 %) и роды (71 %) протекали без осложнений. Женщины в 95 % случаев были выписаны из стационара с выздоровлением или значимым клиническим улучшением.

Заключение. Несмотря на преобладание среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 у беременных, существенную долю сопутствующей патологии и осложнений, в большинстве случаев отмечены благоприятные исходы как COVID-19, так и беременности. Наличие синдрома артериальной гипертонии, возможно, следует рассматривать как прогностически неблагоприятный маркер тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 у беременных.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, роды, сопутствующие заболевания, артериальная гипертония, осложнения, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, преэклампсия, эклампсия, летальный исход

Для цитирования: Григорьева Е.В., Тяпкина Д.А., Бородай А.А. и др. Особенности течения COVID-19 у беременных. Клиницист 2023;17(2):28–38. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K683

Features of the course of COVID-19 in pregnant women

E.V. Grigoryeva, D.A. Tyapkina, A.A. Boroday, I.S. Blokhin, I.E. Kondrashkin, M.A. Polidanov, A.P. Rebrov

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Health Ministry of Russia; Russia, 410012 Saratov, 112 Bolshaya Kazachya St.

Contacts: Elena Vyacheslavovna Grigorieva lek133@yandex.ru

Aim. To study the features of the course of COVID-19 in pregnant women, the outcomes of a new coronavirus infection and pregnancy, the effect of concomitant pathology on the severity of the course and the frequency of complications of COVID-19.

Materials and methods. In the course of the work, a retrospective analysis of 109 medical histories of pregnant women who were treated in the infectious diseases department in 2021 with a diagnosis of COVID-19 was carried out. Anamnesis, concomitant pathology, results of objective examination, laboratory and instrumental methods of research, therapy, complications, outcomes of COVID-19 and pregnancy were evaluated.

Results. The majority of pregnant women had moderate – 55 % and severe – 24 % COVID-19, 7 % – extremely severe and only 14 % – mild. A third of pregnant women had concomitant pathology, arterial hypertension was the most common; 80 % of pregnant women had complications of COVID-19: cytokine storm – in 50 % of patients, acute respiratory distress syndrome – in 17 %, of which 5 % required artificial lung ventilation. The mortality rate was 4.6 %. The structure of pregnancy complications was dominated by gestational hypertension, gestational diabetes, premature placental

abruption, preeclampsia. Complications of childbirth – premature birth and premature discharge of amniotic fluid. However, in most cases, pregnancy (75 %) and childbirth (71 %) proceeded without complications. Women in 95 % of cases were discharged from the hospital with recovery or significant clinical improvement.

Conclusion. Despite the prevalence of moderate and severe forms of COVID-19 in pregnant women, a high percentage of concomitant pathology and complications, in most cases favorable outcomes of both COVID-19 and pregnancy were noted. The presence of hypertension syndrome should probably be considered as a prognostically unfavorable marker of severe course and adverse outcomes of COVID-19 in pregnant women.

Keywords: COVID-19, pregnancy, childbirth, concomitant diseases, hypertension, complications, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, preeclampsia, eclampsia, fatal outcome

For citation: Grigoryeva E.V., Tyapkina D.A., Boroday A.A. et al. Features of the course of COVID-19 in pregnant women. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(2):28–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K683

Введение

Пандемия, вызванная распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), по данным ВОЗ, признана одной из самых смертоносных в истории человечества [1]. По состоянию на 10 марта 2023 г. по всему миру зарегистрировано свыше 670 млн случаев заболевания, подтверждено более 6,8 млн летальных исходов [2]. К концу 2022 г. повсеместно отмечена отчетливая тенденция к снижению числа летальных исходов от COVID-19 практически на 90 % [1]. Однако высокая способность вируса SARS-CoV-2 к образованию новых штаммов, бессимптомное носительство, инфицирование наиболее уязвимых категорий граждан, развитие ранних и отдаленных осложнений после перенесенной инфекции, определяет интерес медицинского сообщества к COVID-19 [1, 3].

Особенно высокий риск развития тяжелых форм и жизнеугрожающих осложнений отмечен у лиц старше 60 лет, пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, ожирением, иммуносупрессией, что наиболее вероятно связано со снижением иммунной защиты организма [3].

Беременность – это физиологическое состояние, для которого характерна относительная иммуносупрессия, а также перестройка в работе всех систем организма (увеличивается объем циркулирующей крови и сердечный выброс, на 50 % возрастает клубочковая фильтрация, ограничивается экскурсия грудной клетки с последующей компенсаторной гипервентиляцией). Иммунологические изменения в организме беременной сложны и многогранны. С одной стороны, они направлены на защиту плода, с другой – на защиту ее организма от инфекций. Так, в период беременности увеличивается число Т-хелперов типа 2 (Th2) и уменьшается число Th1-клеток, циркулирующих естественных клеток-киллеров, число дендритных клеток в плазме, изменяется структура толл-подобных рецепторов. Перечисленные изменения способствуют уязвимости беременных к вирусным инфекциям [4]. Кроме того, физиологически протекающая беременность и физиологические роды сопряжены с адаптацией системы гемостаза, которая характеризуется определенными качественными сдвигами в различных звеньях данной

системы: существенным (до 150–200 %) повышением содержания всех (кроме фактора XIII) плазменных факторов свертывания крови, снижением активности (но не содержания) естественных ингибиторов свертывания крови (антитромбина III, протеина С), угнетением активности фибринолиза и незначительным увеличением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, т. е. возникает своего рода физиологическая гиперкоагуляция [5, 6]. COVID-19 выступает фактором высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. Физиологические изменения показателей гемостаза у беременных затрудняют интерпретацию лабораторных данных, связанных с гиперкоагуляцией при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [5, 6].

Таким образом, следовало бы ожидать развития тяжелых форм COVID-19 и высокую смертность у беременных [7]. Данные литературы на этот счет противоречивы. Ряд авторов указывают, что инфекция COVID-19 у беременных протекает так же или даже легче по сравнению с общей популяцией, а смертность составляет менее 2 % [8–10]. По данным других авторов, наблюдается повышенная частота тяжелого течения заболевания и смертности у беременных с COVID-19 [11, 12]. Риск развития тяжелых форм определяется наличием сопутствующей патологии – заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, почек, онкологией и ожирением [12–14]. Кроме того, COVID-19 почти у половины беременных протекает в бессимптомной или легкой форме. Это может приводить к несвоевременному обращению за медицинской помощью, позднему назначению адекватной терапии, развитию тяжелых осложнений и летальному исходу [15, 16].

Структура осложнений, возникающих на фоне COVID-19 у беременных и в общей популяции, во многом сходна и зависит от тяжести течения инфекции, сопутствующей патологии, а также от срока беременности. Среди осложнений, обусловленных беременностью, в I триместре возможны ее прерывание, развитие врожденных аномалий из-за повреждающего действия SARS-CoV-2 и влияния препаратов для его лечения, во II триместре – развитие вирус-опосредованного нарушения работы фетоплацентарного комплекса,

в III триместре из-за микроциркуляторных изменений в плаценте могут возникать преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды и острая гипоксия плода [17–20].

Таким образом, высокая вероятность развития тяжелого течения и жизнеугрожающих осложнений COVID-19 у беременных, осложненного течения беременности и родов, особенно у женщин с сопутствующей патологией, а также противоречивость данных в публикациях по данной тематике определили актуальность проведенного нами исследования.

Цель исследования – изучение особенностей течения COVID-19 у беременных, анализ исходов COVID-19 и беременности и влияния COVID-19 на течение беременности и родов, а также сопутствующей патологии на тяжесть течения и частоту развития осложнений COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 109 историй болезни беременных, находившихся в 2021 г. на лечении в инфекционном отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с диагнозом COVID-19. Сроки беременности пациенток были различны – от 3 до 40 нед. Диагностика COVID-19 и ведение беременных осуществлялись с учетом актуальной версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [21]. В 2021 г. выпущены 5 версий этих рекомендаций: 10-я (08.02.2021), 11-я (07.05.2021), 12-я (21.09.2021), 13-я (14.10.2021) и 14-я (27.12.2021). Принципиальное отличие: в рекомендациях 10-й (08.02.2021) и 11-й (07.05.2021) версий – применение генно-инженерных препаратов нежелательно; а в рекомендациях 12-й (21.09.2021) и более поздних версий их применение возможно в случае, если потенциальная польза превышает риск.

Методы обследования

Проведена оценка анамнеза, сопутствующей патологии, объективных данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, терапии, осложнений, исходов COVID-19 и беременности. В ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) был одобрен протокол исследования № 3 от 01.03.2023 «Особенности течения COVID-19 у беременных, влияние сопутствующей патологии на тяжесть течения COVID-19».

Методы статистического анализа

Проведен статистический анализ полученных результатов с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При оценке нормальности распределения количественных признаков применялись критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения признаков проводился расчет средней и ошибки средней арифметичес-

кой ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения – интерквартильного интервала ($Me [Q25; Q75]$). Вычислялись абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений) для качественных показателей. Определение возможной связи между степенью тяжести COVID-19, наличием сопутствующей патологии и исходом заболевания проводилось с помощью метода кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия χ^2 . Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $30,4 \pm 5,9$ года. Среди 109 беременных, истории болезни которых были проанализированы, 102 (93,6 %) женщины не были вакцинированы от COVID-19. Курение было указано в анамнезе только у 3 (2,8 %) беременных. Сроки беременности: I триместр – у 10 (9,2 %) женщин, II – у 38 (34,9 %), III – у 61 (55,9 %).

Ведущими жалобами при поступлении в стационар (табл. 1) были: выраженная общая слабость у 102 (93,6 %) беременных, лихорадка у 96 (88,1 %), сухой кашель у 85 (78 %), заложенность носа, насморк у 42 (38,5 %).

Таблица 1. Жалобы пациенток при поступлении в стационар, $n = 109$

Table 1. Complaints of patients upon admission to the hospital, $n = 109$

Жалоба Complaint	Число, абс. (%) Number, abs. (%)
Слабость Weakness	102 (93,6)
Лихорадка Fever	96 (88,1)
Кашель Cough	85 (78,0)
Отделение мокроты Sputum separation	41 (37,6)
Насморк, заложенность носа Runny nose, nasal congestion	42 (38,5)
Одышка Shortness of breath	24 (22,0)
Потеря вкуса и обоняния Loss of taste and sense of smell	22 (20,2)
Першение или боль в горле Sore throat or sore throat	21 (19,3)
Боли в грудной клетке при дыхании Chest pain when breathing	8 (7,3)
Боли в мышцах Muscle pain	4 (3,7)
Диарея Diarrhea	2 (1,8)

У 60 (62,5 %) пациенток отмечалась фебрильная лихорадка, у 36 (37,5 %) – субфебрилитет, у 13 (11,9 %) температура тела была в норме. Длительность лихорадочного периода составила 7,0 [3,0; 9,0] дней. Одышка беспокоила только 24 (22 %) пациенток. Кожный синдром (мелкоточечные геморрагические высыпания до назначения антикоагулянтов) отмечался только у 1 пациентки.

При анализе сопутствующей патологии (табл. 2) отмечено, что 76 (69,7 %) женщин были здоровы и не имели других заболеваний. Среди сопутствующих чаще всего встречались артериальная гипертония (АГ) (39,4 %), патология сердечно-сосудистой системы (15,2 %) и варикозная болезнь нижних конечностей (30,3 %). Оценить наличие ожирения не представлялось возможным, так как показатели индекса массы тела до беременности и прибавка в весе во время ее течения были указаны только у отдельных пациенток.

У 11 беременных с АГ диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 2 пациенток – II стадии. Параметры артериального давления (АД) – 125 [112,5; 130] и 80 [70; 87,5] мм рт. ст. (артериальная гипертензия 1-й степени тяжести отмечалась у 3 пациенток на момент госпитализации). У 11 пациенток с АГ после 20-й недели беременности развились гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) (в том числе у 7 паци-

енток с АД – 125 [119,0; 129,5] и 77,0 мм рт. ст. [70,0; 82,0]) и у 4 – преэклампсия (АД – 125,0 [115,0; 131,0] и 78,5 мм рт. ст. [75,25; 82,5]). У 7 беременных отмечалось повышение АД при поступлении в стационар максимально до 160 и 90 мм рт. ст., у 1 – до 200 и 100 мм рт. ст. с последующим снижением на фоне терапии. Все пациентки с АГ принимали препараты центрального действия, в 2 случаях – в комбинации с препаратами группы нифедипина. У остальных пациенток показатели АД были в норме.

По данным эхокардиографии у 8 беременных выявлена относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 2-й степени, признаков нарушения структуры и функции клапанов и миокарда не отмечалось. У 5 пациенток был III триместр беременности, поэтому данные изменения можно считать функциональными, обусловленными беременностью, у 3 – I триместр и начало II триместра, что с наибольшей вероятностью можно расценивать как проявления дисплазии соединительной ткани сердца.

У 105 (96,3 %) пациенток в мазке из носа и ротоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2 (с применением метода амплификации нуклеиновых кислот – полимеразной цепной реакции). В остальных случаях диагноз «интерстициальные изменения в легких, характерные для COVID-19» поставлен по данным

Таблица 2. Сопутствующие заболевания беременных, n = 33

Table 2. Concomitant diseases of pregnant women, n = 33

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases		Число, абс. (%) Number, abs. (%)
Артериальная гипертония Arterial hypertension		13 (39,4)
Патология сердца Pathology of the heart	Относительная недостаточность митрального (МК) и трикуспидального клапанов II степени Relative insufficiency of the mitral (MV) and tricuspid valves of the II degree	3 (9,1)
	Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток Congenital heart disease. Open Ductus arteriosus	1 (3,1)
	Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: пролапс передней створки МК 2-й степени, пролапс задней створки МК 3-й степени Syndrome of connective tissue dysplasia of the heart: prolapse of the anterior leaf of the MV 2 degree, prolapse of the posterior leaf of the MV 3 degree	1 (3,1)
Варикозная болезнь нижних конечностей Varicose veins of the lower limbs		10 (30,3)
Тромбоз наружных геморроидальных узлов Thrombosis of external hemorrhoids		4 (6,1)
Заболевания органов дыхания Respiratory diseases	Бронхиальная астма Bronchial asthma	1 (3,1)
	Хронический бронхит Chronic bronchitis	1 (3,1)
Ревматические заболевания (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, антифосфолипидный синдром) Rheumatic diseases (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, antiphospholipid syndrome)		2 (6,1)

компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости (ОГП): КТ1 – у 3 пациенток и КТ2 – у 1.

Рентгенологическое исследование ОГП выполнено 107 (98,2 %) пациенткам при госпитализации в стационар: рентгенография – 29 (27,1 %) пациенткам, КТ – 78 (72,9 %). Интерстициальные изменения в легких, характерные для COVID-19, были выявлены у 84 (78,5 %) пациенток (табл. 3). При поступлении в стационар у большинства отмечены интерстициальные изменения в легких 1-й степени согласно данным рентгенографии (8,4 %) и КТ (28 %), 2-й степени – по данным рентгенографии (8,4 %) и КТ (15,9 %), 3-й – при рентгенографии (3,7 %) и КТ (6,5 %), 4-й – при рентгенографии (2,8 %) и КТ (4,6 %). Части пациенток выполнялось рентгенологическое исследование ОГП в динамике и при выписке.

Признаки дыхательной недостаточности отмечались у пациенток с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, показатели SpO₂ по данным пульсоксиметрии составили 93,0 % [91,25; 95,0] и 90,0 % [86,0; 90,25] соответственно.

При анализе результатов лабораторных методов исследования выявлены следующие изменения (табл. 4):

- **общий анализ крови (ОАК):** умеренный лейкоцитоз ($12,8 \times 10^9/\text{л}$ [10,6; 16,8]) – у 96 (88,1 %) пациенток, лимфопения (1,00 [0,7; 1,3]) – у 51 (46,8 %) беременной, анемия ($96,6 \pm 1,0$ г/л) – у 104 (95,4 %);

• **биохимический анализ крови:**

- повышение уровня С-реактивного белка (максимально 37,7 г/л [15,7; 69,7]) – у 99 (90,8 %) пациенток; уровня АСТ (максимально до 41,9 Ед/л [26,0; 79,0]) – у 60 (55 %) и уровня АЛТ (максимально 54,0 Ед/л [27,6; 97,9]) – у 66 (60,6 %) беременных, в большей степени отмечалось повышение уровня АЛТ;
- уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) соответствовал сроку беременности у 8 (7,3 %) пациенток;
- уровень ферритина был повышен у 3 (2,8 %) пациенток в I триместре беременности, у 27 (24,8 %) во II и у 7 (6,4 %) в III (нормы по триместрам: I – до 100, II – до 75, III – до 15 мкг/л);
- уровень прокальцитонина в большинстве случаев оставался пределах нормы, повышение более 0,5 нг/мл отмечено у 18 (16,5 %) пациенток;
- гипергликемия регистрировалась у 32 (29,4 %) женщин (максимально до 6,4 ммоль/л [5,2; 8,5]): гестационный сахарный диабет – у 5 (15,6 %), стероидный сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) – у 27 (84,4 %). Уровень глюкозы к моменту выписки нормализовался у всех женщин.

Остальные биохимические показатели оставались в пределах нормы.

При оценке гемостазиограммы выявлено повышение максимально до 13,6 [12,8; 14,8] с протромбинового

Таблица 3. Данные по проведенному рентгенологическому исследованию органов грудной полости у пациенток, n = 107

Table 3. Data on X-ray examination of the thoracic cavity organs in patients, n = 107

Объем поражения легких The volume of lung damage	Число пациенток, прошедших The number of patients who have passed			
	рентгенографию (РГ), абс. (%) radiography (RG), abs. (%)		компьютерную томографию (КТ), абс. (%) computed tomography (CT), abs. (%)	
	при поступлении upon admission	при выписке at discharge	при поступлении upon admission	при выписке at discharge
РГ1/КТ1 RG1/CT1	9 (8,4)	2 (1,8)	30 (28)	6 (5,5)
РГ2/КТ2 RG2/CT2	9 (8,4)	3 (2,8)	17 (15,9)	2 (1,8)
РГ3/КТ3 RG3/CT3	4 (3,7)	2 (1,8)	7 (6,5)	2 (1,8)
РГ4/КТ4 RG4/CT4	3 (2,8)	0 (0)	5 (4,6)	1 (0,9)
Патологии не выявлено Pathology is not revealed	3 (2,8)	0 (0)	18 (16,8)	0 (0)
Очаговые изменения Focal changes	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)

Примечание: РГ1 – РГ4/КТ1 – КТ4 – стадии (объем) поражения легких, выявленные при рентгенографии или компьютерной томографии: 1 – менее 25 % объема легких, 2–25–50 %, 3–50–75 %, 4 – более 75 %.

Note: RG1– RG4/CT1– CT4 – designation of lung lesion volume: 1 – less than 25 % of lung volume, 2–25–50 %, 3–50–75 %, 4 – more than 75 %.

Таблица 4. Данные лабораторных исследований у беременных пациенток

Table 4. Laboratory data from pregnant patients

Показатель, единица измерения Indicator, unit of measurement	Значения нормальных колебаний Values of normal oscillations	Значение Me [Q25; Q75] или M ± SD Value Me [Q25; Q75] или M ± SD	
		при поступлении upon admission	при выписке at discharge
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells (WBC), × 10 ⁹ /l	4,0–9,2	12,8 [10,6; 16,8]	10,5 [8,3; 12,7]
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Neutrophils (NEUT), × 10 ⁹ /l	2,0–5,8	8,9 ± 2,8	6,65 [4,83; 8,87]
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л Lymphocytes (LYMPH), × 10 ⁹ /l	1,2–3,0	1,00 [0,7; 1,3]	2,29 [1,78; 2,89]
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets (PLT), × 10 ⁹ /l	150–400	178,2 ± 64,5	253,0 [197,0; 311]
Гемоглобин, г/л Hemoglobin (HBG), g/l	115–160	97,9 ± 12,0	105,0 [99,0; 113]
Эритроциты, × 10 ¹² /л Red Blood cells (RBC), × 10 ¹² /l	3,5–5,6	3,4 ± 0,4	3,61 [3,38; 3,82]
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein (CRP), mg/l	0–5	37,7 [15,7; 69,7]	2,5 [1,8; 3,0]
Креатинин, мкмоль/л Creatinine (CREA), mmol/l	44–124	70,0 [64,0; 78,6]	62,7 [57,4; 70,3]
Аспарагиновая трансфераза (АСТ), Ед/л Aspartic transferase (AST), Units/l	5,0–40,0	41,9 [26,0; 79,0]	20,2 [14,8; 34,4]
Аланиновая трансфераза (АЛТ), Ед/л Alanine Transferase (ALT), Units/l	5,0–40,0	54,0 [27,6; 97,9]	32,8 [19,5; 55,5]
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ед/л Lactate Dehydrogenase (LDG), Units/l	0–248	190,15 [161,0; 26]	164,9 [141,0; 207]
Креатинфосфокиназа (КФК), Ед/л Creatine Phosphokinase (KFK), Units/l	26–174	67,0 [57,0; 118,0]	60,35 [53,0; 97,4]
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/ml	30–400	64,0 [41,05; 136,9]	45,0 [27,9; 101,75]
Холестерин, ммоль/л Cholesterol (CHOL), mmol/l	3,3–5,3	6,2 [4,97; 7,4]	5,85 [4,78; 7,1]
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %, Glycated Hemoglobin (HbA1c), %	4,8–5,9	5,0 ± 0,5	4,9 ± 0,6
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,9–6,1	6,4 [5,2; 8,5]	4,6 [4,1; 6,0]
Калий (К), ммоль/л Potassium, mmol/l	3,5–5,3	3,96 [3,61; 4,3]	3,81 [3,52; 4,06]
Протромбиновое время, с Prothrombin time (PT), sec.	9,4–11,3	13,6 [12,8; 14,8]	10,6 [10,1; 12,4]
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	1,5–4,0	5,2 [4,4; 5,9]	3,5 ± 1,3
АЧТВ, с APTT, sec.	23,4–31,5	31,6 ± 5,4	22,4 [20,1; 25,5]

Сокращения: Me (Q25– Q75 %), где Me – медиана, Q25 – Q75 % – интерквартильный размах показателя, M ± SD (mean ± standard deviation) – среднее ± стандартное отклонение, АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время.
Abbreviations: Me (Q25– Q75 %), where Me is the median, Q25 – Q75 % is the interquartile range of the indicator, M ± SD (mean ± standard deviation) – mean ± standard deviation, APTT – activated partial thromboplastin time.

времени и максимально до $31,6 \pm 5,4$ с активированного частичного тромбопластинового времени на фоне антикоагулянтной терапии, клинических признаков гипокоагуляции не было. Повышение фибриногена до $5,2$ [4,4; 5,9] г/л встречалось у 89 (81,7 %) женщин. У 85 (80 %) беременных исследованы качественным методом Д-димеры, в 98,8 % случаев отмечалась положительная реакция, которая сохранялась при выписке у 91,4 % пациенток.

С учетом всех данных средняя степень тяжести COVID-19 диагностирована у 60 (55,1 %) пациенток, тяжелая – у 26 (23,9 %), крайне тяжелая – у 8 (7,3 %), легкая – только у 15 (13,8 %).

Длительность стационарного лечения составила $11,0$ [8,0; 15,0] койко-дней. Всем пациенткам проводилась терапия согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: назначались системные ГК – 89 (81,7 %) больным, низкомолекулярные гепарины – 108 (99,1 %), генно-инженерные биологические препараты – 66 (60,6 %), парацетамол – 89 (81,7 %). В терапии использованы следующие ингибиторы рецептора интерлейкина-6: тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб, олокизумаб; переносимость препаратов была удовлетворительной, побочных эффектов не отмечено. Длительность терапии ГК составила $10,0$ [7,0; 15,0] дней. Антибактериальная терапия проводилась 60 (55 %) пациенткам, ее длительность составила $11,0$ [7,0; 14,0] дней. Назначались антибактериальные препаратов следующих групп: цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы, линезолид, полимиксин, фосфомицин, ванкомицин. Достаточно редко – у 9 (8,3 %) пациенток – применялись противовирусные препараты фавипиравир, ремдесивир, тенофовир в связи с госпитализацией на 3–5-е сутки от начала заболевания.

В ходе стационарного лечения всем пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза или плода, при этом патологии не было у 64 (53,8 %) женщин. Чаще всего наблюдались: особенности положения плода – у 7 (5,9 %) женщин, маловодие – у 6 (5,0 %), нарушение маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарная недостаточность – у 8 (7,3 %); инфаркт плаценты выявлен только у 1 пациентки, антенатальная гибель плода последовала в 1 случае. Маловодие встречалось у 2 (33,3 %) пациенток со среднетяжелым течением COVID-19, у 2 (33,3 %) – с тяжелым и 2 (33,3 %) с очень тяжелым течением инфекции.

С прогрессирующей беременностью выписаны из стационара 86 (78,9 %) женщин. Из оставшихся 23 пациенток у 1 (4,3 %) произошел поздний самопроизвольный выкидыш и еще у 1 (4,3 %) – антенатальная гибель плода, у 21 (91,3 %) роды прошли в стационаре: естественные – у 7 (33,3 %) пациенток и при кесаревом сечении – у 14 (66,7 %).

Оценивалось развитие осложнений беременности и родов в данную госпитализацию (табл. 5). Более чем у половины женщин осложнений во время беременности (82 женщины, или 75,2 %) и родов (15 женщин, или 71,4 %) не возникло. Наиболее часто отмечались: ГАГ (у 7 пациенток), гестационный диабет (у 5), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (у 5) и преэклампсия (у 4). Самыми распространенными осложнениями стали: преждевременные роды (14,2 %) и преждевременное излитие околоплодных вод (9,5 %).

Таблица 5. Осложнения беременности и родов у пациенток, включенных в исследование

Table 5. Complications of pregnancy and childbirth in patients included in the study

Осложнение Complication	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Осложнение беременности, n = 109 Complication of pregnancy, n = 109	
Отсутствуют Missing	82 (75,2)
Гестационная артериальная гипертензия Gestational arterial hypertension	7 (6,4)
Гестационный диабет Gestational diabetes	5 (4,6)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of a normally located placenta	5 (4,6)
Преэклампсия Preeclampsia	4 (3,7)
Острый респираторный дистресс синдром + острая гипоксия плода Acute respiratory distress syndrome + acute fetal hypoxia	3 (2,8)
Истмико-цервикальная недостаточность Isthmic-cervical insufficiency	2 (1,8)
Осложнение в родах, n = 21 Complications in childbirth, n = 21	
Отсутствуют Missing	15 (71,4)
Преждевременные роды Premature birth	3 (14,2)
Преждевременное излитие околоплодных вод Premature discharge of amniotic fluid	2 (9,5)
Стремительные роды Rapid childbirth	1 (4,7)
Слабость родовой деятельности Weakness of labor activity	1 (4,7)

С выздоровлением выписаны из стационара 104 (95,4 %) пациентки. Из осложнений COVID-19 чаще встречались цитокиновый шторм (55 женщин, или 50,5 %) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (18, или 16,5 %), у 6 пациенток отмечалось развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН), потребовавшей искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (табл. 6). У 27 (24,8 %) пациенток развилась гипергликемия на фоне терапии ГК, при отмене препаратов уровень глюкозы нормализовался у всех женщин.

Таблица 6. Осложнения и исходы COVID-19 у беременных пациенток, n = 109

Table 6. Complications and outcomes of COVID-19 in pregnant patients, n = 109

Параметр Parameter	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Исход заболевания The outcome of the disease	
Выписка из стационара Discharge from the hospital	104 (95,4)
Летальный исход Fatal outcome	5 (4,6)
Осложнение Complication	
Развитие цитокинового шторма Cytokine storm	55 (50,5)
Развитие острого респираторного дистресс-синдрома (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии) Acute respiratory distress syndrome (transfer to the intensive care unit)	18 (16,5)
Острая дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция легких Acute respiratory failure, artificial lung ventilation	6 (5,5)
Стероидный сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе на фоне приема глюкокортикоидов Steroid diabetes mellitus impaired glucose tolerance while taking glucocorticoids	27 (24,7)
Тромбоз глубоких вен голени Deep vein thrombosis of the lower leg	2 (1,8)
Миокардиодистрофия Myocardiodystrophy	2 (1,8)
Острое почечное повреждение Acute renal injury	1 (0,9)
Миокардит Myocarditis	1 (0,9)
Сепсис Sepsis	1 (0,9)
Инфаркт селезенки Spleen infarction	1 (0,9)

Летальный исход наступил в 5 (4,6 %) случаях: скончались 4 пациентки с крайне тяжелым течением, одна – с тяжелым течением COVID-19. Средний возраст этих больных был 27,0 [26,0; 30,0] года. У 2 пациенток с летальным исходом установлено наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия). Гестационный срок беременности у скончавшихся: III (4 пациентки) и II (1 пациентка) триместры. Среди осложнений беременности были: внутриутробная гибель плода (1), ОРДС плода (1), острая гипоксия (1), преждевременные роды (1), стремительные роды (1). Среди осложнений COVID-19 установлено развитие цитокинового шторма, острого почечного повреждения, ОДН, миокардита и сепсиса. Все пациентки находились в реанимационном отделении на ИВЛ.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что у большей части беременных, заболевших COVID-19, отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, преимущественно это были женщины на поздних сроках беременности. При этом у 80 % беременных COVID-19 сопровождался развитием осложнений – у половины пациенток отмечалась тяжелая системная воспалительная реакция (цитокиновый шторм). Полученные результаты анализа согласуются с опубликованными данными, в которых отмечается существенная доля тяжелого течения COVID-19 у беременных, особенно в III триместре; однако частота развития осложнений, таких как ОРДС, представлена 70 %, из них 20 % больных требовалось проведение ИВЛ [11, 12]. В нашем исследовании только у 17 % отмечался ОРДС и только в 5 % случаев потребовалось проведение ИВЛ.

В структуре сопутствующей патологии, определяющей тяжесть течения COVID-19, по данным литературы, описаны: сахарный диабет (18 % пациентов), ожирение (мы не могли проанализировать данную взаимосвязь из-за отсутствия информации в медицинской документации); заболевания органов дыхания – 25 % (синдром ночного апноэ, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), в нашем исследовании только у 2 пациенток в анамнезе отмечены заболевания органов дыхания [12–14]. Среди наших пациенток сахарного диабета выявлено не было; но в 24,8 % случаев зарегистрирована гипергликемия на фоне терапии ГК, при отмене препаратов уровень глюкозы нормализовался. По данным различных источников, гипергликемия при COVID-19 встречается в 20–70 % случаев [22, 23].

Патология сердечно-сосудистой системы в опубликованных исследованиях составляла 17 % (артериальная гипертензия, кардиомиопатия), хотя было показано преобладание артериальной гипертензии в группе небеременных пациенток. В нашем исследовании обращало на себя внимание наличие синдрома

артериальной гипертензии в структуре как сопутствующей патологии, так и при осложнениях беременности. Среди пациенток с артериальной гипертензией чаще, чем у пациентов без артериальной гипертензии, отмечались тяжелые формы поражения легких, требующие выполнения ИВЛ ($p = 0,004$). Также у пациентов с ГАГ статистически значимо чаще отмечались выраженные изменения в легких – КТЗ ($p = 0,002$), КТ4 – ($p = 0,006$), чем у пациенток без АГ. У 2 пациенток из 5 умерших также была артериальная гипертензия. Предполагаемая взаимосвязь тяжелого течения COVID-19 с артериальной гипертензией может быть обусловлена нарушением работы ренин-ангиотензиновой (РАС) системы из-за секвестрации и деградации ангиотензинпревращающего фермента-2 при связывании вируса. Трофобласты плаценты особенно чувствительны к изменениям концентрации рецепторов ангиотензина, которые происходят во время беременности, и у некоторых женщин с преэклампсией имеются аутоантитела, которые стимулируют рецептор ангиотензина 1 (АТ1). Это аутоантитело к АТ1 связывается с рецепторами АТ1 в трофобластах, где оно синергично взаимодействует с АТ2, нарушая плацентацию и, следовательно, нормальную функцию РАС, что связано с преэклампсией [16].

По остальным параметрам (сопутствующая патология, данные лабораторных методов исследования, осложнения беременности, родов и COVID-19) статистически значимых различий получено не было. Несмотря на преобладание среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, беременность (75 %) и роды (71 %) в большинстве случаев протекали без осложнений. Среди осложнений беременности преобладали ГАГ, гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсия. Согласно данным других авторов [17–20] наиболее распространенными осложнениями беременности были: послеродовое кровотечение – у 54,5 % (от 7 до 94 %), в нашем наблюдении кровотечений после родов не отмечалось; преждевременные роды (от 12 до 34 % случаев), наши результаты – 14,2 % женщин. В 14 (66,7 %) случаях родоразрешение выполнено кесаревым сечением, основные показания – тяжелое течение COVID-19, гипоксия плода, рубец на матке, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности. Согласно клиническим рекомендациям родоразрешение через естественные родовые пути является предпочтительным методом родоразрешения беременных с COVID-19, оперативное родоразрешение рекомендовано в первую очередь при наличии акушерских показаний, а также при тяжелом течении COVID-19. Однако в большинстве публикаций указана значимая доля оперативного родоразрешения – данные китайских и итальянских исследователей (92 и 96 % случаев); до пандемии доля операций кесарева сечения в стационарах г. Москвы

составляла 25 %, в 2021 г. – 42,5 % [9, 13, 14, 19, 24]. Однако некоторые авторы отмечают, что повышенная частота оперативного родоразрешения может быть связана не столько с наличием абсолютных показаний, сколько со сложной эпидемиологической ситуацией и отсутствия четкого представления о воздействии вируса на плод [19].

Уровень летальности небеременных госпитализированных пациенток по данным литературы составляет 6,4 % (4,4–8,5 %), а смертность от всех причин у беременных пациенток – 9,6–13,3 %, по данным других авторов – от 2 до 27 %. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют достоверно оценить влияние COVID-19 на материнскую смертность в популяции в целом. К настоящему времени показатели материнской смертности за 2020 г. представили около 20 % стран, в которых нерепрезентативно высока доля обеспеченных и/или сравнительно небольших групп населения, что ограничивает возможность экстраполяции оценок на генеральную совокупность [11–25].

Согласно данным Минздрава России от 2021 г. общая смертность от COVID-19 среди пациентов с выявленной инфекцией в стране составила 1,5–4 %, в стационарах – 7–15 %. Всего в 2021 г. в РФ зафиксированы 482 материнских смерти от всех причин, в Саратовской области – 21 (данные Росстата). В 2020 г. из-за коронавирусной инфекции скончались 103 беременные женщины. В 2021 г. в РФ материнская смертность с подтвержденным COVID-19 возросла втрое [8–20, 25]. В нашем исследовании умерло 5 (4,6 %) беременных, летальный исход в первую очередь был обусловлен тяжестью течения COVID-19. Статистически значимой зависимости летального исхода от сопутствующей патологии, лабораторных параметров, сроков беременности, осложнений беременности не выявлено, а 95 % женщин выписаны из стационара с выздоровлением или со значительным клиническим улучшением.

Настоящая работа имела ограничения: небольшой объем выборки пациентов, включенных в исследование, невозможность сравнения течения и исходов беременности у пациенток без COVID-19, частичное отсутствие необходимой информации в медицинской документации.

Заключение

Несмотря на преобладание среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, высокую частоту развития осложнений, преимущественно системного воспалительного характера, в большинстве случаев исходы беременности, родов и собственно COVID-19 были благоприятными. Наличие синдрома АГ, как в рамках ГБ, так и в структуре осложнений беременности, возможно, следует рассматривать как прогностически неблагоприятный маркер тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. *J Res Health Sci* 2021;21(1):e00502. DOI: 10.34172/jrhs.2021.40
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». *Кардиология* 2020;60(11):30–4. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. International Registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARS-CoV-2)”. *Kardiologiya = Cardiology* 2020; 60(11):30–4. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
- Wastnedge E., Reynolds R., van Boeckel S. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* 2021;101(1):303–18. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020
- Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H. et al. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016;27(2):89–94. DOI: 10.5830/CVJA-2016-021
- Kadir R.A., Kobayashi T., Iba T. et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry – Communication from the ISTH SSC for Women’s Health. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):3086–98. DOI: 10.1111/jth.15072
- Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 2020;222(6):521–31. DOI: 10./j.ajog.2020.03.021
- Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020;25(1):39. DOI: 10.118/s40001-020-00439-w
- Андреева М.Д., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А. и др. Родоразрешение в условиях инфицирования COVID-19: клиническое наблюдение. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2020;8(2):25–35. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12001
Andreeva M.D., Karakhalis L.Yu., Penzhoyan G.A. et al. Delivery in the setting of COVID-19 infection: a clinical observation. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2020;8(2): 25–35. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12001
- Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52(3):501–3. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.04.005
- Liu D., Li L., Wu X. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(1):127–32. DOI: 10.2214/AJR.20.23072
- Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L. et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2(3):100134. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
- Сахаутдинова И.В., Таупова И.М., Засыдкин И.С., Р. И. Громенко. Течение беременности, роды и перинатальные исходы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана* 2021;16(6):47–50. Sakhautdinova I.V., Taupova I.M., Zasyadkin I.S., Gromenko R.I. Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in the new coronavirus infection COVID-19. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2021;16(6):47–50. (In Russ.).
- Capobianco G., Sadari L., Aliberti S. et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:543–58. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.006
- Mullins E., Evans D., Viner R.M. et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(5):586–92. DOI: 10.1002/uog.22014
- Verma S., Carter E.B., Mysorekar I.U. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol* 2020;84(5):e13308. DOI: 10.1111/aji.13308
- Thompson J.L., Nguyen L.M., Noble K.N. et al. COVID-19-related disease severity in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2020;84(5):e13339. DOI: 10.1111/aji.13339
- Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(5):1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208
- Вуколова В.А., Енькова Е.В., Рыжиков Ю.С. и др. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19. *Вестник новых медицинских технологий* 2020;6:56–62. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16778
Vukolova V.A., Enkova E.V., Ryzhikov Yu.S. Evaluation of the course of pregnancy, childbirth and the condition of the fetus in women with COVID-19. *Vestnik novyx medicinskix tehnologij = Bulletin of new medical technologies.* 2020;6:56–62. (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16778
- Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(7):799–805. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции». Версия 10 (08.02.2021). Минздрав России. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf
Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infections”. Version 10 (08.02.2021). The Ministry of Health of Russia. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf
- Vérbic M.D., Gruban J., Kos M.K. Incidence and control of steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients at a tertiary care centre for lung diseases. *Pharmacol Reports* 2021;73(3):796–805. DOI: 10.1007/s43440-021-00234-2
- Hamdy O., Gabbay R.A. Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units. *Diabetes Care* 2020;43(8):e81–2. DOI: 10.2337/dc20-0944
- Адамян Р.В., Вечерко В.И., Коньшева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2021;27(3):70–7. DOI: 10.17116/repro20212703170
Adamyan R.V., Vecherko V.I., Konysheva O.V., Harchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reprodukcii = Reproduction problems* 2021;27(3):70–7 (In Russ). DOI: 10.17116/repro20212703170
- Барановская Е.И. Материнская смертность в современном мире. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2022;16(3):296–305. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.279
Baranovskaya E.I. Maternal mortality in the modern world. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukciya = Obstetrics, gynecology and reproduction* 2022;16(3):296–305. (In Russ). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.279

Вклад авторов

Е.В. Григорьева, А.П. Ребров: концепция, дизайн, написание статьи, редактирование;
Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай: сбор, обработка материала, написание статьи;
И.С. Блохин, И.Е. Кондрашкин, М.А. Полиданов: сбор материала.

Authors' contributions

E.V. Grigoryeva, A.P. Rebrov: concept, design, article writing, editing,
D.A. Tyapkina, A.A. Boroday: collection, processing of material, writing an article,
I.S. Blokhin, I.E. Kondrashkin, M.A. Polidanov: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Григорьева / E.V. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>
Д.А. Тяпкина / D.A. Tyapkina: <https://orcid.org/0000-0001-7886-1175>
А.А. Бородай / A.A. Boroday: <https://orcid.org/0000-0002-6632-5110>
И.С. Блохин / I.S. Blokhin: <https://orcid.org/0000-0003-3224-6913>
И.Е. Кондрашкин / I.E. Kondrashkin: <https://orcid.org/0000-0001-8827-8143>
М.А. Полиданов / M.A. Polidanov: <https://orcid.org/0000-0001-7538-7412>
А.П. Ребров / A.P. Rebrov: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования (№ 3 от 01.03.2023 г.) одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol (No. 3 of 01.03.2023) was approved by the committee on biomedical ethics of Regional Clinical Hospital of Saratov.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ТЕСТОВ)

С.Ю. Мухтаренко¹, Т.М. Мураталиев^{1,2}, З.Т. Раджапова³

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; Кыргызская Республика, 720020 Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92;

³Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина; Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Светлана Юрьевна Мухтаренко muhtarenko@yandex.ru

Цель исследования – изучить гендерные особенности аффективных расстройств (распространенность и выраженность тревоги и депрессии) и качество жизни (КЖ) у больных коронарной болезнью сердца (КБС) по данным скрининга и психометрических тестов.

Материалы и методы. С использованием скрининговой анкеты для выявления расстройств аффективного спектра (САВРАС) обследованы 576 больных с верифицированным диагнозом «КБС»: 385 (67,8 %) мужчин и 191 (33,2 %) женщина. Из общей группы скрининга с использованием шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) обследованы 383 пациента, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – 351 больной КБС. У 242 больных КБС определен показатель КЖ с использованием модифицированного Сизтлского опросника для больных стенокардией (МСОС).

Результаты. В общей группе больных КБС, обследованных с помощью САВРАС, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) были диагностированы у 81 %, отсутствие ТДР – у 19 %, $p < 0,0001$. В группе больных, обследованных с помощью САВРАС и шкалы BDI, наличие ТДР отмечалось у 78,9 %, отсутствие – у 21,1 %, $p < 0,0001$. Скрининг больных, обследованных с использованием шкалы BDI, выявил более высокую частоту встречаемости ТДР у женщин: 95 % против 71,5 %, $p < 0,0001$ у мужчин. Общий балл по шкале тревоги HADS у мужчин составил $7,9 \pm 4,7$, у женщин – $10,28 \pm 3,9$, $p < 0,0001$, а по шкале депрессии HADS – $6,32 \pm 3,92$ и $7,7 \pm 4,18$ соответственно, $p < 0,004$. Уровень депрессии по BDI у мужчин был $14,07 \pm 9,82$, у женщин – $17,75 \pm 8,42$, $p < 0,0004$. Отсутствие симптомов депрессии по шкале BDI отмечалось чаще в группе мужчин по сравнению с группой женщин: 36,9 % и 19,2 %, $p < 0,0005$. Частота встречаемости выраженной тревоги (45,8 % и 28,7 %, $p < 0,002$) и депрессии (26,2 % и 11,5 %, $p < 0,0004$) по HADS была выше в группе женщин по сравнению с группой мужчин. Значение показателя КЖ по МСОС было выше у мужчин ($25,4 \pm 7,1$ и $22,4 \pm 4,8$, $p < 0,001$).

Заключение. В данном исследовании скрининг больных КБС с использованием САВРАС и психометрических тестов (BDI и HADS) выявил более высокую частоту встречаемости ТДР и психосоциальных факторов риска (тревоги и депрессии) в группе женщин по сравнению с группой мужчин. Результаты скрининга в целом согласуются с данными обследования психометрическими тестами и показателем КЖ.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, гендерные особенности, скрининг, психометрические тесты, тревога, депрессия, качество жизни

Для цитирования: Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Раджапова З.Т. Гендерные особенности аффективных расстройств у больных коронарной болезнью сердца (по данным скрининга и психометрических тестов). Клиницист 2023;17(2):39–46. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K682

Gender specifics of affective disorders in patients with coronary heart disease (according to screening and psychometric tests)

S. Yu. Mukhtarenko¹, T. M. Murataliev^{1,2}, Z. T. Rajapova³

¹ Acad. Mirsaid Mirrahimov National Center of Cardiology and Therapy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 3 Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic;

² I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; 92 I. K. Akhunbayev St., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic;

³ First President of Russian Federation B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic

Contacts: Svetlana Mukhtarenko mukhtarenko@yandex.ru

Aim. To study gender characteristics of affective disorders (prevalence and severity of anxiety and depression) and quality of life in patients with coronary heart disease (CHD) according to screening and psychometric tests.

Materials and methods. Five hundred seventy six patients with a verified diagnosis of CHD were tested using the Screening Questionnaire for Affective Spectrum Disorders (SQASD): 385 (67.8 %) men and 191 (33.2 %) women. From the total screening group using, 383 patients were examined with the Beck Depression Inventory (BDI), while examination with the hospital anxiety and depression scale (HADS) included 351 patients with CHD. The quality of life index was determined in 242 patients with CHD using the Modified Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Results. In the general group of patients with CHD examined by SQASD, anxiety and depressive disorders (ADD) were diagnosed in 81 %, the absence of ADD – in 19 %, $p < 0.0001$. In the group of patients examined using SQASD and the BDI scale, the presence of ADD was noted in 78.9 %, the absence – in 21.1 %, $p < 0.0001$. Screening of patients examined with the BDI scale revealed higher incidence of ADD in women: 95 % vs. 71.5 %, $p < 0.0001$. The overall score on the HADS anxiety scale in the men's group was 7.9 ± 4.7 , in the women's group – 10.28 ± 3.9 , $p < 0.0001$, while according to the HADS depression scale – 6.32 ± 3.92 and 7.7 ± 4.18 , respectively, $p < 0.004$. The level of depression by BDI scale in the men's group was 14.07 ± 9.82 , in the women's group – 17.75 ± 8.42 , $p < 0.0004$. Absence of symptoms of depression according to the BDI scale was observed more often in the group of men compared with the group of women: 36.9 % and 19.2 %, $p < 0.0005$. The frequency of severe anxiety (45.8 % and 28.7 %, $p < 0.002$) and depression (26.2 % and 11.5 %, $p < 0.0004$) according to the HADS was higher in the group of women compared to the group of men. The value of the IUCN quality of life index was higher in the group of men (25.4 ± 7.1 and 22.4 ± 4.8 , $p < 0.001$).

Conclusion. In this study, screening of CHD patients using SQASD and psychometric tests (BDI and HADS) has revealed higher incidence of ADD and psychosocial risk factors (anxiety and depression) in the group of women compared with the group of men. The results of screening are generally consistent with the survey data of psychometric tests and QOL indicators.

Keywords: coronary heart disease, unstable angina, stable angina, acute myocardial infarction, gender characteristics, screening, psychometric tests, anxiety, depression, quality of life

For citation: Mukhtarenko S. Yu., Murataliev T. M., Rajapova Z. T. Gender specifics of affective disorders in patients with coronary heart diseases (according to screening and psychometric tests). *Klinitsist = Clinician* 2023;17(2):39–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K682

Введение

Аффективные расстройства часто сопутствуют течению коронарной болезни сердца (КБС), оказывая существенное влияние на сердечно-сосудистые события, в том числе на летальность [1, 2]. Депрессия широко распространена у больных КБС [3, 4]. Депрессию и тревогу часто называют психосоциальными маркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но роль тревоги как фактора риска ССЗ не получила такого же доказательного подтверждения, как последствия депрессии [5].

A. Gorini и соавт. [6] отмечают, что, несмотря на то что консорциум советов Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) рекомендовал систематический скрининг депрессии у пациентов с ССЗ (с использованием анкеты PHQ-2 и PHQ-9), этому вопросу уделяется мало внимания. Кроме того, по мнению авторов, не существует конкретных руководств по скринингу тревожности у пациентов с ССЗ [6].

Особого внимания заслуживают исследования по изучению гендерных различий распространенности аффективных расстройств у больных КБС. В обзоре оригинальных рукописей и метаанализе данных лите-

ратуры до 20 апреля 2019 г. [7] указывается, что, хотя депрессия уже повышена до статуса фактора риска (ФР) в руководствах и рекомендациях АНА и Европейской ассоциации по профилактике и реабилитации ССЗ, информации по гендерным ее особенностям не хватает. В заключении авторы констатируют, что женщины чаще испытывают недостаток социальной поддержки и интеграции, у них чаще развивается депрессия, приводящая к неблагоприятному исходу ССЗ и повышенному риску сердечной смерти [7].

В общей популяции у женщин депрессия развивается примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин, и является важным ФР инфаркта миокарда (ИМ) или сердечной смерти, увеличивая уровень риска для женщин примерно на 50 % [8]. Депрессия у женщин является мощным предиктором раннего ИМ, связь депрессии с развитием ИМ и сердечной смертью более выражена у женщин молодого и среднего возраста, чем у их ровесников мужчин [8].

В этом же научном соглашении АНА [8] отмечается, что, согласно выводам недавнего метаанализа, тревога является умеренным, но независимым ФР КБС и сердечной смерти как для мужчин, так и для женщин.

В Кыргызской Республике общая заболеваемость ишемической болезнью сердца в 2021 г. составила 1041,5 случая на 100 тыс. населения, а смертность от болезней системы кровообращения – 297 во всей стране и 255,7 на 100 тыс. населения в г. Бишкеке [9].

Цель исследования – изучить гендерные особенности аффективных расстройств (распространенность и выраженность тревоги и депрессии) и качество жизни у больных КБС по данным скрининга и психометрических тестов.

Материалы и методы

Исследование – одномоментное, проведено в Кыргызской Республике. Больных обследовали во время госпитализации в Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. акад. Мирсаида Миррахимова Минздрава Кыргызской Республики.

С использованием скрининговой анкеты для выявления расстройств аффективного спектра (САВРАС), разработанной в Московском НИИ психиатрии – филиале ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России [10], обследованы 576 больных с верифицированным диагнозом «КБС»: нестабильной (НС), стабильной стенокардией (СС) II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA), и острым инфарктом миокарда (ОИМ): 385 (67,8 %) мужчин и 191 (33,2 %) женщина. Средний возраст больных составил $57,7 \pm 10,5$ года. Из общей группы скрининга шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [11] применялась для обследования 383 больных КБС: 263 (68,7 %) мужчин и 120 (31,3 %) женщин, средний возраст мужчин составил $55,6 \pm 9,8$, женщин – $59,4 \pm 11,5$ года. В этой группе НС была диагностирована у 147 (38,4 %), ОИМ – у 131 (34,2 %) и СС – у 105 (27,4 %) больных. С помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [12] из общей группы скрининга обследован 351 больной КБС. Для исследования КЖ у больных НС и СС ($n = 242$) использовали модифицированный Сизтлский опросник для больных стенокардией (МСОС) [13]. Клинико-инструментальное обследование больных КБС включало выполнение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и биохимического анализа (липидный спектр, сахар крови, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза). По показаниям проводились ЭКГ-нагрузочный тест (велозергметрия) и селективная коронароангиография.

Критерии исключения для группы больных, обследованных психометрическими тестами: постоянные формы нарушений ритма сердца, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, выраженное органическое поражение головного мозга, застойная сердечная недостаточность.

Все пациенты (жители г. Бишкека и Чуйской области) понимали текст предложенных психометрических тестов, хорошо владели русским языком (тесты предъявлялись на русском языке) и самостоятельно заполняли бланки методик. Тесты не адаптированы в кыргызскоязычной популяции.

Обязательным условием включения пациентов в исследование было получение информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом НЦКТ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Excel и Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия в показателях между переменными считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Большинство обследованных с помощью САВРАС больных КБС состояли в браке, имели высшее или среднее образование, работали или получали пенсию по возрасту (табл. 1).

В данном исследовании численность лиц кыргызской национальности составила 267 (46,4 %); славян – 193 (33,5 %), из них русские – 148 (76,7 %), украинцы – 35 (18,1 %), белорусы – 10 (5,2 %); другие национальности – 116 (20,1 %) человек.

Нозологическая характеристика в группах больных, выделенных по гендерному признаку и обследованных с помощью САВРАС и шкалы BDI ($n = 383$), представлена в табл. 2.

В данном исследовании диагноз «НС» встречался чаще в группе женщин по сравнению с группой мужчин.

В общей группе обследованных с помощью САВРАС больных КБС ($n = 576$) тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) были диагностированы у 488 (81 %), отсутствие ТДР – у 108 (19 %) человек, различие статистически значимо, $p < 0,0001$. Подавляющее большинство больных в этой группе оценило свое состояние здоровья в периоде обследования в целом как «удовлетворительное» – 183 (68,2 %) человека. Частота встречаемости оценок своего состояния «хорошее» и «плохое» была невысокой и практически одинаковой – 96 (16,7 %) и 87 (15,1 %) соответственно. Отмечалась более высокая частота встречаемости ТДР в группе женщин по сравнению с группой мужчин (табл. 3).

В группе больных, обследованных с помощью САВРАС и BDI ($n = 383$), наличие ТДР отмечалось у 302 (78,9 %), отсутствие – у 81 (21,1 %) человека, различие статистически значимо, $p < 0,0001$.

Скрининг больных КБС, обследованных с помощью BDI, выявил более высокую частоту встречаемости ТДР в группе женщин (см. табл. 3).

Общий балл по BDI (мужчины и женщины) составил $15,2 \pm 9,6$, что соответствовало легкой степени депрессии. По HADS общий балл по показателю

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика больных коронарной болезнью сердца, обследованных с помощью скрининговой анкеты для выявления расстройств аффективного спектра (САВРАС), $n = 576$

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with coronary heart disease examined by the Screening Questionnaire for Affective Spectrum Disorders (SQASD), $n = 576$

Характеристика Characteristics	
Возраст, лет, $M \pm SD$ Age, years, $M \pm SD$	57,7 \pm 10,5
Мужчины, n (%) Men, n (%)	385 (66,8)
Женщины, n (%) Women, n (%)	191 (33,2)
Национальность Nationality	
Кыргызы, n (%) Kyrgyz, n (%)	267 (46,4)
Славяне (русские, украинцы, белорусы), n (%) Slavs (Russians, Ukrainians, Belarusians), n (%)	193 (33,5)
Другие национальности, n (%) Other nationalities, n (%)	116 (20,1)
Семейное положение Marital status	
В браке, n (%) In marriage, n (%)	422 (73,3)
Вдовцы, n (%) Widowers, n (%)	82 (14,2)
В разводе, n (%) Divorced, n (%)	64 (11,1)
В браке никогда не состояли, n (%) Never married, n (%)	8 (1,4)
Образование Education	
Неполное среднее, n (%) Incomplete secondary education, n (%)	45 (7,8)
Среднее, n (%) Secondary, n (%)	248 (43,1)
Неполное высшее, n (%) Incomplete higher education, n (%)	29 (5,0)
Высшее, n (%) Higher education, n (%)	254 (44,1)
Профессиональная занятость Professional employment	
Работающие, n (%) Employed, n (%)	182 (31,6)
Инвалиды, n (%) Disabled people, n (%)	95 (16,5)
Временно неработающие, n (%) Temporarily inactive, n (%)	78 (13,5)
Пенсионеры, n (%) Pensioners, n (%)	221 (38,4)

тревоги был $8,6 \pm 4,6$, что соответствовало умеренной степени, по шкале депрессии – $6,7 \pm 4,0$, что указывало на отсутствие симптомов депрессии по HADS. Показатель КЖ по MCOC в общей группе больных КБС (для больных HC и CC) равнялся $24,6 \pm 6,7$ балла.

В группе мужчин показатель тревоги по HADS указывал на отсутствие этого симптома, приближаясь к нижней границе значения умеренно выраженной тревоги, а в группе женщин диагностировалась умеренная степень тревоги (верхняя граница значения этого показателя), различие статистически значимо (табл. 4). Значения показателя депрессии по HADS свидетельствовали об отсутствии этого симптома как в группе мужчин, так и в группе женщин, однако в группе женщин этот показатель был выше.

Показатель депрессии по BDI в группе мужчин соответствовал легкой степени, а в группе женщин – умеренной степени депрессии, различие статистически значимо (см. табл. 4).

Отсутствие симптомов тревоги и депрессии по HADS отмечалось чаще в группе мужчин по сравнению с группой женщин (табл. 5). Распространенность умеренно выраженной тревоги и депрессии по HADS в обеих сравниваемых группах практически не различалась. Однако частота встречаемости выраженной тревоги и депрессии была статистически значимо выше в группе женщин по сравнению с группой мужчин.

Данные по распространенности симптомов депрессии по HADS согласуются с результатами обследования с помощью шкалы BDI. В группе мужчин по сравнению с группой женщин отмечалось более частое отсутствие симптомов депрессии (табл. 6). Частота встречаемости легкой степени депрессии в обеих группах была практически одинаковой, тогда как умеренная, выраженная и тяжелая степени депрессии встречались статистически значимо чаще в группе женщин.

Значение показателя КЖ по MCOC было выше в группе мужчин по сравнению с группой женщин: $25,4 \pm 7,1$ и $22,4 \pm 4,8$ балла соответственно, $p < 0,001$.

Обсуждение

В связи с тем, что ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности в большинстве развитых и развивающихся стран, а ТДР часто сопутствуют течению ССЗ, возникает необходимость совершенствования диагностических подходов, в том числе скрининговых методов выявления аффективных расстройств [14].

Е. Vlachopoulou и соавт. подчеркивают, что во всем мире растет число свидетельств различий в течении и исходах ССЗ между мужчинами и женщинами [15]. J.C. McSweeney и соавт. [16] отмечают, что гендерные различия, которые зависят от этнической принадлежности, культуры, социально-экономической среды, тесно связаны с факторами риска и рискованным поведением, в частности с психосоциальными

Таблица 2. Распределение больных коронарной болезнью сердца, выделенных по гендерному признаку, в зависимости от нозологии, n = 383 (263 мужчины, 120 женщин)

Table 2. Distribution of patients with coronary heart disease distinguished by gender depending on nosology, n = 383 (263 men, 120 women)

Пациенты Patients	Нестабильная стенокардия Unstable angina	Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	Стабильная стенокардия Stable angina
Мужчины, n (%) Men, n (%)	93 (35,36)	97 (36,88)	73 (27,76)
Женщины, n (%) Women, n (%)	54 (45)	34 (28,33)	32 (26,67)
Значение p Value p	<0,05	>0,05	>0,05

Таблица 3. Распространенность тревожно-депрессивного расстройства (ТДР) среди больных, выделенных по гендерному признаку, согласно скрининговой анкеты для выявления расстройств аффективного спектра

Table 3. Prevalence of anxiety-depressive disorder (ADD) among patients identified by gender, according to the Screening Questionnaire for Affective Spectrum Disorders

Пациенты Patients	Скрининг, n = 576 (мужчин – 385, женщин – 191) Screening of patients, n = 576 (385 men, 191 women)		Пациенты Patients	Скрининг, n = 383 (мужчин – 263, женщин – 120) Screening patients, n = 383 (263 men, 120 women)	
	ТДР есть ADD present	ТДР нет No ADD		ТДР есть ADD present	ТДР нет No ADD
Мужчины, n (%) Men, n (%)	299 (77,7)	86 (22,3)	Мужчины, n (%) Men, n (%)	188 (71,5)	75 (28,5)
Женщины, n (%) Women, n (%)	169 (88,5)	22 (11,5)	Женщины, n (%) Women, n (%)	114 (95)	6 (5)
Значение p Value p	<0,004	<0,001	<0,001	<0,0001	<0,0001
ОР; ДИ RR; CI	1,4; 1,06–1,23	0,5; 0,33–0,79	ОР; ДИ RR; CI	0,7; 0,7–0,8	5,7; 2,6–12,7

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – 95 % доверительный интервал.
Note. RR – risk ratio, CI-95 % confidence interval.

Таблица 4. Средние значения тревоги и депрессии по HADS и депрессии по BDI в группах больных КБС мужчин и женщин

Table 4. Mean values of anxiety and depression according to HADS and depression by BDI in groups of men and women with CHD

Шкала Scale	Пациенты Patients		p
BDI, n = 383	Мужчины, n = 244 Men, n = 244	Женщины, n = 107 Women, n = 107	
Тревога Anxiety	7,9 ± 4,7	10,28 ± 3,9	<0,0001
Депрессия Depression	6,32 ± 3,92	7,7 ± 4,18	<0,004
BDI, n = 383	Мужчины, n = 263 Men, n = 263	Женщины, n = 120 Women, n = 120	0,0004
	14,07 ± 9,82	17,75 ± 8,42	

Примечание. HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии, BDI – шкала депрессии Бека.
Note. HADS is the hospital anxiety and depression scale, BDI is the Beck Depression Inventory.

факторами риска. Психологические стрессовые расстройства в 2 раза чаще встречаются у женщин с ишемической болезнью сердца по сравнению с мужчинами [17]. Кроме того, некоторые психосоциальные факторы могут подвергать женщин особому риску развития

ССЗ [15]. Уязвимость женщин к психосоциальному стрессу, наличие симптомов депрессии могут помочь объяснить их более высокую склонность к аномальной коронарной вазомоторной функции и микрососудистым заболеваниям по сравнению с мужчинами [18].

Таблица 5. Распределение больных коронарной болезнью сердца (244 мужчины и 107 женщин) в зависимости от степеней тревоги и депрессии по HADS

Table 5. Distribution of patients with coronary heart disease (244 men and 107 women) depending on degrees of anxiety and depression according to HADS

Пациенты Patients	Тревога Anxiety			Депрессия Depression		
	0–7	8–10	≥11	0–7	8–10	≥11
Мужчины, n (%) Men, n (%)	121 (49,6)	53 (21,7)	70 (28,7)	165 (67,6)	51 (20,9)	28 (11,5)
Женщины, n (%) Women, n (%)	26 (24,3)	32 (29,9)	49 (45,8)	57 (53,3)	22 (20,5)	28 (26,2)
Значение p Value p	<0,0001	>0,05	<0,002	<0,007	>0,05	<0,0004
ОР; ДИ RR; CI	2,04; 1,42–2,91	0,73; 0,5–1,1	0,63; 0,47–0,83	1,3; 1,04–1,54	1,02; 0,6–1,6	0,44; 0,27–0,70

Примечание. HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии: 0–7 – отсутствие тревоги/депрессии; 8–10 – умеренная тревога/депрессия; ≥11 – выраженная тревога/депрессия. ОР – отношение рисков, ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note. HADS – hospital scale of anxiety and depression: 0–7 – no anxiety/depression; 8–10 – moderate anxiety/depression; ≥11 – severe anxiety/depression. RR – risk ratio, CI – 95 % confidence interval.

Таблица 6. Распределение больных коронарной болезнью сердца в зависимости от степеней выраженности депрессии по BDI (263 мужчины и 120 женщин)

Table 6. Distribution of patients with coronary heart disease depending on severity of depression according to the BDI (263 men and 120 women)

Пациенты Patients	0–9	10–15	16–19	20–29	30–63
Мужчины, n (%) Men, n (%)	97 (36,9)	77 (29,3)	28 (10,6)	46 (17,5)	15 (5,7)
Женщины, n (%)	23 (19,2)	29 (24,2)	24 (20)	32 (26,6)	12 (10)
Значение p Value p	<0,0005	>0,05	<0,01	<0,02	<0,0001
ОР; ДИ RR; CI	1,6; 1,1–2,5	0,9; 0,6–1,3	0,4; 0,2–0,6	0,5; 0,3–0,7	0,4; 0,2–0,8

Примечание. BDI – шкала депрессии Бека: 0–9 – отсутствие симптомов депрессии; 10–15 – легкая депрессия; 16–19 – умеренная депрессия; 20–29 – выраженная депрессия; 30–63 – тяжелая депрессия. ОР – отношение рисков, ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note. BDI – Beck depression inventory: 0–9 – no symptoms of depression; 10–15 – mild depression; 16–19 – moderate depression; 20–29 – pronounced depression; 30–63 – severe depression. RR – risk ratio, CI – 95 % confidence interval.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы по гендерным особенностям аффективных расстройств у больных КБС. Так, при использовании анкеты САВРАС, разработанной российскими авторами, в нашем исследовании отмечалась более высокая частота встречаемости ТДР в группе женщин по сравнению с группой мужчин. Результаты, полученные при использовании САВРАС, в целом согласуются с данными обследования с помощью психометрических тестов (шкалами BDI и HADS).

Общий балл депрессии по шкале BDI (мужчины и женщины, n = 383) составил $15,2 \pm 9,6$, что соответствовало легкой степени депрессии. Общий балл по шкале тревоги HADS (n = 351) – $8,6 \pm 4,6$ – соответствовал умеренной степени этого симптома. В то же время по шкале депрессии HADS общий балл (мужчины и жен-

щины) $6,7 \pm 4,0$ указывал на отсутствие симптомов депрессии. Это можно объяснить тем, что в группе мужчин, обследованных с помощью шкалы HADS, чаще наблюдалось отсутствие депрессии: 165 (67,6 %) против 79 (32,4 %) человек, $p < 0,0001$, а в группе женщин частота наличия и отсутствия этого симптома была практически одинаковой: 57 (53,3 %) и 50 (46,7 %) человек.

Следует отметить, что в исследовании T. Rutledge и соавт. [19] показано, что уровень депрессии является значимым предиктором сердечно-сосудистых событий у женщин с низкими баллами тревоги (State-Trait-Anxiety-Inventory), но теряет свою предсказывающую способность среди женщин с высокими баллами тревожности. В нашем исследовании по результатам обследования по шкале HADS в группе женщин (n = 107) отсутствие симптомов тревоги отмечалось у 26 (24,3 %),

наличие — у 81 (75,7 %), $p < 0,0001$. Отсутствие симптомов депрессии по HADS отмечалось у 57 (53,3 %), наличие — у 50 (46,7 %) женщин, $p > 0,05$.

Таким образом, по результатам обследования с помощью HADS, в группе женщин высокая частота встречаемости тревоги сочеталась с выраженной распространенностью депрессии. В группе мужчин, обследованных с помощью той же шкалы ($n = 244$), отсутствие и наличие симптомов тревоги встречалось практически одинаково часто: 121 (49,6 %) и 123 (50,4 %) человека, $p > 0,05$, а отсутствие симптомов депрессии отмечалось чаще, чем их наличие, — у 165 (67,6 %) и 79 (32,4 %) человек соответственно, $p < 0,00001$.

Необходимо отметить, что согласно данным литературы мнения исследователей об использовании HADS для диагностики аффективных расстройств неоднозначны. J. Varth и соавт. [20] исследовали факторную структуру немецкоязычной версии HADS у 1320 больных ишемической болезнью сердца. По мнению авторов, несмотря на клиническую полезность при скрининге психических расстройств, валидность данного опросника остается неясной [20].

В то же время по шкале BDI отсутствие симптомов депрессии в группе мужчин отмечалось у 97 (36,9 %), наличие — у 166 (63,1 %) пациентов, $p < 0,0001$. В группе женщин отсутствие симптомов депрессии по этой шкале отмечалось у 23 (19,2 %), наличие — у 97 (80,8 %) человек, $p < 0,00001$.

Была выявлена более высокая частота встречаемости умеренной, выраженной и тяжелой степеней депрессии по шкале BDI в группе женщин по сравнению с группой мужчин.

Несмотря на то что данное исследование является эпидемиологическим, можно предположить, что BDI оказалась более чувствительной шкалой для диагностики депрессии по сравнению с HADS.

Кроме того, результаты настоящего исследования с использованием опросников BDI и HADS у больных

КБС согласуются с данными, опубликованными в наших работах ранее [21, 22].

Психосоциальные факторы, в частности депрессия, могут оказывать влияние на показатели КЖ у больных КБС [23, 24]. В нашем исследовании значение показателя КЖ, определенного по МСОС, было ниже в группе женщин по сравнению с группой мужчин ($22,4 \pm 4,8$ и $25,4 \pm 7,1$ балла соответственно, $p < 0,001$), а распространенность ТДР и показатели тревоги и депрессии в группе женщин были выше.

При планировании медикаментозных и немедикаментозных мероприятий по лечению аффективных расстройств у больных КБС с учетом личностно ориентированной терапии необходимо сопоставление данных психометрического и клинического обследований. Учитывая распространенность и выраженность расстройств аффективного спектра у больных КБС, целесообразно планировать организацию мультидисциплинарного подхода в лечении и реабилитации пациентов данного профиля.

Ограничения исследования:

1. Исследование одномоментное. У обследованных больных КБС интерпретируются значения результатов скрининга и показателей психометрических шкал при однократном тестировании.
2. Результаты обследования в группах больных с острым и хроническим коронарным синдромом в сравнительном аспекте не анализировались.

Заключение

В данном исследовании скрининг больных КБС с использованием САВРАС и психометрических тестов (BDI и HADS) выявил более высокую частоту встречаемости ТДР и психосоциальных ФР (тревоги и депрессии) в группе женщин, чем в группе мужчин. Результаты скрининга в целом согласуются с данными обследования с помощью психометрических тестов и показателем КЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shen R., Zhao N., Wang J. et al. Association between level of depression and coronary heart disease, stroke risk and all-cause and cardiovascular mortality: Data from the 2005–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:954563. DOI: 10.3389/fcvm.2022.954563
2. Harshfield E.L., Pennells L., Schwartz J.E. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association Between Depressive Symptoms and Incidents Cardiovascular Diseases. *JAMA* 2020;324(23): 2396–405. DOI: 10.1001/jama.2020.23068
3. Huffman J.C., Celano C.M., Beach S.R. et al. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013;2013:695925. DOI: 10.1155/2013/695925
4. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
5. Karlsen H.R., Matejschek F., Sacsik-Lehouillier I., Langvik E. Anxiety as a risk factors for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. *Health Psychol Open* 202;13;8(1):2055102920987462. DOI: 10.1177/2055102920987462
6. Gorini A., Guilianini M., Raggio L. et al. Depressive and Anxiety Symptoms Screening in Cardiac Patients: A virtuous Italian Approach to Psychocardiology. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(14):5007. DOI: 10.3390/ijerph17145007
7. Gegenava T., Gegenava M. Depression, cardiovascular disease, and related pathophysiological mechanisms in women. *Cor Vasa* 2019;61(3):e300–4. DOI: 10.33678/cor2019.028
8. Mehta L.S., Beckie T.M., DeVon H.A. et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American

- Heart Association. *Circulation* 2016;133(9):916–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351
9. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2021 году. Бишкек, 2022. Population health and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2021. Bishkek, 2022.
 10. Организационная модель помощи лицам, страдающими депрессиями, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации. Под ред. В.Н. Краснова. М., 2000. Organizational model of assistance to people suffering from depression local polyclinics. Methodological recommendations. Ed. V.N. Krasnov. Moscow, 2000.
 11. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arc Gen Psychiatry* 1961;(4):561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
 12. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1982;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 13. Залеская Ю.В., Норузбаева А.Н., Миррахимов Э.М. Оценка качества жизни у пациентов с коронарной болезнью сердца и гиперлипидемией, прошедших обучение по специальной образовательной программе. *Центрально-Азиатский медицинский журнал* 2002;2(8):189–93. Zaleskaya Yu.V., Noruzbaeva A.N., Mirrakhimov E.M. Assessment of the quality of life in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia, who were trained in a special educational program. *Central no-Aziatskij medicinskij zhurnal = Central Asian Medical Journal* 2002;2(8):189–93.
 14. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г. и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(3):18–24. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24 Pogosova N.V., Dovzhenko T.V., Babin A.G. et al. Russian version of the PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detecting depression in patients of general medical outpatient practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(3):18–24. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24
 15. Vlachopoulou E., Vassou Ch., Panagiotacos D.B. Psychological factors and atherosclerotic cardiovascular disease development in women: A narrative review. *J Atherosclerosis Prev Treat* 2022;13(2):74–84. DOI: 10.53590/japt.02.1036
 16. McSweeney J.C., Rosenfeld A.G., Abel W.M. et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science. *Circulation* 2016;133(13):1302–31. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000381
 17. Sullivan S., Young A., Garcia M. et al. Gender Disparities Between Neighborhood Social Vulnerability and Psychological Distress Among Patients with Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2022;31(10):1440–9. DOI: 10.1089/jwh.2021.0505
 18. Vaccarino V., Bremner J.D. Behavioral, Emotional and Neurobiological Determinants of Coronary Heart Disease Risk in Women. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74(Pt B):297–309. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.023
 19. Rutledge T., Linke S.E., Krantz D.S. et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE) study. *Psychosom Med* 2009;71(9):958–64. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181bd6062
 20. Barth J., Martin C.R. Factor Structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients. *Health Qual Life Outcom* 2005;16(3):3–15. DOI: 10.1186/1477-7525-3-15
 21. Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Неклюдова Ю.Н. и др. Гендерные особенности аффективных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. *Клиницист* 2017;11(2):49–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-49-57 Mukhtarenko S.Yu., Murataliev T.M., Neklyudova Yu.N. et al. Gender-related characteristics in patients with acute myocardial infarction. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(2):49–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-49-57
 22. Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Раджапова З.Т. и др. Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца по данным психометрических тестов. *Клиницист* 2018;12(2):28–36. DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-00-00 Mukhtarenko S.Yu., Murataliev T.M., Radzhapova Z.T. et al. Affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease according to psychometric tests data. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):28–36. DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-00-00
 23. Dickens C., Cherrington A., McGowan L. Depression and health-related quality of life in people with coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012;11(3):265–75. DOI: 10.1177/1474515111430928
 24. Константинова Е.В., Королева Е.А., Попова А.Г. и др. Депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике. *Клиницист* 2022;16(1):29–37. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K654 Konstantinova E.V., Koroleva E.A., Popova A.G. et al. Depressive disorders and quality of life in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(1):29–37. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K654

ORCID авторов / ORCID of authorsС.Ю. Мухтаренко / S.Yu. Mukhtarenko: <https://orcid.org/0000-0001-9277-9194>Т.М. Мураталиев / T.M. Murataliev: <https://orcid.org/0000-0002-8255>З.Т. Раджапова / Z.T. Radzhapova: <https://orcid.org/0000-0002-8255-0473>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.05.2023. Article received: 04.09.2023.

Принята в печать: 16.05.2023. Accepted for publication: 04.09.2023

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ О ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ?

С.М. Маркин¹, С.В. Гришин^{1,2}, А.С. Артемова²

¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук» Минобрнауки России; 194017, Россия, Санкт-Петербург, просп. Тореза, 72;

²ООО «Группа Клиник Альтермед»; 194295, Санкт-Петербург, Северный просп., 18/1

Контакты: Сергей Михайлович Маркин 89052029192@rambler.ru

Эпоха распространения вируса Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) показала, что к лечению эпидемических заболеваний могут привлекаться непрофильные специалисты. Однако в случае венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) весь груз ответственности за их профилактику и лечение ложится на сердечно-сосудистых хирургов и флебологов. Следует иметь в виду, что большинство тромбозов (более 2 млн случаев в год) протекает бессимптомно, и лишь незначительная их часть проявляется тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА), легочной гипертензией или приводит к смерти. Выживаемость пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) в течение 8 лет составляет 65 %, при сочетании ТГВ с ТЭЛА не превышает 34 %, поэтому врач любой специальности должен знать факторы, при которых следует заподозрить ВТЭО.

Клиническая картина ТГВ не всегда проявляется ярко: наиболее часто пациенты жалуются на отек и боль в пораженной нижней конечности, снижение объема активных движений, цианоз кожи. Диагностика ТГВ и ВТЭО должна складываться изначально из оценки риска наличия ВТЭО с помощью специальных шкал, среди которых наиболее значима шкала Уэллса.

«Золотым стандартом» диагностики ТГВ признано ультразвуковое дуплексное сканирование. Среди основных показаний к госпитализации выступает не сам факт установленного диагноза ТГВ, а наличие коморбидной патологии, хронических заболеваний легких и пожилой возраст. К дополнительным факторам риска относят протяженный ТГВ, подозрение на ТЭЛА, беременность. В основе лечения ТГВ – антикоагулянтная терапия, направленная на остановку процессов патологической гиперкоагуляции и прогрессирования тромбообразования и создание условий для восстановления проходимости сосуда, при этом представление о том, что антикоагулянты «рассасывают тромб», является патологическим. Для определения длительности антикоагулянтной терапии особое значение имеет этиология тромбоза – пусковой механизм, приведший к формированию тромботических масс.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии, венозные тромбоземболические осложнения, шкала Уэллса, шкала Каприни, шкала Хорана, диагностика тромбоза глубоких вен, лечение венозных тромбоземболических осложнений, профилактика тромбоза глубоких вен, апиксабан

Для цитирования: Маркин С.М., Гришин С.В., Артемова А.С. Что нужно знать врачу общей практики о ведении пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями? Клиницист 2023;17(2):47–54. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K688

What should a general practitioner know about the management of patients with venous thromboembolism?

S.M. Markin¹, S.V. Grishin^{1,2}, A.S. Artemova²

¹St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Ministry of Education and Science of Russia; 72 Torez Ave., St. Petersburg 194017, Russia;

²Group of Clinic Alteredmed; 18/1 Severny Ave., St. Petersburg 194295, Russia

Contacts: Sergey Mikhailovich Markin 89052029192@rambler.ru

The era of the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) virus has shown that non-core specialists can be involved in the treatment of epidemic diseases. However, the entire burden for the prevention and treatment

of venous thromboembolism (VTE) falls on doctors – cardiovascular surgeons, phlebologists. It should be borne in mind that most of the thromboses – more than 2 million cases per year – are asymptomatic, and only a small part has pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and death. The survival rate of patients with deep vein thrombosis (DVT) for 8 years is 65 %, with a combination of DVT with pulmonary embolism; the survival rate does not exceed 34 %, so a doctor of any specialty should know how to suspect VTE. The clinical picture of DVT is not always pronounced. Most often, with DVT, patients complain of swelling and pain in the affected lower limb, a decrease in the volume of active movements, and skin cyanosis. Diagnosis of DVT and thromboembolic complications at the non-specialized level should initially consist of assessing the risk of VTE using special scales, among which the Wells scale is of the greatest importance. The gold standard for diagnosing DVT is duplex ultrasound. Among the main indicators for hospitalization is not the fact of the established diagnosis of DVT, but the presence of comorbid pathology, chronic lung diseases, and old age. Additional risk factors include extended DVT, suspected pulmonary embolism, and pregnancy. The goal of anticoagulant therapy is to stop the process of pathological hypercoagulability, the progression of thrombus formation and create conditions for restoring vascular patency, while the pathological idea is that anticoagulants “dissolve the thrombus”. In this regard, anticoagulant therapy is the mainstay of treatment for DVT. To determine the duration of anticoagulant therapy, the etiology of thrombosis is of particular importance – the trigger that led to the formation of thrombotic masses.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, Wells scale, Caprini scale, Horan scale, diagnosis of deep vein thrombosis, treatment of venous thromboembolic complications, prevention of deep vein thrombosis, Apixaban

For citation: Markin S.M., Grishin S.V., Artemova A.S. What should a general practitioner know about the management of patients with venous thromboembolism? *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K688

Введение

Под венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО) понимают тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбофлебит поверхностных вен, тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). В связи с широким распространением ВТЭО представляется важным осветить основные вопросы диагностики и лечения этих состояний в работе врача общей практики (ВОП) и более подробно проблему ТГВ, поскольку она очень актуальна для ВОП. Своевременная диагностика ТГВ на догоспитальном этапе и последующая обоснованная междисциплинарная терапия (хирург, терапевт или ВОП) могут кардинально изменить прогноз жизни пациентов (предотвратить ТЭЛА и смертельный исход вследствие ее осложнений).

Эпоха распространения вируса Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) показала, что к лечению эпидемических заболеваний могут привлекаться непрофильные специалисты: на борьбу с пандемией коронавируса были брошены силы не только инфекционистов, но и терапевтов, кардиологов, хирургов и врачей других специальностей. Однако профилактикой и лечением неинфекционных заболеваний традиционно занимаются исключительно профильные специалисты, в частности, ВТЭО лечат сердечно-сосудистые хирурги и флебологи.

Эпидемиология

Исследование «Venous thromboembolism in Europe» демонстрирует, что в США встречаемость ТГВ в общей популяции составляет почти 160 человек на 100 тыс. населения. При этом следует иметь в виду, что большинство тромбозов (более 2 млн случаев

в год) носит асимптомный характер, и лишь незначительная их часть проявляется ТЭЛА, легочной гипертензией или приводит к летальному исходу [1]. Драматизм сложившейся ситуации связан с тем, что 12 % случаев смерти от всех неинфекционных заболеваний связаны с развитием ВТЭО, при этом умирает каждый второй пациент с ТГВ или ТЭЛА. Особенно пугающе выглядят такие данные статистики: 93 % пациентов погибают от ВТЭО, не получив адекватной терапии [1].

По данным исследования 1999 г., выживаемость пациентов с ТГВ в течение 8 лет составляет 65 %, а при сочетании ТГВ с ТЭЛА не превышает 34 % [2]. Остается только уповать на то, что статистика наших дней более благоприятна, так как сегодня есть методы ранней диагностики указанных событий, а также методы высокоэффективной консервативной и хирургической помощи данным больным.

Не стоит думать, что только флебологи и сердечно-сосудистые хирурги в своей повседневной практике сталкиваются с ВТЭО: при выполнении травматологических операций у пациентов с множественной или сочетанной травмой тромбоемболические события встречаются в 40–60 % случаев, при выполнении онкологических операций частота развития ВТЭО составляет 15–40 %. Риск развития ВТЭО увеличивается на 20 % при онкологическом процессе и в 10 раз при проведении полихимиотерапии [3]. Пациенты с венозными тромбозами встречаются и у представителей терапевтических специальностей: число ТГВ и ТЭЛА у пациентов в течение 3 мес после терапевтического лечения достигает 16 % [4]. Не следует забывать о наличии асимптомных тромбозов, частота

случайного выявления которых составляет 3–12 %. Большой процент тромбозов остается недиагностированным [1]. Возникает вопрос: так почему профилактикой и лечением ВТЭО должны заниматься исключительно флебологи?

ТГВ и ассоциированная с ним ТЭЛА – это экстренная ситуация, вопрос о лечении пациента с ТГВ и ВТЭО может встать перед врачом любой специальности. Следовательно, каждый врач обязан знать факторы риска развития ВТЭО, диагностические алгоритмы постановки диагноза, показания для госпитализации, принципы лечения данных пациентов, включая механизм действия и режим назначения антикоагулянтной терапии (возможные лекарственные средства, дозировка, режим приема, необходимость контроля эффективности лекарственной терапии). Только осведомленность и активное участие врачей всех специальностей позволят спасти человеческую жизнь.

Этиология

Всем врачам вне зависимости от специальности следует помнить о трех основных факторах развития тромбоза, описанных еще в 1848 г. немецким врачом Рудольфом Вирховым, это:

- 1) повреждение венозной стенки, характерное для хирургических вмешательств, венопункций, постановки центральных и периферических катетеров; влияние лекарственных препаратов на эндотелиальную выстилку сосудистой стенки;
- 2) микроциркуляторный стаз, связанный с затруднением оттока крови при компрессии сосудов или длительной иммобилизации;
- 3) гиперкоагуляция, характерная для выраженной медикаментозной нагрузки, объемных хирургических вмешательств, воспалительных заболеваний, активного онкологического процесса и проводимой химиотерапии [5].

Необходимо понимать, что особого внимания требуют пациенты с коморбидной патологией и ВТЭО. Данная категория пациентов нуждается в мультидисциплинарном подходе.

Важно знать, что риск развития ВТЭО можеткратно увеличивается в следующих случаях:

- в 2 раза у лиц мужского пола [6, 7];
- в 2–4 раза при наличии в семейном анамнезе ТГВ/ТЭЛА [7], а также при длительном нахождении в статичном положении [8], иммобилизации [8], авиаперелете (в ближайшем прошлом) [9];
- в 3–6 раз при наличии сопутствующих заболеваний, таких как варикозное расширение вен нижних конечностей [10], ожирение [11], острый инфаркт миокарда [12], гипертиреоз [11];
- в 2–10 раз при тромбофилии [13];
- при приеме лекарственных препаратов, в частности комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [14]; при недиагностируемой тромбо-

филии прием КОК может увеличить риск развития ВТЭО в 35 раз [14].

Клиническая картина

Клиническая картина ТГВ не всегда ярко проявляется, часто при ТГВ пациенты предъявляют жалобы на отек и боль в пораженной нижней конечности, снижение объема активных движений, цианоз кожи. Реже встречается гиперемия, локальная или общая гипертермия. Однако выраженность симптомов индивидуальна и зависит от множества факторов. Следует понимать, что при формировании дистального тромбоза (ниже щели коленного сустава) отек и боль могут отсутствовать или быть незначительно выраженными [15].

Наиболее яркая клиническая картина возникает при развитии синей флегмазии – острой окклюзии всех глубоких вен на пораженной стороне с резким ограничением возможности оттока крови от пораженной конечности. Такая ситуация угрожает потерей конечности и даже жизни пациента [16], поэтому требует незамедлительной госпитализации в профильное хирургическое отделение.

Симптомы ТЭЛА не отличаются специфичностью, чаще возникает подобное состояние сопровождается внезапно нарастающей одышкой на фоне тахипноэ и тахикардии, болью в груди, а при прогрессировании – головокружением, предобморочным состоянием или обмороком, кровохарканьем, остановкой дыхания и сердцебиения [17].

Диагностика

Диагностика ТГВ и ВТЭО на неспециализированном звене должна изначально складываться из оценки риска наличия ВТЭО с помощью специальных шкал, среди которых наиболее значима шкала Уэллса [18]. При выявлении у пациента высокой вероятности наличия ТГВ рекомендована госпитализация в дежурный хирургический стационар. Схожий вариант шкалы разработан для диагностики ТЭЛА.

Среди лабораторных показателей на этапе первичной врачебной и специализированной помощи определенное значение имеет уровень D-димера. Следует иметь в виду, что высокие цифры данного маркера не обязательно свидетельствуют о наличии ТГВ/ТЭЛА. Нормальные значения этого лабораторного теста позволяют гарантированно исключить наличие ТГВ [19]. «Золотым стандартом» диагностики ТГВ признано ультразвуковое дуплексное сканирование, которое помогает не только уточнить наличие тромботических масс в венах нижних конечностей, но и определить характер тромбоза, выявить проксимальную границу тромба, оценить наличие нефиксированных участков [16].

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей также входит в перечень диагностических методов уточнения источника ТЭЛА, дополняя комплекс

инструментальных методик: рентгенографию, электрокардиографию, эхокардиографию, малодоступные на этапе первичной диагностики сцинтиграфию и мультиспиральную компьютерную ангиографию [17].

Диагноз

Вне зависимости от специальности врач должен знать классификацию ТГВ и основы формулирования диагноза. Все ТГВ по этиологии делят на спровоцированные и неспровоцированные. Провоцирующие факторы ТГВ бывают большими и малыми, персистирующими и транзиторными. По локализации выделяют проксимальный и дистальный тромбозы [16].

Современный вариант рекомендаций по ведению пациентов с ТГВ предложен профессиональным сообществом в 2022 г. В настоящее время проходит общественное обсуждение перед утверждением документа в Министерстве здравоохранения Российской Федерации.

Лечение

Подозрение на ТГВ ставит перед врачом острый вопрос о необходимости госпитализации пациента. При этом значение имеет не только наличие уточненного или предполагаемого ТГВ, но и сопутствующие заболевания. К особенно значимым следует отнести хронические заболевания легких, пожилой возраст, выраженную сопутствующую патологию. Подобным пациентам следует предложить экстренную госпитализацию. К дополнительным факторам, при наличии которых также следует задуматься о стационарном лечении, относятся выраженный отек, сильный болевой синдром, протяженный ТГВ, подозрение на ТЭЛА, беременность [16]. Низкая доступность медицинской помощи, отсутствие семейной поддержки, вероятная низкая комплаентность могут служить дополнительными основаниями для госпитализации. Таким образом, большая часть пациентов с уточненным диагнозом ТГВ может быть направлена в дежурный хирургический стационар [16].

Для госпитализированных пациентов были разработаны специальные шкалы расчета риска ВТЭО. Для нехирургических пациентов риск ВТЭО рассчитывается по шкале Падуа (Padua): при наборе 4 и более баллов риск развития ВТЭО признается высоким, что требует назначения профилактических мероприятий [20]. Для онкологических больных особое значение имеет шкала Хорана: при выявлении высокого риска при проведении химиотерапии необходимо дополнительно проводить антикоагулянтную профилактику [21]. Для пациентов хирургического профиля используется шкала Каприни: при выявлении средних и высоких рисков развития ВТЭО и низком уровне геморрагических осложнений необходимо в периоперационном периоде назначать антикоагулянтную профилактику [22].

Высокая встречаемость ВТЭО ставит вопрос о необходимости создания междисциплинарных консенсусов, поскольку клинические рекомендации профессиональных сообществ нередко противоречат друг другу. Примером подобной ситуации является вопрос отмены КОК у женщин, подвергающихся большим хирургическим вмешательствам при прогнозируемой длительной послеоперационной иммобилизации [23]. В шкале Каприни для таких пациенток предусмотрен 1 дополнительный балл и отмена препаратов не рекомендована [24]. Пауза в гормональной терапии с последующим возобновлением после вмешательства сопровождается выраженным ростом риска развития ВТЭО, что характерно для первых месяцев приема [16, 23].

Важно заметить, что у антикоагулянтной профилактики имеется своя специфика в зависимости от профиля пациента. Так, у пациентов ортопедического профиля вместо низкомолекулярных гепаринов в периоперационном периоде для снижения риска развития ВТЭО возможно использование прямого орального антикоагулянта, препаратом выбора в этом случае является апиксабан (Эликвис) в дозировке 2,5 мг по 1 таб. 2 раза в сутки, первая доза — не ранее чем через 12–14 ч после вмешательства по достижении устойчивого гемостаза [16].

Лечение ТГВ требует мультидисциплинарного подхода. Так как продолжительность лечения ТГВ составляет не менее 3 мес, а зачастую — от 6 до 12 мес и более, особое значение имеет наличие сопутствующей патологии: длительный прием антикоагулянтов может увеличивать риск развития нежелательных последствий и осложнений у таких больных. Важно учитывать совместимость принимаемой постоянно терапии и антикоагулянтов, полипрагмазию [16].

Целями антикоагулянтной терапии являются остановка процесса патологической гиперкоагуляции, прогрессирования тромбообразования и создание условий для восстановления проходимости сосуда, при этом представление, что антикоагулянты «рассасывают тромб», является патологическим [16]. Для лизиса тромботических масс применяют специальные лекарственные препараты — тромболитики, однако данная процедура имеет свои противопоказания и не нашла широкого распространения при лечении ТГВ.

Согласно опросу, 53 % врачей из числа хирургов, флебологов и сердечно-сосудистых хирургов при выявлении у пациента ТГВ не направляют больного на тромболитический и не выполняют его, 39 % не проводят тромболитический самостоятельно, однако адресуют пациентов с ТГВ для его выполнения в профильные учреждения, и только 7 % респондентов самостоятельно выполняют тромболитический [24]. В связи с этим антикоагулянтная терапия — основа лечения ТГВ и ТЭЛА — бывает стартовой (продолжительностью 7–21 дней от момента начала лечения), основной (до 3 мес) и продолженной (спустя 3 мес и дольше) [16].

Для определения длительности антикоагулянтной терапии особо значима этиология тромбоза – пусковой механизм, приведший к формированию тромботических масс. Этиология первичного тромбоза – основной фактор риска рецидива тромботических осложнений [16]. Так, при влиянии временного фактора (например, при выполнении хирургических вмешательств под общей анестезией более 30 мин, терапии эстрогенами и КОК, травмах и переломах, постельном режиме более 72 ч) антикоагуляцию рекомендуется завершить через 3 мес. При длительно воздействующем факторе (активный рак, антифосфолипидный синдром) или рецидивном характере ТГВ при отсутствии большого транзиторного фактора риска рекомендуется продленная антикоагулянтная терапия. При действии малого транзиторного фактора (воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания, хирургическое вмешательство под наркозом продолжительностью менее 30 мин, травмы с постельным режимом более 3 дней или длительный авиаперелет) по окончании 3 мес антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность отмены или (при сохранении факторов риска ВТЭО) продолжения антикоагуляции в лечебных дозировках с последующей повторной оценкой рисков ВТЭО и кровотечения. При сохранении среднего или высокого риска венозных тромботических осложнений и низком риске кровотечения требуется назначение продленной антикоагулянтной терапии в профилактической дозировке [16].

Целями лечения ТЭЛА являются предотвращение смерти, профилактика развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и рецидива ТЭЛА. Антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с установленным диагнозом ТЭЛА. Цель антикоагулянтной терапии – предотвращение прогрессирования тромбообразования. Лечение должно быть начато незамедлительно при обоснованном подозрении на ТЭЛА, до подтверждения тромбоэмболии [25].

Массивная ТЭЛА с выраженными гемодинамическими нарушениями (шок, стойкая артериальная гипотензия) является абсолютным показанием для выполнения тромболизиса [25]. Тромболизис может рассматриваться при наличии промежуточного или высокого риска смерти в сочетании с признаками дисфункции правого желудочка (по данным эхокардиографии или компьютерной томографии) и повышенным уровнем хотя бы одного из сердечных биомаркеров в крови. Тромболитическую терапию следует начинать как можно раньше. Наилучшие результаты достигаются при длительности заболевания до 48 ч от момента эмболизации. В то же время можно рассчитывать на эффект при продолжительности болезни до 14 сут. Неселективная тромболитическая терапия проводится при невозможности выполнения селективного тромболизиса. Введение тромболитических препаратов в легочную артерию не показало существенных преимуществ,

за исключением случая полной окклюзии крупных легочных артерий (в данной ситуации селективное введение тромболитика в тромботические массы предпочтительнее). Следует помнить, что у тромболитической терапии имеется ряд противопоказаний, которые необходимо учитывать до ее начала [25]. При критических расстройствах гемодинамики, тяжелой острой сердечно-легочной недостаточности, массивном поражении легочных артерий и невозможности, неэффективности тромболитической терапии требуется рассмотреть и возможность выполнения открытой тромбэмболектомии из легочной артерии [25].

Симптоматическое лечение включает купирование удушья, коррекцию гипоксемии, при необходимости – инотропную поддержку правого желудочка и устранение артериальной гипотензии [25].

Для оценки риска кровотечения применяют ряд шкал. Самыми популярными стали шкалы HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol concomitantly) [26], VTE (venous thromboembolism) – BLEED [27], шкала риска кровотечений Американской корпорации врачей – специалистов по заболеваниям грудной полости (American College of Chest Physicians, ACCP) [28], однако ни одной из них не отдается предпочтение в клинических рекомендациях Ассоциации флебологов России [16].

По результатам опроса профессионального сообщества «Острый тромбоз: от правильного диагноза к правильному лечению», в рамках эфира на информационном ресурсе «Актуальная флебология» [29], основой лечения ТГВ является использование прямых оральных антикоагулянтов (до 88 % респондентов), низкомолекулярных гепаринов (около 62 %), нефракционированного гепарина, варфарина, гепариноидов и антиагрегантов (менее 20 % коллег). В том же опросе по результатам оценки эффективности, безопасности, быстроты начала действия приоритет был отдан низкомолекулярным гепаринам, а при оценке простоты использования – прямым оральным антикоагулянтам [29].

Следует заметить, что еще в 2013 г. в исследовании AMPLIFY (изучение применения апиксабана для начального лечения легочной эмболии и тромбоза глубоких вен как терапии первой линии) продемонстрировано, что терапия апиксабаном оказывается столь же эффективной, как стандартная терапия для предотвращения рецидива ВТЭО и летального исхода, ассоциированного с ВТЭО. Прием апиксабана в течение 7 дней в дозировке 10 мг 2 раза в день, затем по 5 мг 2 раза в день приводил к снижению риска больших кровотечений на 69 % по сравнению со стандартной терапией [30].

Более поздние систематические обзоры подтвердили безопасность прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К [31].

Апиксабан в таблетках обладает быстрым началом действия, как и инъекции Эноксапарина, что продемонстрировано в исследовании 2014 г. [32]. Пик анти-Ха активности при использовании низкомолекулярных гепаринов наблюдался к 4-му часу, аналогично к 3–4-му часу он наблюдался и при пероральном использовании апиксабана (Эликвиса) в различных дозировках [33]. Соответственно, скорость наступления антикоагулянтного эффекта не является характеристикой, свойственной только низкомолекулярным гепаринам. Существует ряд исследований, оценивающих эффективность и безопасность отдельных прямых оральных антикоагулянтов, в то же время качественных рандомизированных исследований, сравнивающих отдельных представителей данной группы, на сегодняшний день нет. Проведенный систематический обзор и метаанализ, включающие более 17 рандомизированных клинических исследований, продемонстрировали, что в сравнении со всеми другими вариантами антикоагулянтной терапии по показателям встречаемости больших кровотечений, а также по смерти от всех причин у апиксабана есть преимущество [30]. Важно заметить, что применение апиксабана у коморбидных пациентов не сопряжено с дополнительными рисками возникновения кровотечений и прогрессирования ВТЭО при ишемической болезни сердца, гиперлипидемии, ожирении, пневмонии, тромбофилии и артериальной гипертензии [30].

Говоря о хирургии как перспективном направлении борьбы с тромбозами, в частности, о применении катетерного или системного тромболитика, важно не забывать, что после проведения процедуры требуется

антикоагулянтная терапия. Исследование в рамках эфира «Актуальная флебология» с опросом 189 респондентов – сосудистых хирургов и флебологов позволило уточнить, что 23 % опрошенных не знают параметров проведения антикоагуляции при тромболитике, 3 % не видят в этом необходимости, 73 % опрошенных верно заметили, что даже при проведенном тромболитике требуется сохранение антикоагулянтной терапии, в частности, назначение апиксабана (Эликвиса) при ТГВ в течение 7 дней в начальной дозе 10 мг 2 раза в сутки, далее в качестве основной терапии до 6 мес в дозировке 5 мг 2 раза в сутки и при необходимости продленной терапии (неопределенно долго) – 2,5 мг 2 раза в день [24].

Заключение

ТГВ – острое заболевание, характеризующееся резким ухудшением оттока крови. Причиной развития ТГВ может быть множество факторов, основными являются: хирургические вмешательства, ортопедические операции, травмы, генетические мутации и прием определенных лекарственных препаратов. Быстрое уточнение диагноза «тромбоз глубоких вен» может не только снизить риск прогрессирования заболевания, но и улучшить качество жизни пациентов в отдаленном периоде. Профилактика ТГВ – важный этап предоперационной подготовки перед большими хирургическими и травматологическими вмешательствами, при длительной иммобилизации и наличии других факторов риска. Основа профилактики – корректная оценка риска развития ВТЭО, адекватная медикаментозная и немедикаментозная терапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–64. DOI: 10.1160/TH07-03-0212
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(5):445–53. DOI: 10.1001/archinte.159.5.445
- Ефремова О.И., Андрияшкин В.В., Васильев В.Е., Лебедев И.С. Ведение пациентов с острым тромбозом глубоких вен при необходимости неотложного хирургического вмешательства. *Флебология* 2017;11(3):164–9. DOI: 10.17116/flebo2017113164-169
Efremova O.I., Andriyashkin V.V., Vasil'ev V.E., Lebedev I.S. The Management of the Patients with Deep Vein Thrombosis in Need of Emergency Surgical Intervention. *Flebologiya = Phlebology* 2017;11(3):164–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo2017113164-169
- Андреев Д.А. Тромбопрофилактика у госпитализированных терапевтических больных. *Клиническая фармакология и терапия* 2012;21(1):54–9.
Andreev D.A. Thromboprophylaxis in hospitalized therapeutic patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy* 2012;21(1): 54–9. (In Russ.).
- Кузьмичев Д.Е., Вильцев И.М., Скребов П.В. К проблемам флебологии в практике врача – судебно-медицинского эксперта. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* 2019;2(19):45–7.
- Kuzmichev D.E., Viltsev I.M., Skrebov R.V. On the problems of phlebology in the practice of a doctor – a forensic medical expert. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii = Healthcare of Yugra: experience and innovations*. 2019;2(19):45–7. (In Russ.).
- Kovacs M.J., Kahn S.R., Wells P.S. et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1926–32. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03958.x
- Agnelli G., Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:471–7. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.471-7
- Iorio A., Kearon C., Filippucci E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.367
- Hughes R.J., Hopkins R.J., Hill S. et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air

- travelers: the New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet* 2003;362(9401):2039–44. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)15097-0
10. Gliviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg Elsevier Inc* 2011;53(5):2–48. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
 11. Gregson J., Kaptoge S., Bolton T. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiology* 2019;4(2):163–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4537
 12. Вереина Н.К., Агасян Д.Г., Чулков В.С. Риск венозных тромбозных осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(1):36–78. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-367. Vereina N.K., Agasyan D.G., Chulkov V.S. The risk of venous thromboembolic complications in patients with chronic heart failure. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):36–78. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-367
 13. Лебедев А.К., Кузнецова О.Ю. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. *Российский семейный врач* 2015;(3):4–16. Lebedev A.K., Kuznetsova O.Yu. Deep vein thrombosis of the lower extremities. *Rossiiskij semejnyj vrach = Russian family doctor* 2015;3:4–16. (In Russ.).
 14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2017;107(1):43–51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.027
 15. Белянина Е. О. Основы клинической флебологии: монография. Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова. М.: Медицина, 2005. Belyanina E. O. Fundamentals of clinical phlebology: monograph. National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ.).
 16. Проект клинических рекомендаций Ассоциации флебологов России «Тромбоз глубоких вен конечностей». Доступно по: <https://phlebounion.ru/recommendations#popup=/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20> Draft clinical guidelines of the Association of Phlebologists of Russia “Deep vein thrombosis of the extremities”. Available at: <https://phlebounion.ru/recommendations#popup=/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20>. (In Russ.).
 17. Медведев А.П., Федоров С.А., Трофимов Н.А., Целоусова Л.М. Ошибки диагностики и лечения тромбоза легочной артерии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2021;14(1):54–9. DOI: 10.17116/kardio20211401154 Medvedev A.P., Fedorov S.A., Trofimov N.A., Tselousova L.M. Errors in diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(1):54–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio20211401154
 18. Scarvelis D., Wells P.S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *СМАЖ* 2006;175(9):1087–92. DOI: 10.1503/cmaj.060366
 19. Голдовский Б.М., Поталов С.А., Сидь Е. В. и др. D-димер-экспресс-тест: возможность диагностики острых тромбозов на догоспитальном этапе. *Медицина неотложных состояний* 2014;7:146. Goldovsky B.M., Potalov S.A., Sid E.V. et al. D-dimer express test: the possibility of diagnosing acute thrombosis at the prehospital stage. *Meditsina neotloznych sostoyanij = Emergency Medicine* 2014;7:146. (In Russ.).
 20. Шкала Падуа (Padua) для оценки степени риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у нехирургических больных. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-padua>. The Padua scale for assessing the risk of venous thromboembolic complications (VTEO) in non-surgical patients. Available at: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-padua>
 21. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
 22. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K. et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010;251(2):344–50. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b7f
 23. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.Л., Шешко Е.А. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. *Гинекология* 2014;16(1):13–21. Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.L., Sheshko E.A. Medical eligibility criteria for the use of contraceptive methods. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(1):13–21. (In Russ.).
 24. Результаты опроса специалистов, посвященного проблеме консервативного лечения острого тромбоза глубоких вен. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afonlains/hirurgiya-vs-konservativchnaya-terapiya-ostrogo-tromboza>. Results of a survey of specialists devoted to the problem of conservative treatment of acute deep vein thrombosis. Available at: <https://actual-phlebology.ru/afonlains/hirurgiya-vs-konservativchnaya-terapiya-ostrogo-tromboza>. (In Russ.).
 25. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), 2015 г. *Флебология* 2015;4(2): 4–52. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of VTEO, 2015. *Flebologiya = Phlebology* 2015;4(2): 4–52. (In Russ.).
 26. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-has-bleed>. HAS-BLED risk assessment scale. Available at: <http://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-has-bleed>. (In Russ.).
 27. Шкала оценки риска кровотечения VTE-BLEED. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-vte-bleed>. VTE-BLEED. VTE-BLEED. Bleeding Risk Assessment scale. Available at: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-vte-bleed>. (In Russ.).
 28. Шкала оценки риска кровотечения ACCP. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-accp> ACCP Bleeding Risk Assessment scale. Available at: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-accp>. (In Russ.).
 29. Результаты опроса специалистов, посвященного диагностике и лечению острого тромбоза глубоких вен. Доступно по: <https://actual-phlebology.ru/afonlains/ostriy-tromboz-ot-pravilnogo-diagnoza-k-pravilnomu-lecheniju>. Results of a survey of specialists dedicated to the diagnosis and treatment of acute deep vein thrombosis. (In Russ.). Available at: <https://actual-phlebology.ru/afonlains/ostriy-tromboz-ot-pravilnogo-diagnoza-k-pravilnomu-lecheniju>. (In Russ.).
 30. Li D., Liu Y., Song Y., Wen A. Antithrombotic therapy for secondary prevention of unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2022;54(1):253–61. DOI: 10.1080/07853890.2022.2026002
 31. Marik P.E., Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(11):e0143252. DOI: 10.1371/journal.pone.0143252
 32. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
 33. Yamahira N., Frost C., Fukase H. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of apixaban in healthy Japanese male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(7):564–73. DOI: 10.5414/CP201967

Вклад авторов

С.М. Маркин, С.В. Гришин, А.С. Артемова: поиск литературы, участие в написании и редактировании рукописи.

Author's contribution

S.M. Markin, S.V. Grishin, A.S. Artemova: literature search, participation in the writing and editing of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.М. Маркин / S.M. Markin: <http://orcid.org/0000-0002-4026-3863>

С.В. Гришин / S.V. Grishin: <http://orcid.org/0000-0003-0414-9462>

А.С. Артемова / A.S. Artemova: <http://orcid.org/0000-0003-4885-8156>

Конфликт интересов. С.М. Маркин заявляет о наличии конфликта интересов с компанией Pfizer, заключающегося в приглашении в качестве лектора для участия в семинарах для врачей, посвященных проблеме профилактики и лечения тромбоза глубоких вен. Компания Pfizer не принимала участия в работе над текстом статьи. Остальные авторы не имеют конфликта интересов.

Conflict of interests. Markin S.M. states that there is a conflict of interest with Pfizer, which consists in inviting him as a lecturer to participate in seminars for doctors on the prevention and treatment of deep vein thrombosis. Pfizer did not participate in the work on the text of the article. The other authors have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 06.07.2023. Принята к публикации: 15.08.2023.

Article submitted: 06.07.2023. Accepted for publication: 15.08.2023.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ БОЛИ В СПИНЕ: РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.И. Небожин, А.Ю. Никитина

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Олег Семенович Левин neurolev@mail.ru

Боль в спине – одна из основных медико-социальных проблем здравоохранения. Трудность оценки эффективности различных подходов к лечению боли в спине, особенно хронических форм, затрудняет разработку единого подхода к диагностике и лечению этой патологии. Тем не менее современные данные, свидетельствующие о важной роли нейровоспалительного процесса в патогенезе дегенеративных форм дископатии, позволяют предполагать, что помимо традиционного подхода к лечению, включающего лечебную физкультуру, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, целесообразно использовать в терапии препараты, оказывающие медленное структурно-модифицирующее действие на хрящевую ткань межпозвоночных дисков и суставов. При рациональном применении методов мануальной терапии, иглорефлексотерапии, кинезиотерапии, а также коррекции социально-психологических факторов, предопределяющих феномен «желтых флажков», использование симптоматических препаратов замедленного действия приводит к повышению эффективности терапии и предупреждению последующих болевых эпизодов. На сегодняшний день в одном из плацебоконтролируемых исследований доказано положительное действие препарата Алфлутоп, который можно вводить как внутримышечно, так и паравертебрально. Данный подход не только позволяет добиться улучшения состояния больных, но и снижает бремя, связанное с проблемами хронической боли в спине, ложащееся на общество.

Ключевые слова: боль в спине, грыжа диска, фасеточный синдром, хронизация боли, позвоночно-двигательный сегмент, хондропротекторы, хондроитин сульфат, радикулопатия, остеоартрит позвоночника, сакроилеит, симптоматические препараты замедленного действия, Алфлутоп

Для цитирования: Левин О.С., Васенина Е.Е., Небожин А.И., Никитина А.Ю. Алгоритм лечения хронической вертеброгенной боли в спине: роль хондропротекторов. Клиницист 2023;17(2):55–66. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K686

Treatment algorithm for chronic vertebrogenic back pain: the role of chondroprotectors

O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.I. Nebozhin, A.Yu. Nikitina

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Oleg Semyonovich Levin neurolev@mail.ru

Back pain constitutes one of the major medico-social problems of healthcare. The development of a unified approach to the diagnosis and treatment of back pain is hindered since it is difficult to assess the various approaches to its treatment, especially its chronic forms. Yet recent data witnessing the important role of the neuroinflammatory process in the pathogenesis of the degenerative forms of discopathy suggest that the traditional treatment approach, which includes physical therapy exercises and non-steroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants, could be enhanced by using drugs characterized by slow structure-modifying action on the structure of the cartilaginous tissue of intervertebral discs and joints. Given the intelligent use of manual therapy, needle reflex therapy, kinesiotherapy, as well as modification of psychosocial factors that pre-determine the yellow flag phenomenon, the application of sustained-release symptomatic drugs increases the efficacy of therapy and prevents subsequent pain episodes. As of today, a placebo-controlled study has proven the action of Alflutop, which can be administered both intramuscularly and paravertebrally. This approach not only improves the patients' condition but also reduces the burden associated with chronic back pain problems for the society.

Keywords: back pain, disc herniation, facet syndrome, pain chronification, spinal motion segment, chondroprotectors, chondroitin sulfate, radiculopathy, spinal osteoarthritis, sacroiliitis, sustained-release symptomatic drugs, Alflutop

For citation: Levin O.S., Vasenina E.E., Nebozhin A.I., Nikitina A.Yu. Treatment algorithm for chronic vertebrogenic back pain: the role of chondroprotectors. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(2):55–66. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K686

Введение

Алгоритмизация диагностических и лечебных мероприятий необходима для снижения неоправданных расходов времени и средств ввиду трудности выбора из широкого спектра клинических предложений. Особенно это касается проблем боли в спине, где роль доказательной медицины в силу специфики данного состояния ограничена.

Вокруг этой темы неизменно бушуют страсти, связанные с мнениями различных специалистов о необходимости тех или других подходов. Более того, как ни парадоксально, особую проблему в оценке эффективности лечения боли в спине составляет ее доброкачественность, в силу которой трудно проводить плацебоконтролируемые исследования: даже использование плацебо вызывает улучшение у значительной части больных, и выделить роль активного препарата в лечении той или иной формы боли в спине очень трудно. К тому же разброс мнений, касающихся механизмов развития боли, клинической структуры синдромов и их классификации, столь велик, что его не удастся уложить в прокрустово ложе консенсусов и клинических рекомендаций. Тем не менее анализ имеющихся исследований позволяет наметить некоторые единые аспекты, которые могут облегчить ведение больных в условиях рутинной клинической практики.

Важность проблемы боли в спине

Острота проблемы боли в спине определяется также высокой распространенностью и величиной экономических потерь [1, 2]. Ежегодно хотя бы один эпизод боли в спине возникает примерно у 1/3 населения, у 4–6 % он вызывает длительную утрату трудоспособности, а у 1 % трудоспособного населения – стойкую утрату трудоспособности. Это 2-я по частоте причина временной нетрудоспособности и 5-я по частоте причина госпитализации [3].

Особенно сложную медико-социальную проблему представляет хроническая боль в спине. К хроническим принято относить боли, сохраняющиеся более 3 мес, т.е. сверх обычного срока заживления тканей [4, 5], при этом боль может быть персистирующей или рецидивирующей [6]. Если ранее считалось, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в спине регрессирует в течение нескольких недель, то современные эпидемиологические исследования показывают, что примерно у трети больных боль в спине сохраняется более года, а примерно у половины пациентов в течение года наблюдается рецидив боли [7]. Хроническая персистирующая боль или часто повторяющи-

еся кратковременные эпизоды боли в спине отмечают у 10 % населения, причем ее жертвами становятся люди наиболее трудоспособного возраста (30–50 лет), что предопределяет высокие прямые и непрямы затраты на лечение.

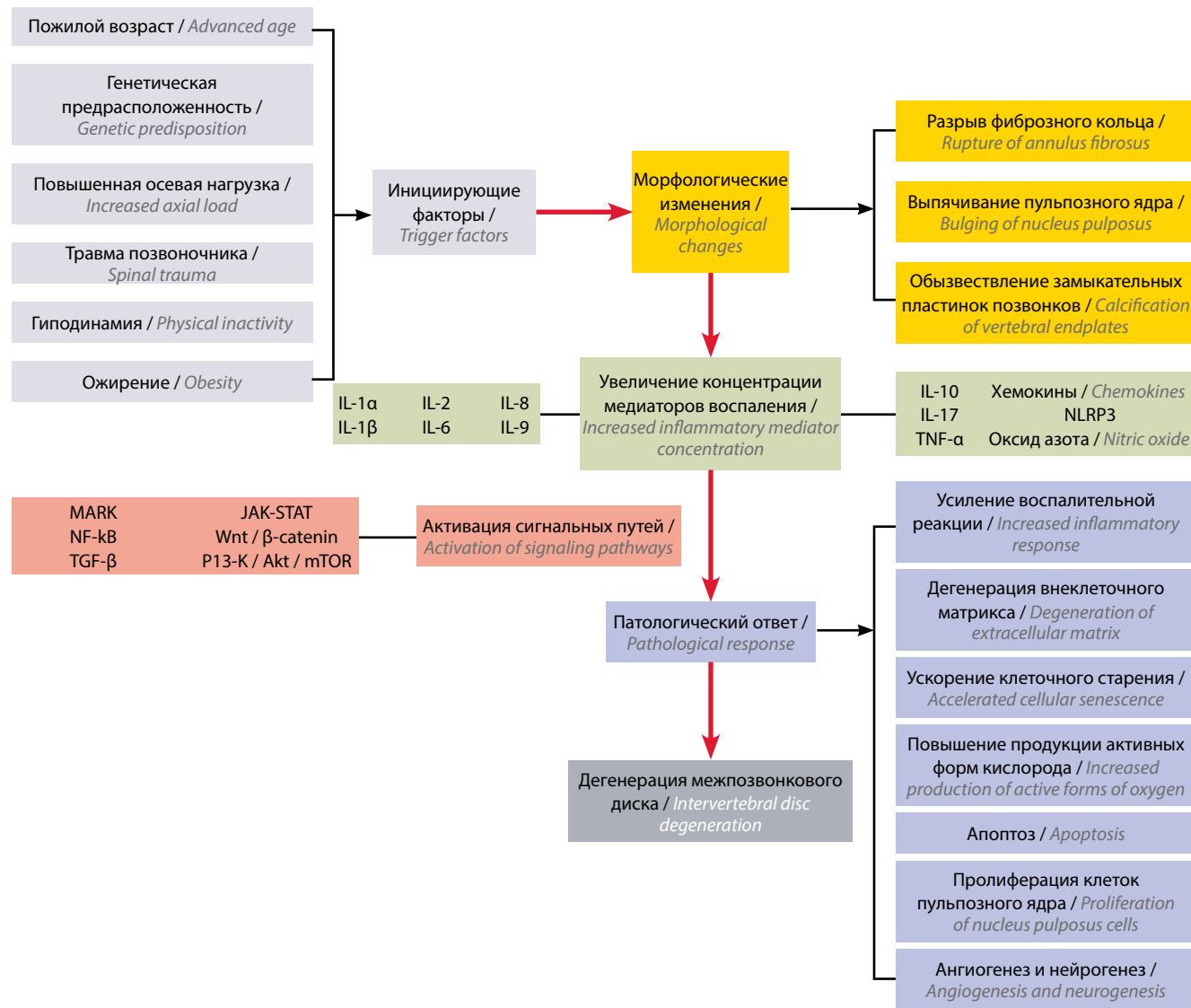
На протяжении десятилетий в отечественной клинической практике остеохондроз позвоночника рассматривался как универсальная причина острой и хронической боли. Между тем выявляемые с помощью спондилографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, включая грыжу диска, считавшиеся маркерами остеохондроза, плохо коррелируют с клинической картиной и нередко встречаются у лиц, не страдающих болью в спине [2, 8]. Таким образом, роль остеохондроза позвоночника в развитии боли в спине определяется тем, что это фоновый процесс, который может считаться лишь одной из предпосылок развития боли в спине, но не ее непосредственной причиной.

В соответствии с современными представлениями данное состояние рассматривается как сложный гетерогенный каскадный процесс, отправной точкой которого являются дегенеративные изменения в межпозвонковых дисках, возникающие вследствие повторных травм, избыточной статической или динамической нагрузки, наследственной предрасположенности и некоторых других факторов [2, 3, 6, 9]. В силу неоднозначного понимания термина «остеохондроз позвоночника» предлагается дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника обозначать термином «дегенеративная межпозвонковая дископатия или вертебропатия» [2]. В силу полиморфности причин и невозможности в большинстве случаев подтвердить их роль у данного конкретного больного предлагают добавлять к названию заболевания термин «идиопатическая» («идиопатическая дегенеративная межпозвонковая дископатия»).

На разных этапах дегенеративного процесса в позвоночнике ведущую роль в развитии болевого синдрома играют факторы, связанные с дископатией, – грыжа диска, нестабильность или блокада позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов, стеноз позвоночного канала. В каждом из этих случаев болевой синдром имеет клиническое своеобразие, различную временную динамику, прогноз и требует особого подхода к лечению (см. рисунок).

Грыжа межпозвонкового диска и боль в спине

С выпячиванием межпозвонкового диска связаны примерно 30 % случаев боли в спине. Это основная



Патогенез дегенеративных изменений позвоночника [10]
Pathogenesis of degenerative spine changes [10]

причина подострой и хронической боли в спине у лиц молодого возраста (30–50 лет). В большинстве случаев поражаются 2 последних диска: L5–S1 и L4–L5, реже L3–L4. Для характеристики степени выпячивания диска используют термины «грыжа», «протрузия», «пролапс», в которые разные авторы вкладывают неодинаковый смысл. Некоторые авторы применяют их практически как синонимы. Другие предлагают использовать термин «протрузия» для обозначения начальной стадии выпячивания диска, когда пульпозное ядро еще не прорвало наружные слои фиброзного кольца, термин «грыжа» — только в том случае, когда пульпозное ядро или его фрагменты прорвали наружные слои фиброзного кольца, а термин «пролапс» — для обозначения выпадения грыжевого материала, утратившего связь с диском, в позвоночный канал. Третьи авторы предлагают выделять интрузии, при которых наружные слои фиб-

розного кольца остаются интактными, и экструзии, при которых грыжевой материал прорывается через наружные слои фиброзного кольца и заднюю продольную связку в позвоночный канал [9].

Во избежание путаницы представляется целесообразным использовать термин «грыжа диска» для обозначения любого фокального выпячивания диска за линию, соединяющую края соседних позвонков, которое превышает физиологические пределы (в норме не более 3 мм).

Начальные фазы формирования грыжи диска сопровождаются локальной и рефлекторной болью, нередко иррадиирующей в крестцово-подвздошное сочленение, крестец, копчик, мошонку или промежность. Для более поздней фазы характерна корешковая боль. Следует особо отметить, что причиной острого и, что особенно важно, хронического дискогенного болевого

синдрома может служить не только грыжа диска, но и вклинение фрагмента ядра диска в радиальную трещину фиброзного кольца с перерастяжением наружных слоев кольца без существенного выпячивания всего диска кзади.

Если дискогенная боль не сопровождается поражением корешка, то для нее может быть характерен ряд признаков. Боль максимально выражена в пояснице, но обычно распространяется также в ягодицу и бедро. Она может быть постоянной или перемежающейся и обычно усиливается при сгибании и сидении, при разгибании она может как усиливаться, так и ослабляться. Во время выполнения упражнений на разгибание можно отметить феномен «централизации» боли, которая ослабляется в ноге, но усиливается в поясничной области. Многие больные отмечают, что медленно ходить им комфортнее, нежели стоять, а стоять легче, чем сидеть. Кроме того, боль нередко усиливается при натуживании, кашле и чихании, надавливании на яремные вены. В покое боль обычно ослабевает, особенно если больной лежит на здоровом боку, согнув больную ногу в коленном и тазобедренном суставах.

При осмотре спина часто бывает фиксирована в слегка согнутом положении, наклон кпереди и в большую сторону ограничен, отмечается выраженное напряжение паравертебральных мышц, уменьшающееся в положении лежа, часто выявляется сколиоз, усиливающийся при наклоне кпереди, но пропадающий в положении лежа; при боковой грыже сколиоз направлен в здоровую сторону, при парамедианной — в больную. Боль при грыже диска часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах ягодицы, бедра, голени) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома.

Подтвердить наличие грыжи диска и уточнить ее степень можно с помощью нейровизуализационных методов (КТ, МРТ, миелография). Вместе с тем следует подчеркнуть, что диагностика грыжи диска как причины болевого или корешкового синдрома возможна лишь в том случае, когда клиническая картина соответствует уровню и степени выпячивания диска. Обычно выпячивание диска считается клинически значимым, если превышает 25 % переднезаднего диаметра позвоночного канала (примерно 10 мм). Наиболее точная диагностика дискогенного характера боли возможна при дискографии, проводимой под флуороскопическим или ультразвуковым контролем, — стимуляция пораженного диска должна индуцировать боль с характерной для данного пациента иррадиацией. Однако этот метод сложен, и его применение редко бывает оправданным в клинической практике.

Наиболее сложная задача — диагностировать внутренний разрыв диска с внедрением пульпозного ядра в трещину фиброзного кольца. Его не удастся выявить при миелографии, а также на аксиальных изобрае-

ниях диска, получаемых с помощью КТ или МРТ, а удастся обнаружить лишь на сагиттальных T2-взвешенных МР-изображениях. В этих случаях можно отметить зону высокой интенсивности сигнала в проекции фиброзного кольца или изменения концевых пластинок, однако окончательно подтвердить диагноз можно лишь с помощью КТ-дискографии [8].

Дискогенные болевые синдромы обычно вызываются задними грыжами, прорывающимися заднюю половину фиброзного кольца и заднюю продольную связку. Передние (переднебоковые) грыжи, располагающиеся за пределами передней полуокружности тел позвонков, отслаивающихся или прорывающихся переднюю продольную связку, редко бывают причинами болевого синдрома.

Для количественной характеристики грыжи диска может быть использована следующая схема:

- I степень — небольшое выпячивание фиброзного кольца без смещения задней продольной связки;
- II степень — средних размеров выпячивание фиброзного кольца, занимающее 2/3 переднего эпидурального и субдурального пространства;
- III степень — крупная грыжа диска, смещающая спинной мозг кзади;
- IV степень — массивная грыжа, сдавливающая спинной мозг.

Корреляции между выраженностью, характером болевого синдрома и степенью грыжи диска часто не выявляется, тем не менее по мере развития грыжи диска нередко наблюдается закономерная эволюция клинической картины, которая может отражать изменение состояния диска.

Болезненная дисфункция ПДС

Дегенерация диска может приводить не только к грыже, но и к равномерному диффузному выпячиванию диска, снижению его высоты и изменению взаиморасположения основных элементов ПДС. Это может быть причиной нестабильности или патологической фиксации сегмента, приводящей к хроническому болевому синдрому. Причиной нестабильности может быть также спондилолистез и другие заболевания позвоночника.

Нестабильность ПДС приводит к избыточной нагрузке на фасеточные суставы и мышцы. Боль, связанная с ней, обычно двусторонняя, усиливается при длительном пребывании в одном положении, при наклонах, поднятии тяжести, длительном сидении и облегчается в покое. Ее развитию способствуют усиленный поясничный лордоз, ожирение, слабость мышц живота. Движения в позвоночнике обычно не ограничены, но болезненны (особенно разгибание). Поясничная боль иногда иррадирует в крестцово-подвздошное сочленение и крыло подвздошной кости, но не в ягодицу или бедро. При положительном симптоме Ласега возникают двусторонние умеренные боли в пояснице.

Часто выявляются болезненные точки в мышцах. Диагноз может быть подтвержден с помощью функциональной рентгенографии позвоночника [7].

Артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов

Артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов (спондилоартроз) является причиной боли в спине примерно в 20 % случаев. У пожилых (в возрасте старше 65 лет) спондилоартроз — самая частая причина хронической боли в спине, на долю которой приходится до 40 % случаев. Спондилоартроз может возникать:

- в результате перегрузки задних отделов ПДС (например, в связи с нарушением статики позвоночника);
- при распространенном остеоартрозе, поражающем суставы позвоночника и конечностей;
- вследствие дегенерации и уменьшения высоты диска, что приводит к изменению взаимоотношений суставных отростков и может сопровождаться функциональной блокадой суставов, подвывихом суставов с ущемлением суставной капсулы, воспалением суставных тканей.

Клинически спондилоартроз проявляется двусторонней болью, которая, в отличие от дискогенной, обычно локализуется паравертебрально, а не по средней линии. Боль максимально выражена в пояснице, но нередко иррадирует в крестцово-подвздошное сочленение, ягодицу, бедро. Возможно и более дистальное распространение боли — вплоть до стопы (псевдордикулопатия). Как правило, боль носит интермиттирующий характер и усиливается при длительном стоянии и разгибании, особенно при одновременной ротации (хотя это не абсолютный признак!), но уменьшается или, по крайней мере, не усиливается при наклоне вперед, сидении и ходьбе, а также в положении лежа на спине. По утрам больные могут испытывать преходящую скованность. Тем не менее патогномоничных симптомов поражения фасеточных суставов нет.

Рентгенография при спондилоартрозе выявляет сужение межсуставных щелей, субхондральный склероз, деформацию и гипертрофию суставных фасеток вследствие костно-хрящевых разрастаний, но нередко подобные изменения не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Поэтому наиболее достоверный признак — уменьшение боли при двусторонней блокаде межпозвонковых суставов или иннервирующих их медиальных волокон дорсальных ветвей спинномозговых нервов местным анестетиком.

Синдром крестцово-подвздошного сочленения

Синдром крестцово-подвздошного сочленения проявляется болью в области сочленения, иррадирующей в пах, большой вертел. При осмотре можно выявить болезненность в области сочленения при паль-

пации, боковом давлении на таз, отведении бедра против сопротивления, переразгибании или наружной ротации бедра. Боль усиливается при ходьбе, наклонах, длительном пребывании в положении сидя или стоя. Ее развитию способствуют укорочение ноги, травмы, беременность. По некоторым данным, синдром крестцово-подвздошного сочленения выявляется примерно в 15 % случаев хронической боли в спине. Но в то же время следует учитывать, что нередко сочленение служит проекцией отраженных болей при грыже диска (особенно при компрессии корешка S1—псевдордикулопатия). Наиболее значимый диагностический тест, позволяющий связать боль в спине с патологией сочленения, — исчезновение боли после блокады сочленения, проводимой под флуороскопическим контролем. Необходимо обязательно исключать у пациентов молодого и среднего возраста истинный сакроилеит, который сопровождается характерными рентгенологическими изменениями и является одним из основных признаков анкилозирующего спондилита и других спондилоартритов (реактивного, псориатического, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника и т. д.). Для уточнения активного сакроилеита необходимо выявить признаки воспалительной боли в спине по критериям ASAS 2009 г. и выполнить специфические клинические тесты, например Куше-левского.

Радикулопатии

Хотя термин «радикулит» глубоко укоренился в бытовом сознании населения практически как синоним боли в спине, на практике корешковый синдром является лишь в 10 % случаев боли в спине [9]. Его самая частая причина — грыжа межпозвонкового диска, но он может быть также связан со стенозом межпозвонкового отверстия или позвоночного канала.

При радикулопатиях боль преимущественно ощущается в конечности и иррадирует в дистальную часть зоны иннервации соответствующего корешка. Боль, ограничивающаяся областью спины, исключает корешковое поражение. На практике нередко затруднения при дифференциальной диагностике корешкового синдрома, сопровождающегося невропатической болью и рефлекторной люмбаишиалгией (псевдордикулопатией) с доминирующей ноцицептивной (ноципластической) болью. Их сравнительная характеристика дана в табл. 1.

Считается, что симптомы натяжения (прежде всего симптом Ласега) неспецифичны для корешкового поражения, но пригодны для оценки тяжести и динамики вертеброгенного болевого синдрома. Тем не менее воспроизведение при приеме Ласега типичного для пациента паттерна боли (включая дистальную иррадиацию при дорсифлексии стопы) с довольно высокой вероятностью свидетельствует в пользу радикулопатии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика корешкового синдрома и рефлекторной люмбоишалгии
Table 1. Comparative profiles of radicular syndrome and reflexive lumboischiagia

Признаки Signs	Корешковый синдром Radicular syndrome	Рефлекторная люмбоишалгия (псевдорadicулопатия) Reflexive lumboischiagia (pseudoradiculopathy)
Характер боли Character of pain	Интенсивная пароксизмальная (стреляющая или пронизывающая) Intense paroxysmal pain (shooting or piercing)	Постоянная ноющая, часто глубинная Constant nagging, often deep pain
Локализация боли localization of pain	Часто односторонняя, имеет четкие границы, иррадирует по дерматому, обычно в его дистальную часть; может «метаться» по конечности Pain often unilateral, with sharp edges, irradiating in the dermatome, usually in its distal part, may leap about in the limb	Часто двусторонняя, диффузная, не имеет четких границ, иррадирует по миотому или склеротому, максимально выражена в области ягодиц и бедер, но иногда опускается и ниже колена; установившаяся боль редко меняет локализацию, но может варьировать по интенсивности Pain often bilateral, diffuse, without sharp edges, irradiating in the myotome or sclerotome, most pronounced in the buttocks and hips but sometimes also reaching below knees. Once pain has set in, its localization seldom changes but it may vary in intensity
Симптомы натяжения Symptoms of tension	Выражены Pronounced	Могут присутствовать May be present
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Снижены или выпадают в зоне иннервации корешка* Reduced or lost in the root innervation area*	Обычно сохранены Usually preserved
Снижение чувствительности, парестезии Reduced sensitivity, paresthesias	В зоне иннервации корешка* In the root innervation area*	Отсутствуют None
Слабость и атрофия мышц Muscle weakness and atrophy	В зоне иннервации корешка* In the root innervation area*	Отсутствуют None
Возможные причины Possible causes	Грыжа диска Disc herniation Артроз фасеточных суставов Facet joint arthrosis Гипертрофия желтой связки Yellow ligament hypertrophy Остеофиты Osteophytes	Функциональная блокада или нестабильность ПДС Functional blockage or instability of SMS Артроз фасеточных суставов Facet joint arthrosis Миофасциальный синдром Myofascial syndrome Грыжа диска Disc herniation

*Признаки не являются обязательными.

*These signs are not obligate.

Примечание. ПДС — позвоночно-двигательный сегмент.

Note. SMS — spinal motion segment.

При грыже диска поражение корешка может быть следствием механического сдавления, ишемии, отека, воспаления, демиелинизации и аксональной дегенерации.

У пожилых радикулопатия часто бывает результатом сдавления корешка не грыжей диска, а суставной фасеткой (при артропатии межпозвоночных суставов), остеофитом или гипертрофированной желтой связкой. В этом случае боль нарастает медленно, постепенно приобретая корешковую иррадиацию (ягодица — бедро — голень — стопа), усиливается при стоянии и ходьбе, но в отличие от грыжи диска облегчается при сидении; при наклоне туловища вперед боль в ноге постепенно

проходит; симптом Ласега чаще отрицательный. Часто наблюдаются парестезии, реже — снижение чувствительности или мышечная слабость. Кроме того, у пожилых в силу возрастного изменения биомеханики позвоночника выпячивание диска чаще происходит на уровне L3—L4, что вызывает радикулопатию L4 с проекцией боли в область коленного сустава (еще один вариант псевдорadicулопатии).

Стеноз позвоночного канала

Стеноз позвоночного канала может быть врожденным, приобретенным или комбинированным. Приобретенный стеноз бывает следствием спондилолистеза,

грыжи межпозвоночных дисков, образования задних остеофитов, гипертрофии связок, спондилоартроза с гипертрофией суставных фасеток, травмы позвоночника, гипертрофии и оссификации задней продольной связки.

Стеноз позвоночного канала на грудном и поясничном уровнях диагностируют, если переднезадний диаметр позвоночного канала менее 12 мм либо площадь канала менее 100 мм². Стеноз поясничного отдела позвоночного канала приводит к компрессии корешков конского хвоста и питающих его сосудов. Его основное клиническое проявление – нейрогенная (каудогенная) перемежающаяся хромота.

Спондилолиз и спондилолистез

Спондилолиз – щель в задней части дужки позвонка (чаще всего L5), приводящая к расхождению верхних и нижних суставных отростков. Как правило, это результат врожденной слабости дужки, но раскалывается она обычно лишь к 6 годам. Данный дефект встречается у 5–7 % людей и очень редко проявляется клинически, чаще у молодых спортсменов, которым приходится переразгибать спину (например, у гимнастов или борцов).

Спондилолистез – смещение позвонка кпереди по отношению к смежному позвонку – выявляется у 2–3 % людей. Спондилолистез может иметь врожденный характер, возникать в связи с травмой или заболеваниями костной ткани. В молодом возрасте спондилолистез чаще обусловлен спондилолизом и наблюдается на уровне L5–S1. В пожилом возрасте спондилолистез чаще возникает на фоне дегенерации фасеточных суставов (как правило, на уровне L4–L5) и обычно приводит к стенозу позвоночного канала [8].

Функциональные болевые синдромы

Хроническая боль в спине редко имеет чисто психогенный характер. Чаще она возникает на фоне иного психогенного расстройства (тревожно-фобического, ипохондрического синдромов, депрессии, истерии и т. д.), является выражением патологического болевого поведения (например, кинезиофобии) и потенцирует проявления вертеброгенной патологии, способствуя хронизации болевого синдрома. Опорными диагностическими признаками психогенной боли в спине могут служить:

- несоответствие зоны боли традиционной топографии вертеброневрологических синдромов;
- течение болевого синдрома, определяемое колебаниями психологического состояния больного;
- необычная локализация неврологических симптомов (например, слабость или онемение ощущается не в характерных зонах иннервации, а во всей конечности);
- болезненность, носящая поверхностный характер (болезненны кожные покровы);

– несоответствие между выраженностью болевого синдрома и отсутствием ограничения подвижности (пациент не способен поднять ногу выше нескольких градусов, однако может в этом положении полностью выпрямить больную ногу).

В одних случаях психогенная боль возникает в отсутствие каких бы то ни было объективных симптомов (психалгия), в других она связана с мышечным напряжением. Такие больные обычно напряжены, беспокойны, их боль имеет немеханический характер и часто усиливается в покое после напряженной деятельности. Поначалу они хорошо реагируют на мануальную терапию, физиотерапевтические процедуры или любое новое лечение, но этот эффект часто бывает временным. При осмотре можно выявить диффузное напряжение и болезненность мышц. Наличие признаков психогенной боли не всегда исключает реальное физическое заболевание (например, грыжу диска), так как органические и психогенные факторы могут сочетаться.

Диагноз

Можно выделить 2 основных этапа диагностики боли в спине. На первом этапе следует исключить заболевания, требующие специфической терапии, в частности опухоли, инфекционные и иммуновоспалительные поражения позвоночника (спондилоартриты), остеопороз и др.

Признаки, указывающие на необходимость особенно тщательного обследования пациента с целью выявления заболевания, требующего специфической терапии («красные флажки»):

- начало стойкой боли в спине – в возрасте до 15 и после 50 лет;
- немеханический характер боли (не уменьшается в покое, в положении лежа или в определенных позах, в ночное время);
- постепенное нарастание боли;
- указание в анамнезе на злокачественное новообразование;
- указание на возможность снижения иммунитета и склонность к повторным инфекциям;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела или других системных проявлений;
- длительная скованность по утрам;
- признаки поражения спинного мозга или конского хвоста (параличи, обширные зоны нарушения чувствительности, тазовые нарушения);
- изменения в анализах крови, мочи или других лабораторных тестах.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на возраст начала и продолжительность заболевания, характер боли и факторы, ее спровоцировавшие, локализацию и иррадиацию боли, признаки соматических заболеваний. Начало боли в спине в пожилом возрасте требует исключения онкологических заболеваний

и остеопороза. Острые или подострые боли, возникшие после подъема тяжести или непривычной нагрузки, могут быть вызваны грыжей диска, растяжением мягких тканей, переломом позвонка. Рецидивирующие эпизоды острой боли характерны для грыжи диска. Постепенно нарастающий болевой синдром – возможный признак опухоли или спондилита. Усиление боли и корешковой иррадиации при наклонах, кашле, натуживании указывает на компрессию корешка. Боль, усиливающаяся при разгибании и уменьшающаяся при сгибании, – возможный признак спондилолистеза, артроза фасеточных суставов или стеноза позвоночного канала. Особо пристальное внимание должны привлекать случаи немеханической боли, которая может быть проявлением заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, спондилита, эпидурита, опухоли или спондилоартрита. Важно обратить внимание на признаки инфекции и состояние тех органов, опухоли которых часто дают метастазы в позвоночник (молочная железа, легкие, предстательная железа, почки, толстый кишечник, мочевого пузыря).

Вертебрологический осмотр начинают с оценки походки, затем его проводят в положении стоя и лежа. Важно выявить аномалии развития, асимметрию скелета (например, укорочение одной ноги), особенности осанки, выраженность физиологических изгибов позвоночника (шейного и поясничного лордозов, грудного кифоза), сколиоз, оценить объем движений в позвоночнике (сгибание, разгибание, наклоны в стороны, ротация) и крупных суставах (крестцово-подвздошном, тазобедренном, коленном). Ограничение сгибания характерно для грыжи диска, боль при разгибании указывает на вовлечение фасеточных суставов. При осмотре позвоночника нужно обращать внимание на параспинальные образования, локальное повышение кожной температуры, локальную болезненность, напряжение паравертебральных мышц. Следует пальпаторно исследовать линию остистых отростков, места проекции межпозвонковых и реберно-позвоночных суставов, крестцово-подвздошные сочленения. Выраженная локальная болезненность остистых отростков при перкуссии может указывать на опухоль, остеомиелит, эпидуральный абсцесс или грыжу диска. Важно выявить локализацию болезненных и триггерных точек, болезненных мышечных уплотнений, локальных изменений подкожных или сухожильно-периостальных тканей.

В табл. 2 суммированы клинические особенности основных вариантов боли в спине, но следует помнить, что указанные отличия не носят абсолютного характера.

При интерпретации данных КТ и МРТ важно учитывать, что по меньшей мере у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли в спине, эти методы исследования выявляют дегенеративные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нередко на несколь-

ких уровнях. Таким образом, обнаружение грыжи диска, проявлений спондилеза и стеноза позвоночного канала еще не означает, что именно они ответственны за имеющиеся у больного неврологические расстройства. Обязательное условие диагностики того или иного варианта вертебро-неврологической патологии – соответствие клинических и параклинических данных. В частности, с радикулопатией четко коррелирует лишь экструзия диска, под которой понимают крайнюю степень его выпячивания, когда длина выпячивания превышает ширину его основания, либо отсутствует связь между выпячиванием и основным веществом диска [8].

По показаниям проводят визуализацию грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, экскреторную урографию, ректороманоскопию. Комплекс обследования может включать также клинический анализ крови и общий анализ мочи, определение содержания глюкозы, электролитов, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, мочевой кислоты, иммуноэлектрофорез белков сыворотки (для исключения миеломной болезни). У мужчин проводят тест на простатспецифический антиген.

Лечение острой боли в спине

При неосложненной острой люмбагии и неко-решковой люмбоишиалгии следует ожидать значительного уменьшения боли в течение 2–4 нед. В ряде контролируемых исследований показано, что постельный режим не только не ускоряет восстановление, но, наоборот, может способствовать хронизации болевого синдрома. Поэтому при умеренной боли необходимости в постельном режиме нет, а при интенсивной боли его следует максимально ограничить (до 1–3 дней). По мере того как боль становится переносимой, режим расширяют, но рекомендуют на определенное время несколько ограничить физическую активность (в частности, избегать поднятия тяжестей и длительного сидения). Больного следует научить, как правильно двигаться, не увеличивая нагрузку на позвоночник. Раннее возвращение к привычному для больного уровню двигательной активности способствует более быстрому купированию боли и предупреждает ее хронизацию [1–3].

Адекватное медикаментозное купирование боли не только облегчает состояние в данный момент, но также позволяет быстрее вернуться к привычному для пациента уровню повседневной активности, что в большинстве случаев имеет критическое значение для разрешения обострения [9]. Для облегчения боли применяют анальгетики (от парацетамола до трамадола и других наркотических средств) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) внутрь, ректально или внутримышечно. Анальгезирующие средства обычно достаточно назначить коротким курсом. В первые дни лечения предпочтительнее принимать анальгетики по часам, не дожидаясь усиления боли.

Таблица 2. Клиническая характеристика основных вертеброневрологических синдромов

Table 2. Clinical profile of the main vertebral neurological syndromes

Вертеброневрологический синдром Vertebral neurological syndrome	Основные клинические признаки Main clinical signs
Грыжа межпозвонкового диска без компрессии корешка Herniated intervertebral disc without root compression	Боль в спине сильнее боли в ноге Back pain stronger than leg pain Постоянная или перемежающаяся боль Constant or intermittent pain Усиление боли при сгибании спины Pain intensifies upon flexion of the back Улучшение/ухудшение боли при разгибании Pain improves/worsens upon extension
Артроз фасеточных суставов (фасеточный синдром) Facet joint arthrosis (facet syndrome)	Боль в спине сильнее боли в ноге Back pain stronger than leg pain Перемежающаяся боль Intermittent pain Усиление боли при разгибании Pain intensifies upon extension При сгибании боль не изменяется или ослабляется Pain does not change or weakens upon flexion
Радикулопатия вследствие грыжи диска или стеноза межпозвонкового отверстия Radiculopathy due to disc herniation or intervertebral foraminal stenosis	Боль в ноге более выражена, чем боль в спине Leg pain more pronounced than back pain Боль усиливается при движении в спине или в определенной позе Pain intensifies when moving the back or in a certain posture Боль не проходит при движении или изменении положения тела Pain does not recede when moving or changing body position Симптомы сдавления/ирритации корешка Symptoms of root compression/irritation
Стеноз позвоночного канала Spinal canal stenosis	Боль и онемение в ногах Symptoms of leg pain and numbness Перемежающаяся кратковременная боль Brief intermittent pain Усиление боли при ходьбе Pain intensifies when walking Улучшение боли при наклоне Pain improves when bending Симптомы поражения нескольких корешков Symptoms of multiple roots affected

Лечение хронической боли в спине

Универсально эффективных методов лечения хронической боли в спине не существует. НПВП, миорелаксанты, лечебные блокады, способствующие купированию острой боли в спине, при хронической боли оказываются малоэффективными и показаны лишь при обострениях (табл. 3).

При лечении хронической боли подход должен быть максимально индивидуализирован. Важно исключить серьезные причины болей (опухоли, инфекции, остеопороз), при их отсутствии – выявить максимальное количество факторов, способствующих хронизации боли: вертеброгенных, периферических (нейродистрофические изменения мышц и соединительнотканых структур), ноципластических, психологических, соматических [7].

Основная цель лечения при хронической боли – постепенное увеличение двигательной активности. Лечение должно в первую очередь включать преимущественно немедикаментозные методы: мероприятия

по снижению массы тела, лечебную гимнастику, массаж. Следует не только укрепить мышцы спины и брюшного пресса, что обеспечивает правильное распределение нагрузки на позвоночник, но и научить больного избегать провоцирующих движений, изменить его двигательный стереотип, провести коррекцию осанки.

На практике широко применяют мануальную терапию, физиотерапевтические и рефлексотерапевтические методы. Хотя эти методы способны привести к краткосрочному улучшению, их долгосрочная эффективность остается под вопросом, поскольку ее не удастся доказать в контролируемых испытаниях. Решающее значение часто имеет коррекция сопутствующих аффективных нарушений. При неэффективности консервативного лечения и выраженном нарушении ходьбы показано оперативное вмешательство, которое приводит к полному регрессу симптомов у большинства больных.

Низкая эффективность терапии хронической боли во многом объясняется недифференцированным

Таблица 3. Оценка эффективности терапии острой и хронической боли в спине с позиций доказательной медицины [4]

Table 3. Therapy efficacy assessment for acute and chronic back pain in terms of evidence-based medicine [4]

Методы лечения Methods of treatment	Оценка Assessment	
	Острая боль Acute pain	Хрониче- ская боль Chronic pain
Нестероидные противовоспалительные средства Non-steroidal anti-inflammatory drugs	+	±
Миорелаксанты Myorelaxants	+	±
Антидепрессанты Antidepressants	–	?
Постельный режим Bed rest	–	–
Физические упражнения Physical exercises	+	+
Массаж Massage	?	+
Мануальная терапия Manual therapy	±	±
Физиотерапия Physiotherapy	?	?
Вытяжение Traction	±	–
Блокады Blocks	+	±
Акупунктура Acupuncture	±	?

Примечание: (+) – положительное влияние, (±) – возможен кратковременный положительный эффект или данные противоречивы, (?) – отсутствуют надежные данные, (–) – положительный эффект отсутствует

Note: (+) – positive effect; (±) – short-term positive effect possible or contradictory data, (?) – no reliable data, (–) – no positive effect

подходом, не учитывающим ее непосредственные причины. Между тем при наличии стойкой дискогенной боли, нарушающей адаптацию, могут быть показаны манипуляции на диске (например, электротермоанулопластика) или оперативное лечение (передний спондилодез), при патологии фасеточных суставов – интраартикулярное введение стероидов или радиочастотная невротомия. Однако инвазивность этих методов и возможность серьезных побочных действий заставляют искать новые возможности консервативной терапии хронической боли в спине.

Меры по предупреждению хронизации боли в спине:

- быстрое купирование острой боли;
- раннее возвращение к повседневной двигательной активности;

- проведение лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, бальнеотерапии в подострый период;
- психотерапевтическая коррекция;
- оптимизация двигательного стереотипа (в том числе производственного), осанки, правильная организация рабочего места с учетом эргономических принципов;
- предотвращение длительной и/или чрезмерной физической нагрузки;
- применение симптоматических препаратов замедленного действия (хондропротекторов).

Один из важнейших факторов, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, – разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы. Именно патология хряща вызывает стойкие биомеханические нарушения, которые способствуют низкоиммунному воспалению в ткани диска и постоянному возобновлению боли, а также провоцируют дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг [11]. В связи с этим оправданно применение препаратов, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры (препаратов группы Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA), ранее в клинической практике часто называемых хондропротекторами). Препараты этой группы могут замедлить текущий дегенеративный процесс в позвоночнике, снизив активность внутридискового иммунного воспаления и катаболизма, и преодолеть тенденцию к хронизации боли в спине.

Опыт применения различных SYSADOA, например глюкозамина или Алфлутопа, при дегенеративных поражениях суставов конечностей (остеоартрите) показал, что они способствуют более быстрому купированию боли, предупреждению повторных обострений, восстановлению подвижности пораженных суставов и даже увеличению толщины суставного хряща [12, 13]. К сожалению, несмотря на большое число позитивных открытых исследований, проведено удивительно мало двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторов при дегенеративных процессах в позвоночнике у больных с хронической вертеброгенной люмбагоишиалгией. Исключением является исследование, представленное ниже.

Алфлутоп представляет собой биоактивный концентрат из 4 видов мелких морских рыб, содержащий мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка [14].

Экспериментальные данные демонстрируют, что Алфлутоп способен угнетать активность гиалуронидазы и стимулировать биосинтез гиалуроновой кислоты – одного из основных компонентов хрящевой ткани

[10, 15]. В силу этого он может предотвращать разрушение макромолекулярной структуры основного вещества соединительной ткани, стимулировать процесс восстановления в хрящевой и околоуставных мягких тканях, вероятно, за счет усиления продукции соответствующих сигнальных биомолекул [16, 17]. Однако основным его действием (как и в случае других препаратов из данной группы) в настоящий момент считают медленное противовоспалительное действие за счет выравнивания баланса про- и противовоспалительных цитокинов [18]. Существенным компонентом лечебного действия препарата может быть также непосредственный анальгезирующий эффект [19, 20].

Преимущество лечебного действия препарата Алфлутоп перед плацебо достигло статистически значимого уровня в течение 3 мес после завершения курса лечения. С другой стороны, более высокая эффективность паравертебрального введения препарата отмечена лишь спустя 2 нед после завершения курса лечения, тогда как через 3 мес его эффективность при внутримышечном и паравертебральном введении значимо не различалась. У пациентов с клиническими признаками фасеточного синдрома лечебный эффект был наиболее быстрым и значительным, пациенты с радикулопатиями и стенозом позвоночного канала на уровне поясничного отдела позвоночника оказались более резистентными к действию препарата, что объясняется решающей невропатической природой боли при этих состояниях.

Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения. Таким образом, исследование показало, что, чем раньше начинается лечение данным препаратом у пациента с вертеброгенной люмбоишиалгией, тем на более значительный результат можно рассчитывать. По-видимому, это может объясняться большей струк-

турной сохранностью хрящевой ткани и, соответственно, большей сохранностью хондроцитов, являющихся основной мишенью для действия SYSADOA. Из 35 пациентов у 11 в течение 2 лет регулярно (не менее 2 раз в год) проводились курсы внутримышечного введения препарата Алфлутоп (1-я группа), у 14 препарат применялся нерегулярно (2-я группа), а у 10 Алфлутоп и другие хондропротекторы не применялись совсем (3-я группа). В первой группе к концу 2-летнего периода наблюдения среднее число обострений было статистически значимо ниже, чем во второй и третьей группах [5]. В данном исследовании было показано, что препарат может вводиться как внутримышечно (по 1 мл в течение 20 дней), так и паравертебрально (по 1 мл в 2–4 точки на уровне 2 смежных сегментов 2 раза в неделю, всего 4–6 раз), при этом паравертебральное введение целесообразно при необходимости получения более быстрого эффекта и может быть в последующем дополнено внутримышечным введением препарата.

Побочные эффекты при применении лекарственного препарата Алфлутоп (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Заключение

Таким образом, хроническую боль в спине можно представить как гетерогенное состояние, которое может быть связано с различными аспектами патологии ПДС, участвующими в формировании дегенеративного каскада как механического, так и воспалительного характера. Главным фактором, способствующим стойкому регрессу, может быть восстановление подвижности ПДС. Именно в этом процессе может участвовать Алфлутоп, относящийся к препаратам с медленным противовоспалительным (антицитокиновым) действием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Богачева Л.А. Дорсалгия — неспецифическая боль в спине: учебное пособие. М.: КНОРУС, 2016. Bogacheva L.A. Dorsalgia — nonspecific back pain: a textbook. Moscow: KNORUS, 2016. (In Russ.).
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Медицинская литература, 2010. Veselovskiy V.P. Practical vertebro-neurology and manual therapy. Medical literature, 2010. (In Russ.).
3. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медпресс, 1999. С. 217–83. Voznesenskaya T.G. Back and limb pain. In: Pain syndromes in neurological practice. Edited by A.M. Vein. Moscow: Medpress, 1999. P. 217–83. (In Russ.).
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: Медпресс инфо, 2020. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. Moscow: Medpress info, 2020. (In Russ.).
5. Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum 2015;17(2):75–8. Levin O.S. How to prevent chronological pain in the spine: the role of chondroprotectors. Consilium medicum 2015;17(2):75–8. (In Russ.).
6. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2003. Popelyansky Ya.Yu., Shtulman D.R. Pain in the neck, back and extremities. Diseases of the nervous system. Moscow: Meditsina, 2003. (In Russ.).
7. Hall H., Richmond H., Copsey B. et al. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioral interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. Disabil Rehabil 2018;40(1):1–9. DOI: 10.1080/09638288.2016.1236155
8. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. Ann Intern Med 2002;137(7):586–97. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010

9. Fritz J.M., Piva S.R. Physical impairment index: reability, validity and responsiveness patients with acute low back pain. *Spine* 2003; 28(11):1189–94. DOI: 10.1097/01.BRS.0000067270.50897.DB
10. Li Z., Yang H., Hai Y., Cheng Y. Regulatory Effect of Inflammatory Mediators in Intervertebral Disc Degeneration. *Mediators Inflamm* 2023;2023:6210885. DOI: 10.1155/2023/6210885
11. Krismar M., van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Low back pain (chronic). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):77–91. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.004
12. Maigne R., Nieves W.L. *Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin*. CRC Press, 2005.
13. McCulloch J.A., Transfeldt E.E. *Macnab's Backache*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
14. Гроппа Л.Г., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность алфлутона у больных деформирующим артрозом. *Клиническая ревматология* 1995;(3):20–2. Groppa L.G., Mynzatu I., Karasova M. et al. The effectiveness of alfutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya = Clinical Rheumatology* 1995;(3):20–2. (In Russ.).
15. Henrotin Y., Malaise M., Wittoek R. et al. Bio-optimized curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: A double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):179. DOI: 10.1186/s13075-019-1960-5
16. Sukhikh S., Babich O., Prosekov A. et al. Future of chondroprotectors in the treatment of degenerative processes of connective tissue. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(9):220. DOI: 10.3390/ph13090220
17. Shnyder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. Molecular basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc degeneration treatment. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):7692. DOI: 10.3390/ijms24097692
18. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутона при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Фарматека* 2006;122(4):80–4. Levin O.S., Olyunin D.Yu., Golubeva L.V. The effectiveness of alfutop in chronic vertebrogenic lumboishialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Farmateka = Farmateka* 2006;122(4):80–4. (In Russ.).
19. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. *Consilium medicum* 2004;6(8):547–54. Levin O.S. Diagnosis and treatment of neurological manifestations of osteochondrosis of the spine. *Consilium medicum* 2004;6(8):547–54. (In Russ.).
20. Левин О.С., Бадюкин В.В., Е.Е. Васенина. Препараты с медленным структурно-модифицирующим действием при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии: возможности паравертебрального введения. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2018. Levin O.S., Badokin V.V., Vasenina E.E. Drugs with a slow structural-modifying effect in chronic vertebrogenic lumboishialgia: the possibilities of paravertebral administration. Moscow: Publication of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2018. (In Russ.).

Вклад авторов

Равнозначный.

Authors' contribution

Equal.

ORCID авторов / ORCID of authorsО.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>Е.Е. Васенина / E.E. Vasenina: <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>А.И. Небожин / A.I. Nebozhin: <https://orcid.org/0009-0007-0974-4777>А.Ю. Никитина / A.Yu. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-5317-1052>

Конфликт интересов. Публикация статьи получила поддержку компании «БИОТЕХНОС», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Conflict of interest. The article was published with the support of the BIOTEKHNOS company, which did not influence the authors' own opinion in any way.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.08.2023. **Принята в печать:** 21.09.2023.

Article received: 23.08.2023. **Accepted for publication:** 21.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- рабочий адрес с указанием индекса,
- адрес электронной почты.

- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20-25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.