

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

ISSN 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

Гематологические индексы как маркер
субклинического воспаления

Лабораторная диагностика повреждения миокарда
при COVID-19

Иммуноферментный анализ в практике клинициста

Лабораторная диагностика заболеваний
поджелудочной железы

Эндоскопическая диагностика
аутоиммунного атрофического гастрита

Компьютерная томография органов
грудной клетки в постковидную эру

Технологический прорыв
в нейрохирургии

Синдромом старческой астении

№6 2022



портал
CON-MED.RU



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2022 / Том 3 / №6

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2022 г.

Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Оригинальная статья

Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей
С.В. Тополянская, Т.А. Елисеева, О.И. Турна, О.Н. Вакуленко, Л.И. Бубман, М.А. Романова, К.А. Лыткина, Г.Г. Мелконян, С.А. Рачина, Л.И. Дворецкий

6

MAIN TOPIC

Original article

Hematological indices – a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians
S.V. Topolyanskaya, T.A. Eliseeva, O.I. Turna, O.N. Vakulenko, L.I. Bubman, M.A. Romanova, K.A. Lytkina, G.G. Melkonyan, S.A. Rachina, L.I. Dvoretzky

6

Обзор

Возможности лабораторной диагностики повреждения миокарда при COVID-19: в фокусе хроническая сердечная недостаточность
Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, В.В. Стрельцова, А.В. Мордык, Д.И. Трухан, И.И. Дубровская

14

Review

Opportunities for laboratory diagnosis of myocardial damage in COVID-19: focus on chronic heart failure
N.V. Bagisheva, M.V. Moiseeva, V.V. Streltsova, A.V. Mordyk, D.I. Trukhan, I.I. Dubrovskaya

14

Обзор

Иммуноферментный анализ в практике клинициста
О.В. Москалец

19

Review

Enzyme immunoassay in the practice of a physician
O.V. Moskalets

19

Обзор

Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы
Е.Ю. Плотникова

24

Review

Laboratory diagnosis of pancreatic diseases
E.Yu. Plotnikova

24

Клинический случай

Клинический случай эндоскопической диагностики аутоиммунного атрофического гастрита
И.В. Смирнов

30

Clinical Case

Clinical case of endoscopic diagnosis of autoimmune atrophic gastritis
I.V. Smirnov

30

Обзор и клинический случай

Компьютерная томография органов грудной клетки в постковидную эру
М.А. Карнаушкина, А.Д. Струтынская, Г.Э. Аличубанова

36

Review and Clinical Case

Chest CT in the post-COVID era
M.A. Karnaushkina, A.D. Strutyanskaya, G.E. Alichubanova

36

Лекция

Технологический прорыв в нейрохирургии и его последствия
Л.Б. Лихтерман

43

Lecture

Technological breakthrough in neurosurgery and its impact
L.B. Likhterman

43

Клинический случай

Экстрамаммарная болезнь Педжета у ВИЧ-инфицированной пациентки (клиническое наблюдение)
Ю.Н. Грекова, М.М. Кохан, И.А. Ку克林, Н.П. Торопова, В.А. Игликов

48

Clinical Case

Extramammary Paget's disease in an HIV-infected patient (clinical observation)
Y.N. Grekova, M.M. Kokhan, I.A. Kuklin, N.P. Toropova

48

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Витамино-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций
Д.И. Трухан, Н.М. Турутина

52

INTERNAL DISEASES

Review

Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections
D.I. Trukhan, N.M. Turutina

52

Клинический случай

Клинический случай COVID-19 у пациентки с артериальной гипертензией и туберкулезом легких в анамнезе
М.В. Моисеева, Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Е.Г. Джусоева, Е.П. Антипова

61

Clinical Case

Case of COVID-19 in female patient having a history of arterial hypertension and pulmonary tuberculosis
M.V. Moiseeva, N.V. Bagisheva, A.V. Mordyk, E.G. Dzhusoeva, E.P. Antipova

61

Клинический случай

Ведение пациентки старческого возраста с синдромом старческой астении в практике врача-гериатра. Клинический случай
М.И. Леонова, Е.Л. Давыдов, Р.А. Яскевич

65

Clinical Case

Management of an elderly patient with senile asthenia syndrome in the practice of a geriatrician. Clinical case
M.I. Leonova, E.L. Davydov, R.A. Yaskovich

65

ХИРУРГИЯ

Обзор Review

Патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипата в комплексной терапии функциональной кишечной непроходимости в хирургической практике
М.А. Магомедов, Л.А. Гришина, С.В. Масолитин, И.В. Колерова

70

SURGERY

Review

Pathogenetic substantiation and experience of using serotonin adipate in complex therapy of functional bowel obstruction in surgical practice
M.A. Magomedov, L.A. Grishina, S.V. Masolitin, I.V. Kolerova

70

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Сравнительное биофармацевтическое исследование твердых лекарственных форм фебуксостата
М.В. Ларский, Д.С. Золотых, А.С. Чиряпкин, В.В. Верниковский

78

CLINICAL PHARMACOLOGY

Original article

The comparative biopharmaceutical study of februxostat solid dosage forms
M.V. Larsky, D.S. Zolotykh, A.S. Chirapkin, V.V. Vernikovskiy

78

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана»
(Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана»
(Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии»
(Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокзов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
(Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО
(Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсариневич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Борисов Владимир Викторович
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Татьяна Юльевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergrits,
D. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,
D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Republic of Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENERELOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology
of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Leonid B. Likhterman,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear,
Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
D. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry
(Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

UROLOGY

Vladimir V. Borisov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian of Society Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей

С.В. Тополянская^{1,2}, Т.А. Елисеева², О.И. Турна², О.Н. Вакуленко², Л.И. Бубман², М.А. Романова², К.А. Лыткина², Г.Г. Мелконян², С.А. Рачина¹, Л.И. Дворецкий¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия
sshekhshina@yahoo.com

Аннотация

Цель. Изучить возможность использования гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование включены 127 больных: 91 с ИБС – в основную группу, 36 без ИБС – в группу сравнения. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,2±5,4 года (76–98 лет); 48,8% были старше 90 лет. Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО), нейтрофилов к моноцитам (НМО), тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО), лимфоцитов к моноцитам и произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ). У всех больных анализировали содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), у 49 больных – фактора некроза опухоли (ФНО)-α.

Результаты. У больных ИБС среднее содержание лейкоцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения (6,1±1,5 и 5,4±1,5×10⁹/л; $p=0,02$), а тромбоцитов – ниже (212±60 и 243±78×10⁹/л; $p=0,02$). ТЛО (139±54 и 185±87; $p=0,001$), НМО (12,4±13,4 и 20,8±22,0; $p=0,04$) и СИВИ (554±345 и 762±616; $p=0,02$) у больных ИБС были меньше. При наличии ХСН выявлено более высокое содержание лейкоцитов (6,5±1,7 и 5,7±1,4×10⁹/л; $p=0,009$). Установлена прямая корреляция между НЛО и концентрацией ИЛ-6 ($r=0,26$; $p=0,003$) и обратная – с ФНО-α ($r=-0,3$; $p=0,03$). Зарегистрирована обратная взаимосвязь между НЛО и функциональными способностями больных (для индекса Бартел: $r=-0,35$; $p<0,0001$; для шкалы IADL: $r=-0,34$; $p<0,0001$). Отмечена прямая корреляция между НЛО и риском падений по шкале Морсе ($r=0,38$; $p=0,001$). Наблюдалась прямая взаимосвязь между ТЛО и ИЛ-6 ($r=0,18$; $p=0,04$), СОЭ ($r=0,20$; $p=0,02$) и риском падений ($r=0,43$; $p<0,0001$). Зарегистрирована обратная корреляция между ТЛО и ФНО-α ($r=-0,43$; $p=0,002$), индексом Бартел ($r=-0,20$; $p=0,02$), шкалой IADL ($r=-0,21$; $p=0,01$) и минеральной плотностью костной ткани в бедре ($r=-0,2$; $p=0,03$). Выявлена прямая корреляция СИВИ с ИЛ-6 ($r=0,24$; $p=0,006$) и риском падений ($r=0,49$; $p<0,0001$), а также обратная взаимосвязь с ФНО-α ($r=-0,36$; $p=0,01$), индексом Бартел ($r=-0,26$; $p=0,003$) и шкалой IADL ($r=-0,3$; $p=0,001$).

Выводы. Различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ИБС старческого возраста и долгожителей.

Ключевые слова: воспаление, лейкоциты, лейкоцитарные индексы, тромбоциты, гематологические индексы, старческий возраст, долгожители.

Для цитирования: Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турна О.И. и др. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169

Hematological indices – a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians

Svetlana V. Topolyanskaya^{1,2}, Tatyana A. Eliseeva², Olga I. Turna², Olga N. Vakulenko², Leonid I. Bubman², Margarita A. Romanova², Karine A. Lytkina², Georgiy G. Melkonyan², Svetlana A. Rachina¹, Leonid I. Dvoretzky¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² War Veterans Hospital №3, Moscow, Russia

sshekhshina@yahoo.com

Abstract

Aim. To study the possibility of using hematological indices as markers of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods: The cross-sectional study enrolled 127 patients; 93 patients with CAD – in the study group, 34 patients without CAD – in the control group. The mean age of patients reached 88.2±5.3 years (76–98 years); 48.8% were over 90 years of age. The ratio of the number of neutrophils to lymphocytes (NLR), neutrophils to monocytes (NMR), platelets to lymphocytes (PLR), lymphocytes to monocytes (LMR) and the systemic immune-inflammation index (SII) were determined. Interleukin-6 (IL-6) was determined in all patients, tumor necrosis factor (TNF)-α – in 49 patients.

Results. In patients with coronary artery disease, the mean content of leukocytes was significantly higher than in the control group (6.1±1.5 and 5.4±1.5×10⁹/l, respectively, $p=0.02$), and platelets were less (212±60 and 243±78×10⁹/l, respectively, $p=0.02$). The platelet-lymphocyte ratio

(139±54 and 185±87, $p=0.001$), neutrophils-monocytes ratio (12.4±13.4 and 20.8±22.0; $p=0.04$) and systemic immune-inflammatory index (554±345 and 762±616; $p=0.02$) were lower in patients with CAD. In patients with heart failure, a significantly higher content of leukocytes was revealed (6.5±1.7 and 5.7±1.4×10⁹/l, respectively, $p=0.009$). A direct correlation was established between NLR and the concentration of IL-6 ($r=0.26$; $p=0.003$), as well as an inverse correlation with the content of TNF- α ($r=-0.3$; $p=0.03$). Inverse correlation was registered between the NLR and functional abilities of patients (for Barthel index: $r=-0.35$; $p<0.0001$; for IADL scale: $r=-0.34$; $p<0.0001$). There was a direct correlation between NLR and the risk of falls by the Morse scale ($r=0.38$; $p=0.001$). Direct relationships between TLR and IL-6 ($r=0.18$; $p=0.04$), ESR ($r=0.20$; $p=0.02$) and the values of the Morse Fall Scale ($r=0.43$; $p<0.0001$) were observed. An inverse correlation was registered between TLR and TNF- α ($r=-0.43$; $p=0.002$), Barthel index ($r=-0.20$; $p=0.02$), IADL scale ($r=-0.21$; $p=0.01$) and bone mineral density in the femur ($r=-0.2$; $p=0.03$). A direct correlation of systemic immune-inflammation index with IL-6 ($r=0.24$; $p=0.006$) and the values of the Morse Fall Scale ($r=0.49$; $p<0.0001$), as well as an inverse relationship with TNF- α ($r=-0.36$; $p=0.01$), Barthel index ($r=-0.26$; $p=0.02$) and IADL scale ($r=-0.3$; $p=0.001$) were observed.

Conclusion. Various hematological indices can be used as markers of subclinical inflammation in patients with coronary artery disease in old age and in centenarians.

Key words: inflammation, leukocytes, leukocytes indices, platelets, hematological indices, old age, centenarians.

For citation: Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Turna O.I. et al. Hematological indices – a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians. Clinical review for general practice. 2022; 6: 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169

Введение

Хронические воспалительные заболевания, включая ревматические заболевания, болезни системы кровообращения и сахарный диабет, являются основными причинами смертности и инвалидности во всем мире [1]. Известно, что хроническое системное воспаление усиливается с возрастом, носит вялотекущий и стойкий характер, а его причинами считают хронические инфекции, неблагоприятные факторы окружающей среды, низкую физическую активность, особенности питания, нарушения микробиоты кишечника и другие [2]. Внедрение понятия «inflamm-aging» или воспаления, ассоциированного со старением, привело к широкому изучению различных воспалительных маркеров в контексте болезней старения. К наиболее часто используемым воспалительным медиаторам относят такие ключевые провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкин (ИЛ)-6, а также С-реактивный белок. Однако в последнее время появляется все больше научных работ, в рамках которых оценивалось общее число лейкоцитов и содержание отдельных видов лейкоцитов как менее дорогих и более доступных маркеров воспаления [3].

Данные, полученные в ходе проведения различных наблюдательных исследований, свидетельствуют о том, что содержание лейкоцитов может служить независимым предиктором общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и онкологических заболеваний, а также маркером развития в будущем ишемической болезни сердца [4]. У пожилых людей повышение (даже в пределах нормальных величин) числа лейкоцитов, особенно нейтрофилов и моноцитов, может рассматриваться в качестве прогностического фактора усиления выраженности системного воспаления и увеличения риска развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и других возраст-ассоциированных патологических состояний [3].

Поскольку определенные виды лейкоцитов могут играть различные роли при разных патофизиологических процессах, при прогнозировании неблагоприятных исходов необходимо учитывать не только абсолютное число различных типов лейкоцитов, но и их

взаимодействие, в связи с чем относительно недавно в качестве прогностических факторов при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях стали использовать различные соотношения видов лейкоцитов. Основные индексы включают в себя отношение нейтрофилов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам и тромбоцитов к лимфоцитам [5]. В 2014 г. был разработан так называемый системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ), включающий в себя число тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и первоначально предложенный в качестве прогностического маркера при различных онкологических заболеваниях [6]. По сути это составной индикатор системного воспаления, объединяющий три важных типа клеток – нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты. Этот индекс ассоциируется с развитием неблагоприятных исходов не только при онкологических, но и при сердечно-сосудистых заболеваниях, например при хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистых катастрофах и смерти [5].

Учитывая достаточно противоречивые данные медицинской литературы, мы предприняли попытку своего исследования клинического значения различных гематологических индексов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старческого возраста и долгожителей. Основная цель настоящего исследования – изучить возможность использования гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных старческого возраста и долгожителей с ИБС.

Материал и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 75 лет и старше, находящихся на стационарном лечении: в основную группу – пациентов, страдающих ИБС (стабильного течения), в группу контроля – больных артериальной гипертензией, но без ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активно-

сти в повседневной жизни (индекс Бартел), шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL) и шкалу падений Морсе.

Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам, нейтрофилов к моноцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам, а также производство нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (СИВИ). Наряду с этим у всех больных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл). Помимо этого у 49 пациентов анализировали уровень ФНО- α (норма ниже 8,1 пг/мл) в сыворотке крови. Оценивали стандартные лабораторные показатели анализов крови и мочи.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий χ^2); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование были включены 127 больных; 91 пациент страдал ИБС и составил основную группу, 36 без ИБС – группу сравнения. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,2 \pm 5,4 года (76–98 лет); 48,8% были старше 90 лет. Подавляющее большинство больных составили женщины – 87 пациенток или 68,5%. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 5,1 \pm 0,6 балла, варьируя от 3 до 7 баллов. Показатели шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигали в среднем 4,3 \pm 2,3 балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартел) составило 76,5 \pm 19,1 балла. Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в табл. 2.

У больных ИБС среднее содержание лейкоцитов и моноцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения, а тромбоцитов – ниже (табл. 3). Вместе с тем в группе пациентов с ИБС тромбоцитарно-лимфоцитарное, нейтрофильно-моноцитарное и лимфоцитарно-моноцитарное отношения и СИВИ были меньше, по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3).

При наличии ХСН выявлено достоверно более высокое содержание лейкоцитов (6,5 \pm 1,7 и 5,7 \pm 1,4 $\times 10^9$ /л соответственно; $p=0,009$); наряду с этим обнаружена тенденция к большему числу нейтрофилов (4,1 \pm 1,4 и 3,6 \pm 1,2 $\times 10^9$ /л), лимфоцитов (1,7 \pm 0,6 и 1,5 \pm 0,5 $\times 10^9$ /л) и моноцитов (0,5 \pm 0,2 и 0,4 \pm 0,2 $\times 10^9$ /л), по сравнению с

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the surveyed patients

Параметры	Значение
Возраст, годы	88,2 \pm 5,4
Женщины, %	68,5
Мужчины, %	31,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	28,3
ХСН, %	37,9
Фибрилляция предсердий, %	30,7
Артериальная гипертензия, %	100
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	18,9
Сахарный диабет, %	29,9
Ожирение, %	32,8
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 \pm 4,8

Таблица 2. Характеристика гематологических показателей

Table 2. Characteristics of hematological parameters

Показатель	Среднее \pm СО	Min–max
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,96 \pm 1,6	3,2–11,1
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,78 \pm 1,3	1,67–7,9
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,57 \pm 0,5	0,52–4,8
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,45 \pm 0,2	0,04–1,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	224,57 \pm 77,9	90–685
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	2,66 \pm 1,3	0,49–6,8
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	14,49 \pm 16,3	2,33–87,1
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	5,6 \pm 5,8	0,86–40,0
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	158,33 \pm 82,2	46,57–536,7
СИВИ	483,8 \pm 495,7	22,6–2862,2

Примечание. СО – стандартное отклонение.

пациентами, не страдавшими клинически значимой сердечной недостаточностью (рис. 1). У больных, перенесших инфаркт миокарда, было достоверно большее число моноцитов (0,52 \pm 0,2 и 0,42 \pm 0,2 $\times 10^9$ /л; $p=0,04$) и меньшее нейтрофильно-моноцитарное отношение (10,1 \pm 8,6 и 16,2 \pm 18,3; $p=0,01$), чем у пациентов без данного осложнения в анамнезе; других достоверных взаимосвязей не обнаружено.

У больных сахарным диабетом среднее содержание лейкоцитов составило 6,5 \pm 1,5 $\times 10^9$ /л, у пациентов без диабета – 5,7 \pm 1,5 $\times 10^9$ /л ($p=0,007$). Число нейтрофилов (4,4 \pm 1,3 и 3,5 \pm 1,2 $\times 10^9$ /л; $p<0,0001$) и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (3,1 \pm 1,3 и 2,4 \pm 1,2; $p=0,008$) были также выше, чем у пациентов без патологии углеводного обмена. При наличии ожирения отмечалась тенденция к более высокому содержанию нейтрофилов, по сравнению с больными, имевшими нормальный

Таблица 3. Лейкоциты и гематологические индексы у больных ИБС
Table 3. Leukocytes and hematological indices in patients with CAD

Показатель	ИБС (среднее ± СО)	Без ИБС (среднее ± СО)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,1±1,5	5,4±1,5	0,02
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,8±1,3	3,5±1,4	0,1
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,6±0,5	1,5±0,5	0,06
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,5±0,2	0,3±0,2	0,002
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	12,4±13,4	20,8±22	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	2,6±1,1	2,7±1,4	0,5
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	5,2±5,9	7,1±5,6	0,005
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	212±60	243±78	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	139±54	185±87	0,001
СИВИ	554±345	762±616	0,02

Рис. 1. Лейкоцитарные индексы у больных ХСН.
Fig. 1. Leukocyte indices in patients with CHF.

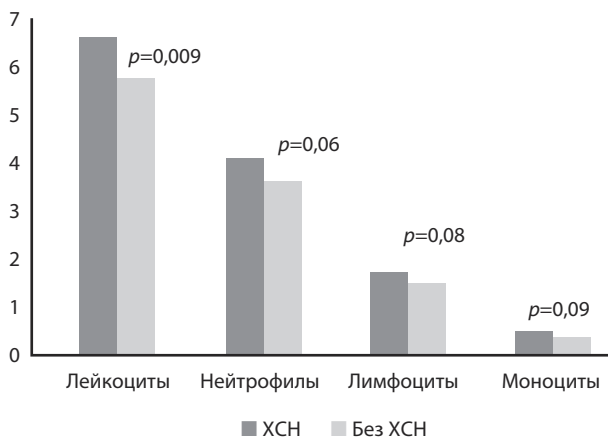


Рис. 2. Лейкоциты у больных с повышенным уровнем ИЛ-6.
Fig. 2. Leukocytes in patients with elevated levels of interleukin-6.

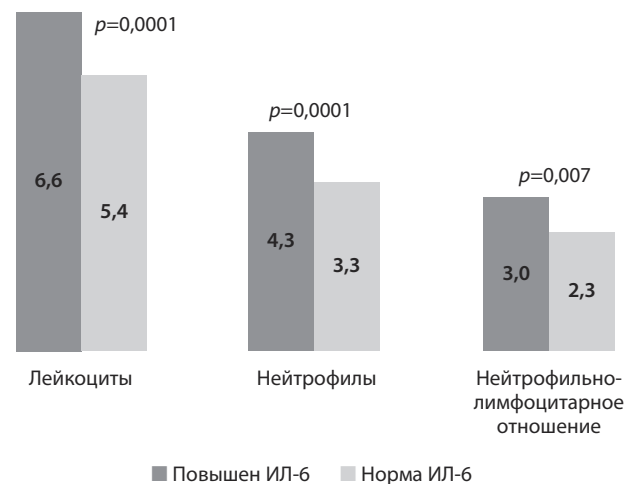


Таблица 4. Корреляции между различными видами лейкоцитов и другими параметрами
Table 4. Correlations between various types of leukocytes and other parameters

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты и ИЛ-6	0,4	<0,0001
Лейкоциты и глюкоза	0,27	0,003
Нейтрофилы и ИЛ-6	0,4	<0,0001
Нейтрофилы и индекс массы тела	0,2	0,02
Нейтрофилы и глюкоза	0,33	<0,0001
Нейтрофилы и холестерин ЛПВП	-0,3	0,03
Нейтрофилы и шкала IADL	-0,24	0,007
Лимфоциты и ФНО-α	0,42	0,003
Лимфоциты и индекс Бартел	0,26	0,004
Моноциты и ИЛ-6	0,27	0,003
Моноциты и СОЭ	0,26	0,004

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

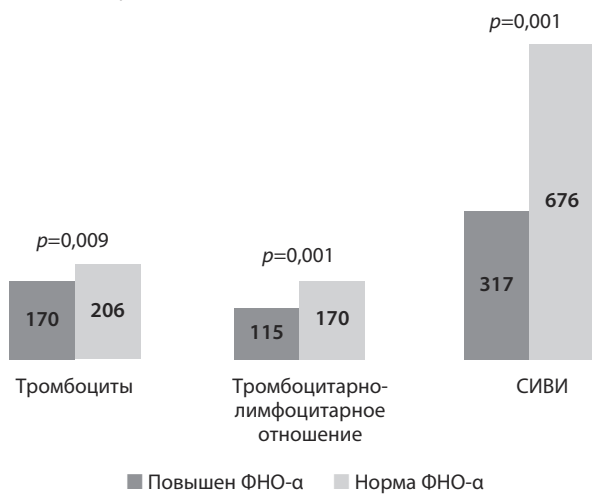
индекс массы тела (4,0±1,3 и 3,6±1,3×10⁹/л; p=0,09); других значимых различий не обнаружено.

В группе пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (рис. 2), а также СИВИ (590 и 396 соответственно; p=0,03), чем у больных с нормальной концентрацией этого провоспалительного цитокина.

В табл. 4 представлены взаимосвязи между различными видами лейкоцитов и другими клиническими и лабораторными параметрами.

При анализе различных взаимосвязей между содержанием тромбоцитов и другими параметрами обнаружено следующее. Установлена достоверная прямая корреляция с концентрацией ИЛ-6 (r=0,27; p=0,02) и СОЭ (r=0,19; p=0,03), и обратная – с уровнем ФНО-α (r=-0,29; p=0,04) и гемоглобина (r=-0,18; p=0,04). Наряду с этим выявлена прямая корреляция между содержанием тромбоцитов и риском падений, оцененным по шкале Морсе (r=0,28; p=0,02), а также обратная корреляция с минеральной плотностью костной ткани в проксимальном отделе бедра (r=-0,25; p=0,01). Зарегистрирована также обратная взаимосвязь между тромбоци-

Рис. 3. Тромбоциты и лейкоцитарные индексы у больных с повышенным уровнем ФНО-α.
 Fig. 3. Platelets and leukocyte indices in patients with elevated levels of tumor necrosis factor alpha.



тарно-лимфоцитарным отношением и показателями минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедренных костей ($r=-0,2$; $p=0,03$). Содержание тромбоцитов и гематологические индексы у больных с повышенным уровнем ФНО-α представлены на рис. 3.

Корреляционные взаимосвязи между различными гематологическими индексами и показателями воспаления приведены в табл. 5.

Взаимоотношения между различными гематологическими показателями и функциональной активностью больных представлены в табл. 6.

Обсуждение

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из немногочисленных исследований различных гематологических индексов у больных старческого возраста и долгожителей с соматической патологией. Работ по изучению взаимосвязей между гематологическими индексами и различными возраст-ассоциированными патологическими состояниями у долгожителей и больных старческого возраста с ИБС, а также исследований, посвященных оценке их роли в качестве маркеров субклинического воспаления, ассоциированного со старением, нам найти не удалось.

Полученные нами результаты свидетельствуют о различных взаимосвязях между гематологическими индексами и многогранной патологией у лиц старческого возраста и долгожителей. Так, в нашем исследовании у больных ИБС отмечено повышение содержания лейкоцитов и моноцитов, по сравнению с группой контроля. Известно, что повышенное число лейкоцитов связано с худшим прогнозом как у пациентов со стабильной ИБС, так и при острых коронарных синдромах (ОКС) [7]. Лейкоциты могут способствовать нарушениям реологических свойств крови за счет адгезии, агрегации и рекрутирования тромбоцитов, что приводит к тромбозу коронарных артерий и развитию ОКС. Наряду с этим лейкоциты посредством высвобождения активных форм кислорода, протеаз, интерлейкинов и миелопероксидазы могут приводить к окислительному и протеолитическому повреждению миокарда [7].

Среди наших больных ИБС зарегистрирован более высокий уровень моноцитов, по сравнению с контроль-

Таблица 5. Корреляции между гематологическими индексами и маркерами воспаления
 Table 5. Correlations between hematological indices and markers of inflammation

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и ИЛ-6	0,26	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и ФНО-α	-0,3	0,03
Нейтрофильно-моноцитарное отношение и СОЭ	-0,21	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и ИЛ-6	0,18	0,04
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и СОЭ	0,2	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и ФНО-α	-0,43	0,002
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение и СОЭ	-0,22	0,01
СИВИ и ИЛ-6	0,24	0,006
СИВИ и ФНО-α	-0,36	0,001

Таблица 6. Корреляции между гематологическими показателями и функциональной активностью
 Table 6. Correlations between hematological parameters and functional activity

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и индекс Бартел	-0,35	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и шкала IADL	-0,34	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и шкала падений Морсе	0,38	0,001
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и индекс Бартел	-0,2	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и шкала IADL	-0,21	0,01
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и шкала падений Морсе	0,43	<0,001
СИВИ и индекс Бартел	-0,26	0,003
СИВИ и шкала IADL	-0,3	0,001
СИВИ и шкала падений Морсе	0,49	<0,001

ной группой. Хорошо известно, что врожденная иммунная система играет важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, при этом ключевыми участниками этого процесса являются моноциты и макрофаги [8]. При атеросклерозе моноциты играют важную роль и в процессе образования атеросклеротических бляшек, и во время острой воспалительной фазы, следующей за разрывом атеросклеротической бляшки и тромбообразованием при ОКС, а также после ОКС, когда они способствуют накоплению миофибробластов, ангиогенезу, заживлению и ремоделированию миокарда [8].

В российском исследовании с участием 230 больных стабильной ИБС в среднем возрасте 77 лет было установлено, что повышение моноцитарно-лимфоцитарного отношения сопровождается более высоким риском развития ХСН и кардиосклероза [9]. В нашей же работе зарегистрированы корреляции между числом моноцитов и такими эхокардиографическими параметрами, как фракция выброса левого желудочка и диаметр правого желудочка.

При наличии ХСН в нашей группе больных выявлено более высокое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Хорошо известно, что клетки, участвующие в воспалительных реакциях, могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию и фиброз миокарда, что в конечном итоге ведет к патологическому ремоделированию миокарда с развитием сердечной недостаточности [10]. При изучении прогностической значимости гематологических индексов у 1923 пациентов с сердечной недостаточностью в среднем возрасте 76 лет все гематологические показатели, кроме общего числа лейкоцитов, явились независимым фактором риска летального исхода у больных, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, особенно со сниженной систолической функцией левого желудочка [11]. В американском когортном исследовании больных ХСН с сохраненной фракцией выброса у пациентов с числом лейкоцитов $>7,1 \times 10^9/\text{л}$ риск сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и нефатального инфаркта миокарда был на 36% выше, чем у пациентов с меньшим содержанием лейкоцитов [12]. В данной работе как более высокое число лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов), так и повышенное количество тромбоцитов были связаны с неблагоприятными исходами [12]. Еще в одном исследовании с участием 7680 больных сахарным диабетом и ИБС, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, более высокое содержание лейкоцитов ($\geq 7,7 \times 10^9/\text{л}$) было предиктором госпитализации по поводу ХСН, смерти от всех причин и развития острого инфаркта миокарда [13].

В исследовании с участием 1299 больных ХСН в среднем возрасте 72 года нейтрофильно-моноцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение явились независимыми предикторами летального исхода, а моноцитарно-лимфоцитарное отношение было самым сильным предиктором гос-

питальной смертности и более длительных сроков госпитализации [14]. В крупном проспективном исследовании с участием практически здоровых 7195 мужчин и 8816 женщин в возрасте 39–79 лет частота возникновения сердечной недостаточности у мужчин увеличивалась по мере повышения общего числа лейкоцитов, при этом риск сердечной недостаточности увеличивался при повышении числа гранулоцитов и, напротив, снижался при увеличении числа моноцитов [15].

В нашем исследовании среднее содержание лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение было выше у больных сахарным диабетом 2-го типа, чем у пациентов без патологии углеводного обмена. Аналогично нашим данным, в других исследованиях также обнаружено, что число лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом выше, чем в контрольных группах, а вероятность возникновения диабета в ходе наблюдения существенно повышается у лиц с высоким содержанием лейкоцитов [16–19]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что определенную роль во взаимосвязи между лейкоцитами и сахарным диабетом играет ожирение [16, 17]. В нашей же работе у больных с ожирением выявлена лишь тенденция к более высокому содержанию нейтрофилов, других взаимосвязей с гематологическими показателями не обнаружено. В исследовании с участием 827 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, нарушенной толерантностью к глюкозе и без нарушений углеводного обмена число лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение были выше в группе сахарного диабета и эти показатели напрямую были взаимосвязаны с уровнем гликированного гемоглобина [20].

В группе обследованных нами больных выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарным отношением. Как в нашей работе, так и в исследовании Women's Health and Aging Study I с участием 619 пожилых женщин отмечена значимая корреляция между уровнем ИЛ-6, с одной стороны, и общим содержанием лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов – с другой. Авторы этого исследования полагают, что общее содержание лейкоцитов и содержание их отдельных субпопуляций вносят немаловажный вклад в повышение концентрации ИЛ-6 в крови [21]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что различные субпопуляции лейкоцитов способны продуцировать ИЛ-6, а этот цитокин участвует в рекрутировании нейтрофилов в очаг повреждения [21].

В ходе проведения настоящего исследования обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием тромбоцитов, а также тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и значениями шкалы падений Морсе, наряду с обратной корреляцией между тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел и шкалы IADL. В относительно недавнем иранском исследовании число тромбоцитов и тромбоцитарно-

лейкоцитарное отношение были выше у больных с тяжелой саркопенией, вместе с тем в отношении числа лейкоцитов никакой взаимосвязи установлено не было [22]. Однако в нашей работе зарегистрирована обратная корреляция между нейтрофильно-лимфоцитарным отношением и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел и шкалы IADL, а также прямая корреляция с риском падений по шкале Морсе. Наряду с этим в нашем исследовании обнаружена прямая корреляция СИВИ с показателями шкалы падений и обратная – с показателями базовой и инструментальной функциональной активности больных. В китайском исследовании с участием 4224 человек среднего и пожилого возраста выявлена высоко достоверная взаимосвязь между выраженностью саркопении и нейтрофильно-лимфоцитарным, тромбоцитарно-лимфоцитарным отношениями, а также СИВИ [23].

Как известно, тромбоциты наряду с участием в гемостазе способствуют субклиническому воспалению и окислительному стрессу, а их активность увеличивается при различных воспалительных состояниях [22, 24]. Это положение нашло подтверждение и в нашем исследовании, в котором была обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между тромбоцитами и таким ключевым провоспалительным цитокином, как ИЛ-6, а также СОЭ. В предыдущих исследованиях изучалась целесообразность анализа числа лейкоцитов и тромбоцитов в качестве возможных маркеров саркопении [25,26]. В некоторых работах была продемонстрирована значимая связь между повышенным числом тромбоцитов и выраженностью саркопении, в то время как в других подобной ассоциации установлено не было [22]. В исследовании Guan L. и соавт. обнаружено, что содержание нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное от-

ношение было выше у больных со старческой астенией, а число лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение достоверно коррелировало с выраженностью астении [27].

В нашем исследовании обнаружена обратная взаимосвязь между числом тромбоцитов и тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением с одной стороны и показателями минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедра – с другой. Одним из возможных объяснений обратной взаимосвязи между тромбоцитами и минеральной плотностью костной ткани может быть наличие субклинического воспаления, в котором тромбоциты принимают активное участие, а роль воспаления в развитии остеопороза общеизвестна [22, 24]. Наряду с этим, в экспериментальных исследованиях было показано, что тромбоциты могут стимулировать остеокластогенез посредством механизмов, связанных с простагландинами и лигандом ядерного фактора транскрипции (RANKL) [28].

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ИБС старческого возраста и долгожителей. К достоинствам этих маркеров можно отнести их простоту, доступность и низкую стоимость определения. Целесообразно дальнейшее изучение роли лейкоцитов и других гематологических показателей в старении и прогрессировании ассоциированных с возрастом заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 177–91. DOI: 10.1038/s41423-021-00832-3
- Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 199–212.
- Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol* 2018; 77 (2): 171–78.
- Nilsson G., Hedberg P., Öhrvik J. White Blood Cell Count in Elderly Is Clinically Useful in Predicting Long-Term Survival. *J Aging Research* 2014; 475093. DOI: 10.1155/2014/475093
- Zhao J, Lv H, Yin D et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Three-Vessel Coronary Disease After Revascularization: Results from a Large Cohort of 3561 Patients. *J Inflamm Res* 2022; 15: 5283–92. DOI: 10.2147/JIR.S385990
- Li C, Tian W, Zhao F et al. Systemic immune-inflammation index, SII, for prognosis of elderly patients with newly diagnosed tumors. *Oncotarget* 2018; 9 (82): 35293–9. DOI: 10.18632/oncotarget.24293
- Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Eosinophils as Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015; 21 (2): 139–43. DOI: 10.1177/1076029614531449
- Ghaffar A, Griffiths HR, Devitt A et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2013; 22; 62 (17): 1541–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.043
- Sverdel AA, Tav ZM. Leukocyte indices in elderly group of patients with a stable coronary artery disease. *FORCIPE* 2021; 4 (Suppl.): 392.
- Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M et al. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep* 2020; 93 (4): 351–6. DOI: 10.15386/mpr-1644
- Huang WM, Cheng HM, Huang CJ et al. Hemographic indices are associated with mortality in acute heart failure. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 17828. DOI: 10.1038/s41598-017-17754-8
- Bajaj NS, Kalra R, Gupta K et al. Leucocyte count predicts cardiovascular risk in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT Americas. *ESC Heart Fail* 2020; 7 (4): 1676–87. DOI: 10.1002/ehf2.12724
- Kawabe A, Yasu T, Morimoto T et al. WBC count predicts heart failure in diabetes and coronary artery disease patients: a retrospective cohort study. *ESC Heart Fail* 2021; 8 (5): 3748–59. DOI: 10.1002/ehf2.13513
- Delcea C, Buzea CA, Vijan A et al. Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2021; 55 (4): 227–36. DOI: 10.1080/14017431.2021.1900595
- Pfister R, Sharp SJ, Luben R et al. Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2012; 33 (4): 523–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr457
- Kheradmand M, Ranjbaran H, Alizadeh-Navaei R et al. Association between White Blood Cells Count and Diabetes Mellitus in Tabari Co-

- hort Study: A Case-Control Study. *Int J Prev Med* 2021; 12: 121. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_336_19
17. Zhang SS, Yang XJ, Ma QH et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. *Sci Rep* 2021; 11: 4652. DOI: 10.1038/s41598-021-84367-7
 18. Kashima S, Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. White Blood Cell Count and C-Reactive Protein Independently Predicted Incident Diabetes: Yuport Medical Checkup Center Study. *Endocr Res* 2019; 44 (4): 127–37. DOI: 10.1080/07435800.2019.1589494
 19. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (1): 57–64. DOI: 10.1093/aje/155.1.57
 20. Klisic A, Scepanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Ninic A. Novel leukocyte and thrombocyte indexes in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26 (8): 2775–81. DOI: 10.26355/eurrev_202204_28607
 21. Leng S, Xue QL, Huang Y et al. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. *J Gerontology, Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60 (2): 153–7.
 22. Gholizade M, Farhadi A, Marzban M et al. Association between platelet, white blood cell count, platelet to white blood cell ratio and sarcopenia in community-dwelling older adults: focus on Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr* 2022; 22: 300. DOI: 10.1186/s12877-022-02954-3
 23. Zhao W, Zhang Y, Hou L-S et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2021; 92: 104262. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104262
 24. Yazici S, Yazici M, Erer B et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21 (2): 122–5.
 25. Chung T-H, Shim J-Y, Lee Y-J. Association between leukocyte count and sarcopenia in postmenopausal women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Maturitas* 2016; 84: 89–93.
 26. Park W-J, Jung D-H, Lee J-W et al. Association of platelet count with sarcopenic obesity in postmenopausal women: A nationwide population-based study. *Clinica Chimica Acta* 2018; 477: 113–8.
 27. Guan L, Liu Q, Yao Y et al. Do neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio associate with frailty in elderly inpatient with comorbidity? *Experimental Gerontology* 2022; 169: 111955. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111955
 28. Maitz P, Kandler B, Fischer MB et al. Activated platelets retain their potential to induce osteoclast-like cell formation in murine bone marrow cultures. *Platelets* 2006; 17 (7): 477–83. DOI: 10.1080/09537100600759105

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тополянская Светлана Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432
Svetlana V. Topolyanskaya – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Елисева Татьяна Алексеевна – врач гериатрического отд-ния №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: eliseet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6921-0589

Tatyana A. Eliseeva – Geriatrician, War Veterans Hospital №3. E-mail: eliseet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6921-0589

Турна Ольга Игоревна – врач гериатрического отд-ния №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: olga1414@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2933-7550
 Olga I. Turna – Geriatrician, War Veterans Hospital №3. E-mail: olga1414@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2933-7550

Вакуленко Ольга Николаевна – зав. гериатрическим отд-нием №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: onv.62@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4139-5075
Olga N. Vakulenko – Head of the Geriatrics Department №6, War Veterans Hospital №3. E-mail: onv.62@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4139-5075

Бубман Леонид Игоревич – зав. хирургическим отд-нием №7, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Leonid I. Bubman – Head of the Department of Surgery №7, War Veterans Hospital №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Романова Маргарита Анатольевна – зав. гериатрическим отд-нием №13, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: mur1-3@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-1996

Margarita A. Romanova – Head of the Geriatrics Department №13, War Veterans Hospital №3. E-mail: mur1-3@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-1996

Лыткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Karine A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелкоян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Georgiy G. Melkonyan – D. Sci. (Med.), Prof., Chief Doctor, War Veterans Hospital №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Svetlana A. Rachina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Возможности лабораторной диагностики повреждения миокарда при COVID-19: в фокусе хроническая сердечная недостаточность

Н.В. Багишева¹, М.В. Моисеева¹, В.В. Стрельцова¹, А.В. Мордык¹, Д.И. Трухан¹,
И.И. Дубровская²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Больница скорой медицинской помощи № 2», Омск, Россия
pp100@mail.ru

Аннотация

Недавние исследования пациентов с COVID-19 показали, что люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, нарушениями свертываемости крови и диабетом имеют тяжелые симптомы и более высокие показатели смертности. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, потенциальные риски также включают возраст, пол, иммуносупрессивное состояние, полиорганную дисфункцию, хронические респираторные заболевания, нарушения функции почек, ожирение и рак. В практике врача важно иметь возможность прогнозировать и профилактировать развитие осложнений, поэтому необходимо выявить взаимосвязь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями на молекулярном уровне. Эти данные помогут в разработке маркеров развития осложнения и предоставят возможность корректировать тактику лечения и предотвратить их появление. В данном обзоре рассмотрены изменения основных маркеров сердечной недостаточности при коронавирусной инфекции, которые могут быть использованы для стратификации риска.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, маркеры сердечной недостаточности, воспаление, повреждение миокарда.

Для цитирования: Багишева Н.В., Моисеева М.В., Стрельцова В.В. и др. Возможности лабораторной диагностики повреждения миокарда при COVID-19: в фокусе хроническая сердечная недостаточность. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 14–18. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00170

Opportunities for laboratory diagnosis of myocardial damage in COVID-19: focus on chronic heart failure

Nataliya V. Bagisheva¹, Marina V. Moiseeva¹, Viktoriya V. Streltsova¹, Anna V. Mordyk¹,
Dmitry I. Trukhan¹, Irina I. Dubrovskaya²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Omsk region Emergency Hospital, Omsk, Russia
pp100@mail.ru

Abstract

Recent studies of patients with COVID-19 have shown that people with cardiovascular disease, hypertension, bleeding disorders, and diabetes have severe symptoms and higher mortality rates. In addition to cardiovascular disease, potential risks also include age, gender, immunosuppressive state, multiple organ dysfunction, chronic respiratory disease, kidney dysfunction, obesity, and cancer. In the practice of a doctor, it is important to be able to predict and prevent the development of complications, so it is necessary to identify the relationship between COVID-19 and cardiovascular diseases at the molecular level. These data will help in the development of markers for the development of complications and provide an opportunity to adjust treatment tactics and prevent their occurrence. This review considers changes in the main markers of heart failure in coronavirus infection, which can be used for risk stratification.

Key words: chronic heart failure, COVID-19, markers of heart failure, inflammation, myocardial damage.

For citation: Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Streltsova V.V. et al. Opportunities for laboratory diagnosis of myocardial damage in COVID-19: focus on chronic heart failure. Clinical review for general practice. 2022; 6: 14–18. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00170

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

ХСН целесообразно рассматривать как осложнение любого заболевания, приводящего к нарушению насос-

ной функции, а, следовательно, определение конкретной причины СН у отдельного человека является сложной задачей. Зачастую у пациентов большинство сопутствующих заболеваний имеют общий набор факторов риска, играют общую роль в патогенезе синдрома или действуют как постоянный фактор. В последнее время увеличивается доля пациентов с тремя или более хроническими сопутствующими заболеваниями. Наличие сопутствующей патологии приводит к более тяжелому течению ХСН, снижению качества жизни и ухудшению прогноза [1].

Воспаление играет ключевую роль в развитии обоих основных типов СН. При СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) миоциты повреждаются непосредственно во время начального поражения миокарда (инфекции или ишемии миокарда), возникающее в результате воспаления вызывает экцентрическое ремоделирование сердца. Исследования, демонстрирующие повышение уровня провоспалительных биомаркеров во время прогрессирования СН, предполагают, что воспаление провоцирует развитие и прогрессирование СН [2].

Существует мнение, что в развитии СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) присутствует один ответственный механизм: хроническое провоспалительное состояние, вызванное сопутствующими заболеваниями, которые характерны для пациентов с СНсФВ, приводит к воспалению эндотелия и снижению образования оксида азота. Снижение биодоступности оксида азота связано с жесткостью миокарда и сосудов через чувствительную к оксиду азота протеинкиназу G / циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Эта объединяющая гипотеза подтверждается исследованиями тканей пациентов с СНсФВ, показывающими снижение уровня цГМФ [3].

В воспалительной теории имеют значение также метаболические нарушения и ожирение, которые способствуют разрастанию эпикардиальной жировой ткани и секреции адипоцитокинов, что вызывает дальнейшее воспаление и фиброз миокарда. На основании исследований, выявлена тесная связь между маркерами воспаления, СНсФВ и реорганизацией внеклеточного матрикса [4]. Этот процесс затрагивает также левое предсердие, что клинически может проявляться фибрилляциями, которые зачастую являются первым признаком СНсФВ, особенно у пациентов с ожирением или сахарным диабетом [5].

Для всех форм СН общими являются повышенные концентрации провоспалительных маркеров, которые также связаны с тяжестью заболевания и риском смертности [6, 7]. Однако проблематично, используя данные биомаркеры, прогнозировать дальнейшее течение впервые возникшей СН и различить ее подтипы; некоторые исследования обнаружили, что провоспалительные цитокины (интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α) предсказывают два типа СН (СНнФВ, СНсФВ), тогда как другие обнаружили лишь ассоциации С-реактивного белка с СНнФВ, но не с СНсФВ [8].

Развитие сердечной недостаточности при COVID-19

Общепризнано, что у пациентов с инфекцией COVID-19 может развиваться тяжелая СН и, в конечном счете, внезапная сердечная смерть [9]. Предполагается, что одним из популярных осложнений COVID-19 является СН, которая может быть вызвана ухудшением ранее существовавших сердечных дисфункций, а также недавно развившейся кардиомиопатией и миокардитом [10]. Сообщалось, что поражение легких у пациентов с COVID-19 может способствовать нарушению легочного сосудистого русла, что, естественно, приводит к дисба-

лансу перфузии легких в контексте легочной вентиляции. Уменьшение функционального объема остаточного газа может привести к увеличению сопротивления легочных сосудов, что, в свою очередь, может способствовать развитию легочной гипертензии и легочно-сердечной недостаточности. Этот каскад событий впоследствии способствует вовлечению правого желудочка и развитию правожелудочковой недостаточности. Таким образом, любые признаки СН следует рассматривать как серьезные [11]. Согласно когортному исследованию, в которое был включен 191 пациент с COVID-19, исследователи выявили у 23% пациентов СН, которая чаще встречалась у пациентов с последующим летальным исходом заболевания [10].

Цитокиновый шторм – воспалительное повреждение эндотелия

Тромбоциты и нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы вовлечены в коагулопатию, вызванную COVID-19. В литературе сообщалось, что 31% случаев тромботических осложнений при COVID-19 происходит у пациентов в отделении интенсивной терапии [12]. В другом исследовании обнаружено, что у 23% пациентов с COVID-19 была острая тромбоземболия легочной артерии [13]. Антифосфолипидный синдром – это аутоиммунное заболевание, которое может вызывать свертывание крови в артериях и венах, что приводит к повышенному риску тромбоза. Уникальными маркерами синдрома являются волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и анти- β 2-гликопротеин, характеризующиеся как тройные положительные антитела. Эти антитела повышаются при вирусных инфекциях, а также при сифилисе и аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка [14]. Недавние исследования пациентов с COVID-19 показали наличие антифосфолипидных антител в плазме, и у 50% этих пациентов был положительный результат на волчаночный антикоагулянт [15]. Неизвестно, как антифосфолипидные антитела взаимодействуют с воспалением или активацией комплемента, но при этом происходит усиление коагулопатии. Однако антикоагулянты, такие как гепарин, используются в качестве лекарства для лечения антифосфолипидного синдрома, что позволяет предположить, почему гепарин может оказывать некоторое благотворное влияние на пациентов с COVID-19. Фактор Виллебранда (VWF) биосинтезируется только в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах и либо секретируется в плазму, либо хранится во внутриклеточных органеллах. Недавние исследования показывают повышенный уровень VWF у пациентов с COVID-19 (более 56%). Было обнаружено, что высокие концентрации VWF модулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов путем связывания с рецепторами тромбоцитов. Этот патологический VWF ответственен за тромботическую микроангиопатию, которая является маркером тромбоцитопенической пурпуры. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдались аналогичные состояния [16].

Изменение уровня маркеров сердечной недостаточности при COVID-19

Повышение сердечных маркеров часто встречается у пациентов с COVID 19, и обнаружено, что несколько сердечных маркеров могут помочь в прогнозировании исхода у этих пациентов.

Натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) являются «золотым стандартом» диагностических и прогностических биомаркеров у пациентов с СН. Патологический механизм повышения натрийуретических пептидов при СН хорошо изучен: BNP вырабатывается в первую очередь и секретируется в желудочках сердца в качестве прогормонала в ответ на растяжение миокарда, чтобы позже расщепиться на вазоактивный BNP и неактивный NT-proBNP. Эти пептиды напрямую коррелируют с несколькими показателями гемодинамики, включая конечное диастолическое давление в левом желудочке (ЛЖ), конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ и давление заклинивания легочных капилляров [17, 8]. Контроль уровня NT-proBNP и соответствующая коррекция терапии у пациентов с СН способствует снижению частоты госпитализаций, развития декомпенсаций и летальности от сердечно-сосудистых событий, достоверно влияет на изменение качества жизни, клинического, функционального состояния и ЭхоКГ-параметров [18]. Исследование, проведенное в Ухане (Китай) с участием 273 пациентов с COVID-19 показало, что повышенные сыровоточные уровни креатининкиназы миокардиальной полосы, миозина, ультра TnI и N – терминального (NT) pro гормона BNP (NT-proBNP) напрямую коррелируют с увеличением тяжести заболевания и уровнем смертности [19].

Высокочувствительный сердечный тропонин (hs-cTn) общепризнан за его роль в определении повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. Однако hs-cTn может предсказывать развитие СН и отражать продолжающееся повреждение миокарда в широком спектре причин СН [20–22]. Более конкретно, повышенный hs-cTn позволяет выделить подгруппу пациентов с СНФВ, у которых есть продолжающееся повреждение миокарда, повышенное напряжение стенки или нарушение микроциркуляции, о чем свидетельствует недавнее механистическое исследование, проведенное Obokata и соавторами [20]. Они оценили взаимосвязь между повышением уровня тропонина и прогрессированием СН у 38 пациентов с СНФВ и лишь 20 пациентов контрольной группы. У пациентов с СНФВ были обнаружены значительно более высокие уровни тропонина в покое, причем степень подъема напрямую коррелировала с более высоким давлением заклинивания легочных капилляров и худшими систолическими и диастолическими скоростями тканевой доплерографии. Уровни тропонина также коррелировали со снижением поступления кислорода и соответствующей большей степенью несоответствия спроса и предложения.

Было показано, что hs-cTn имеет значение для прогнозирования возникновения СНФВ в течение дли-

тельного периода у субъектов высокого риска в общей популяции и пожилых людей [23]. Роль hs-cTn как прогностического биомаркера при хронической СНФВ является предметом исследований. В нескольких исследованиях была выявлена значимая связь между повышенным hs-TnT при поступлении и при выписке с нежелательными явлениями у пациентов, госпитализированных с СНФВ в стадии декомпенсации [24, 25].

В результате исследований обнаружено, что уровень hs-cTn независимо связан со смертностью. В когортном исследовании 191 пациента с COVID-19 однофакторное отношение шансов на смертность при концентрации hs-cTnI выше верхнего референтного предела 99-го перцентиля составило 80,1 (95% доверительный интервал 10,3–620,4, $p < 0,0001$). Это соотношение рисков было выше, чем у всех других протестированных биомаркеров, включая D-димер [10]. Кроме того, отдельное исследование, включавшее 416 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, показало, что пациентам с повышенным уровнем тропонина, с большей вероятностью потребуется инвазивная или неинвазивная вентиляция легких (22% по сравнению с 4% и 46% против 4%), для развития острого респираторного дистресс-синдрома (59% против 15%) или острого повреждения почек (9% против 0%, $p < 0,001$ для всех). Смертность также была в 10 раз выше у пациентов с повышенными маркерами, указывающими на повреждение сердца (51% против 5%), скорректированный коэффициент риска 3,41 (95%) [26].

Однако, хотя повышение уровня сердечных ферментов было связано с худшим прогнозом, стоит отметить, что наличие сердечных маркеров довольно неспецифично у пациентов с COVID-19 и, как ожидается, будет повышено как при неишемическом, так и при ишемическом повреждении миокарда. Это было определено как патофизиологическая основа острого повреждения сердца у пациентов с COVID-19, при этом неишемическое повреждение (вторичное по отношению к цитокиновому шторму, стрессовой кардиомиопатии, вирусному миокардиту или вызванной гипоксией гибели миоцитов сердца) является преобладающим механизмом [27]. В частности, увеличение уровня тропонина, без других признаков развития острого коронарного синдрома, обнаружено более чем у 1/2 пациентов с диагнозом COVID-19. Таким образом, клиницистам рекомендуется измерять тропонин только при подозрении на острый инфаркт миокарда; повышение уровня тропонина само по себе не должно рассматриваться как свидетельство острого инфаркта миокарда без других подтверждающих клинических данных.

Недавние исследования выявили прогностическую ценность D-димера в отношении ХСН. Точные механизмы прогностического влияния исходного уровня D-димера на 1-летнюю смертность неясны. D-димер является маркером гиперкоагуляционного состояния, которое, по мнению большинства, является преходящим. Однако в недавнем исследовании обнаружено, что состояние гиперкоагуляции может сохраняться у госпита-

лизированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможно, что в дополнение к обратимым и поддающимся коррекции протромботическим причинам (таким как изменения гемодинамики у госпитализированных пациентов с СН) повреждение эндотелия, хроническое системное воспалительное состояние и стойкие нарушения гемодинамики могут быть долгосрочными факторами риска тромбоза у пациентов с СН [28].

Более того, повышенный D-димер не просто связан с прогнозом СН, как часто отмечается, он может быть следствием гемодинамических изменений и нарушения кровотока при СН, отражая функциональное состояние сердца и тяжесть заболевания, и повышенный D-димер, в свою очередь, приводит к воспалительным реакциям, индуцируя синтез и высвобождение воспалительных цитокинов, усугубляющих бремя заболевания [28].

Исследования уровня D-димера у пациентов с COVID-19 показали связь маркера с неблагоприятным прогнозом заболевания и риском развития осложнений. D-димер обладает высокой чувствительностью (85%) и специфичностью (88,5%) для прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений. Учитывая, что у большинства пациентов отмечается увеличение уровня маркера, его мониторинг является важным моментом в подходе к терапии COVID-19 [29].

Растворимый супрессор онкогенности 2 (sST2) выделен как новый прогностический биомаркер для оценки риска фиброза миокарда и для прогнозирования сердечных заболеваний и опасных для жизни событий. Пороговое значение, предложенное для этого нового прогностического биомаркера, составляет 35 нг/мл (измерения выполняются с помощью анализа Presage ST2). Было обнаружено, что повышенные уровни sST2 (>35 нг/мл) всегда были тесно связаны с повышенной смертностью у пациентов с хронической СН, и что sST2 был лучшим предиктором долгосрочной сердечно-сосудистой смерти, чем NP у пациентов с СН. Известно, что высокие циркулирующие уровни sST2 вовлечены в aberrantный воспалительный процесс у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, в то

время как у пациентов с СН они участвуют в процессах гипертрофии и апоптоза. На данный момент использование sST2 в качестве маркера прогноза для COVID-19 остается всего лишь гипотезой, ввиду недостаточного количества исследований. По этой причине потребуется новое тщательное расследование, прежде чем выяснять его роль в заражении SARS-CoV-2 [30].

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что COVID-19 может привести к развитию или прогрессированию ХСН, как путем прямого повреждающего действия на миокард, через связывание с ACE2, так и опосредованно, провоцируя развитие системной воспалительной реакции, аутоиммунных реакций, легочной гипертензии. В настоящее время разработано большое количество маркеров ХСН, но они не позволяют достаточно точно определить генез изменений, обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Так, например, NT-proBNP свидетельствует о процессе растяжения миокарда, но, в свою очередь, обладает высокой вариабельностью в зависимости от каждого конкретного пациента. sST2 является маркером ремоделирования миокарда, воспаления и окислительного стресса, помогает прогнозировать течение и исход заболевания, но не может быть использован для постановки диагноза из-за низкой специфичности. hs-cTn определяет повреждение миокарда, а, следовательно, риск развития нежелательных явлений у пациента, но данный маркер нашел наибольшее признание в диагностике острой СН. В связи с отсутствием универсального маркера ХСН, поиск такового продолжается, разрабатываются новые маркеры, от которых ожидается большая специфичность и чувствительность, что особенно актуально для диагностики повреждения миокарда в условиях COVID-19, так как ранняя диагностика повреждения миокарда позволит снизить риск госпитализации и смертности, в том числе и от ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (8): 1342–56. DOI: 10.1002/ejhf.1858
- Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know. *Circ Res.* 2016; 119 (1): 159–76 DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308030
- Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcao-Pires I et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126 (7): 830–9. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.111.076075
- Tromp J Khan MA, Klip IT et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989
- Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (2): 214–27. DOI:10.1002/ejhf.1646
- Van Linthout S, Tschope C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14 (4): 251–65. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9
- Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (10): 1081–90. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.050
- Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev* 2019; 5 (1): 44–9. DOI:10.15420/cfr.2018.26.1
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

11. Tan ZC, Fu LH, Wang DD, Hong K. Cardiac manifestations of patients with COVID-19 pneumonia and related treatment recommendations. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48 (0): E005. DOI:10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200213-00077
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013
13. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology* 2020; 296 (3): E186–E188. DOI:10.1148/radiol.2020201544
14. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (4): 256–63. DOI:10.1053/sarh.2002.28303
15. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38. DOI:10.1056/NEJMc2007575
16. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol* 2020; 7 (8): e553–e555. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30215-5
17. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6 (3): 261–8. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.01.004
18. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело*. 2016; 3: 78–84. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27327547> [Aliyeva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V. et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Therapeutics*. 2016; 3: 78–84 (in Russian).]
19. Han H, Xie L, Liu R et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan China. *J Med Virol* 2020; 92 (7): 819–23. DOI:10.1002/jmv.25809
20. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V et al. Myocardial injury and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 29–40. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.039
21. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012; 33 (18): 2265–71. DOI:10.1093/eurheartj/ehs191
22. Pandey A, Golwala H, Sheng S et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (2): 136–45. DOI:10.1001/jamacardio.2016.4726
23. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort. *Circ Heart Fail* 2014; 7 (5): 723–31. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001185
24. Thawabi M, Hawatmeh A, Studyvin S et al. Cardiac troponin and outcome in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7 (4): 359–66. DOI:10.21037/cdt.2017.03.17
25. Suzuki S, Motoki H, Minamisawa M et al. Prognostic significance of high-sensitivity cardiac troponin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 2019; 34 (10): 1650–56. DOI: 10.1007/s00380-019-01393-2
26. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 802–10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
27. Mishra AK, Sahu KK, Lal A, Sargent J. Patterns of heart injury in COVID-19 and relation to outcome. *J Med Virol* 2020; 92 (10): 1747. DOI:10.1002/jmv.25847
28. Huang L, Liang L, Tian P et al. D-dimer and outcomes in hospitalized heart failure patients across the ejection fraction phenotypes ESC. *Heart Fail* 2022 Jun 23. DOI:10.1002/ehf2.14049
29. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13 (11): 1265–75. DOI:10.1080/17474086.2020.1831383
30. Ragusa R, Basta G, Del Turco S, Caselli C. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19. *Vascul Pharmacol* 2021; 138: 106857. DOI:10.1016/j.vph.2021.106857

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Багишева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Nataliya V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Моисеева Марина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Marina V. Moiseeva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Стрельцова Виктория Витальевна – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vstr1611@gmail.com
Viktoriia V. Streltsova – Omsk State Medical University. E-mail: vstr1611@gmail.com

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Anna V. Mordyk – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Дубровская Ирина Игоревна – зав. пульмонологическим отд-нием, БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи №2», врач-пульмонолог высшей категории. E-mail: dubrowskaia.iri@yandex.ru

Irina I. Dubrovskaya – pulmonologist, Omsk region Emergency Hospital. E-mail: dubrowskaia.iri@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022



Иммуноферментный анализ в практике клинициста

О.В. Москалец

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
6816000@mail.ru

Аннотация

Иммуноферментный анализ (ИФА) играет важную роль в разных областях медицины. В настоящее время это самая доступная лабораторная методика. В статье рассмотрены основные принципы твердофазного ИФА, наиболее известные его модификации. Обсуждаются причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов и наиболее распространенные ошибки, которые происходят при трактовке полученных данных. Обращается внимание на важность преаналитического этапа.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, антиген, антитело, конъюгат, ложноположительный результат, ложноотрицательный результат, диагностическая ценность.

Для цитирования: Москалец О.В. Иммуноферментный анализ в практике клинициста. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 19–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171

Enzyme immunoassay in the practice of a physician

Oksana V. Moskalets

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
6816000@mail.ru

Abstract

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) plays an important role in various fields of medicine. It is currently the most accessible laboratory technique. The article discusses the basic principles of solid-phase ELISA, its most famous modifications. The causes of false positive and false negative results and the most common errors that occur in the interpretation of the obtained data are discussed. Attention is drawn to the importance of the preanalytical stage.

Key words: enzyme immunoassay, antigen, antibody, conjugate, false positive result, false negative result, diagnostic value.

For citation: Moskalets O.V. Enzyme immunoassay in the practice of a physician. Clinical review for general practice. 2022; 6: 19–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171

Современную медицину невозможно представить без лабораторной диагностики. Почти во всех клинических рекомендациях фигурируют те или иные лабораторные исследования. За последние несколько десятилетий благодаря прорывным открытиям в области биофизики, биохимии, иммунологии появилось много современных лабораторных технологий, которые активно применяются в практическом здравоохранении. Самой популярной методикой в клинической лабораторной диагностике можно считать иммуноферментный анализ (ИФА). Его используют для диагностики инфекционных, эндокринных, кардиоваскулярных, онкологических, аллергических, аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, оценки поствакцинального иммунитета, исследования уровня различных биологических веществ и лекарственных препаратов в крови и других биологических материалах, в ряде случаев – для оценки эффективности проводимой терапии или мониторинга течения патологического процесса [1]. При многих биохимических исследованиях применяется именно этот метод. Значение ИФА можно сравнить с такими достижениями биологической и медицинской науки, как открытие антибиотиков и расшифровка структуры ДНК [2].

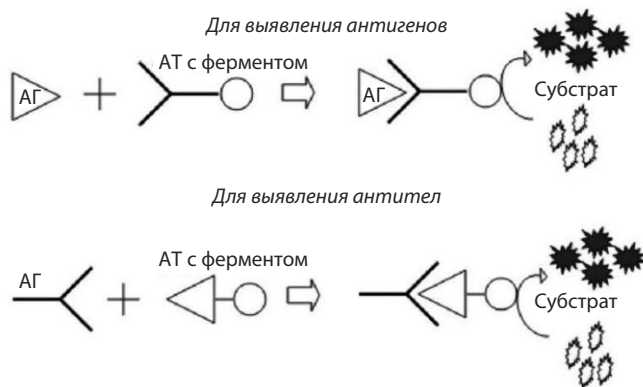
К достоинствам ИФА следует отнести:

- высокую чувствительность и специфичность (можно определять пикограммовые количества анализируемого соединения);

- возможность использования минимального объема исследуемого материала (от нескольких микролитров)
- достаточно высокую стабильность всех реактивов при хранении;
- простоту выполнения анализа;
- инструментальный учет результатов, исключающий субъективный фактор;
- стандартизацию и возможность автоматизации всех этапов реакции;
- широкий спектр готовых наборов отечественного и импортного производства;
- относительно низкую стоимость наборов.

ИФА появился в конце 1960-х годов, когда был разработан способ, позволяющий ковалентно связывать антитела (АТ) с ферментами (пероксидазой хрена, β -галактозидазой или щелочной фосфатазой). Сначала его использовали для идентификации антигена (АГ) при иммуногистохимических исследованиях. Затем методу усовершенствовали и стали применять для определения различных АГ и АТ в биологических жидкостях [3, 4]. С этого времени она активно развивалась, адаптировалась к запросам клиницистов и в настоящее время считается рутинной. Большую часть процедуры анализа выполняет средний медицинский персонал, а врач клинической лабораторной диагностики должен контролировать правильность выполнения анализа, проводить внутрिलाбораторный и внешний контроль

Рис. 1. Основной принцип ИФА.
Fig. 1. The basic principle of ELISA



качества исследований, внедрять новые виды исследований, давать заключения по результатам анализа и, конечно, тесно контактировать с клиницистами, обсуждая сложные случаи и разбирая причины несовпадения данных ИФА с результатами других клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

В основе данного метода лежит высокоспецифичная иммунологическая реакция АГ с соответствующим АТ, в результате чего образуется иммунный комплекс (ИК), для выявления которого используют антивидовые антитела (антитела против исследуемого АГ или АТ человека или животного, с биологическим материалом которого работают), конъюгированные с ферментом (их еще называют «меченые антитела», «детектирующие антитела» или просто «конъюгат»). Кроме того, в реакции используется хромогенный субстрат (обычно тетраметилбензидин или ортофенилин-диаминдигидрохлорид). Исходно субстрат бесцветный, но после его взаимодействия с ферментом происходит окрашивание продуктов реакции (рис. 1). Для остановки реакции используют соляную, серную или фосфорную кислоту. Интенсивность окрашивания оценивают фотометрически (по величине оптической плотности – ОП) [5].

Создание тест-системы для ИФА – это очень непростой многоэтапный процесс. Например, у всех микроорганизмов имеется большое количество АГ, у каждого АГ может быть несколько разных эпитопов, поэтому очень важно выбрать правильный объект для создания иммуносорбента: с одной стороны, к данному эпитопу должны вырабатываться высокоаффинные антитела, а с другой стороны, должна сохраняться видоспецифичность, чтобы не было перекрестных реакций с АГ других микроорганизмов. Раньше использовали нативные АГ, затем – модифицированные, сейчас – рекомбинантные, что позволило существенно повысить чувствительность и специфичность анализа. Большое значение имеет способ очистки, так как от этого тоже зависит, будут ли перекрестные реакции, но при этом очистка не должна отрицательно влиять на физико-химические свойства АГ.

Не менее важным компонентом ИФА являются АТ. В настоящее время используют моноклональные АТ,

Рис. 2. Неконкурентный ИФА («сэндвич»-метод).
Fig. 2. Noncompetitive (sandwich) ELISA

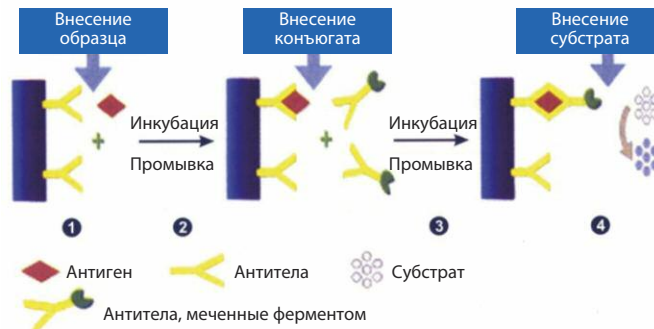
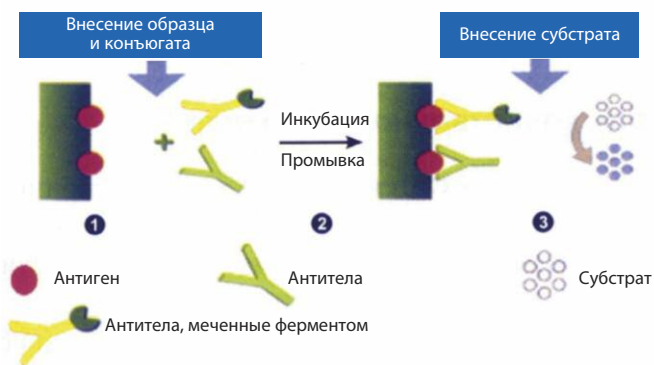


Рис. 3. Конкурентный ИФА.
Fig. 3. Competitive ELISA.



которые получают на гибридомах. Они, как правило, являются высокоаффинными и прочно связываются с АГ. При низкой аффинности образовавшиеся ИК будут нестабильными, связанный АГ будет удаляться при отмывке, что приведет к низким или ложноотрицательным результатам.

Самый сложный компонент в ИФА – это конъюгат. Очень большое значение имеет иммунохимия. Необходимо подбирать такой метод, чтобы оба компонента – фермент и АГ или АТ сохранили свою биологическую активность, т.е. фермент – связываться с субстратом, а АГ или АТ – образовывать ИК. При этом фермент должен быть прочно «пришит» к АГ или АТ. Стабильность конъюгата критически важна при проведении реакции и определяет точность полученных результатов.

Существует много модификаций ИФА, но наибольшее распространение получил твердофазный (гетерогенный) ИФА в микропланшетном формате [4, 5]. Твердой фазой является поверхность лунок полистиролового микроплшета, на которые адсорбируют АГ или АТ. АГ или АТ, иммобилизованное на твердой фазе, называют иммуносорбентом. Если стоит задача определить наличие АТ, то на твердой фазе сорбируют АГ и наоборот. ИК, которые образуются в ходе реакции, фиксируются на твердой фазе. При этом варианте ИФА проще удалять субстанции, не участвующие в реакции, а также избыточное количество реагентов. Твердофазный ИФА получил название ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [6].

По механизму реакции выделяют неконкурентный твердофазный ИФА и конкурентный твердофазный ИФА. Одним из вариантов неконкурентного ИФА является так называемый сэндвич-метод, применяющийся для идентификации АГ (рис. 2). Его принцип заключается в следующем. На поверхность твердой фазы сорбируют моноклональные АТ, которые распознают один из эпитопов АГ. В процессе инкубации АГ связываются с этими АТ, и на поверхности твердой фазы образуются ИК. После отмывки от несвязавшихся белков в лунку вносят следующий реагент, который представляет собой моноклональные АТ против другого эпитопа АГ, конъюгированные с ферментом. В результате образуется тройной комплекс («сэндвич»), в котором АГ оказывается «зажат» между АТ иммуносорбента и АТ конъюгата. Далее опять следует отмывка от несвязавшихся компонентов, а затем добавляют бесцветный субстратно-хромогенный реагент, который при взаимодействии с ферментом превращается в окрашенный продукт реакции [5]. Благодаря такому бивалентному связыванию АГ в результате реакции образуются прочные циклические ИК, поэтому чувствительность и специфичность сэндвич-метода по сравнению с другими вариантами неконкурентного твердофазного ИФА значительно выше [7]. При неконкурентном варианте ИФА интенсивность окраски и, соответственно, величина ОП исследуемого образца прямо пропорциональна количеству анализируемого соединения.

Принцип конкурентного ИФА заключается в том, что исследуемые АГ или АТ, содержащиеся в образце биоматериала, конкурируют с аналогичными мечеными АГ или АТ конъюгата за место связывания с иммуносорбентом (рис. 3). В этом случае на 1-м этапе в лунку одновременно вносят и биоматериал, и конъюгат. Во время инкубации АТ образца и АТ конъюгата связываются с иммуносорбентом и образуют ИК двух видов: содержащие ферментную метку (меченые) и не содержащие (немеченые). Чем больше АТ содержится в образце, тем меньше будет меченых ИК. Далее следует отмывка, в ходе которой удаляется несвязанный конъюгат. Последующие этапы – такие же, как и в предыдущем варианте (инкубация с субстратом, остановка реакции стоп-раствором и считывание ОП на фотометре) [5, 8]. При конкурентном варианте ИФА концентрация определяемого аналита обратно пропорциональна ОП.

Таким образом, различие между этими двумя видами ИФА заключается в том, что при конкурентном методе на 1-й стадии в реакции одновременно участвуют и анализируемое соединение (т.е. АГ или АТ), и конъюгат, и они конкурируют за места связывания с иммуносорбентом. При неконкурентном методе на 1-й стадии присутствует только анализируемое соединение, а конъюгат добавляют на следующем этапе.

Несмотря на то что с помощью ИФА можно определить очень малое количество анализируемого соединения (10⁻⁶–10⁻⁹ ммоль/л), все же существует предел чувствительности, связанный с интенсивностью сигнала. Кроме того, в силу различных биохимических причин

не всегда удается соединить ферментную метку с АГ или АТ без существенного снижения степени прочности их связывания. Для преодоления данных проблем используют разные пути. Один – использование стрептавидина и биотина. Стрептавидин – это белок, продуцируемый грибами *Streptomyces avidinii*. Он способен связать 4 молекулы биотина. Если соединить детектирующие антитела, которые входят в состав конъюгата, с биотином, а стрептавидин – с ферментной меткой, то интенсивность сигнала повысится. Второй путь – использование не ферментных, а других меток (флуоресцентных, хемилюминисцентных), которые генерируют более сильный сигнал. Однако эти технологии являются «закрытыми» (т.е. к автоматическому анализатору не подходят реагенты других производителей), более дорогими, и спектр определяемых показателей у них достаточно узкий [5].

Результаты ИФА можно получить в трех вариантах: количественном, полуколичественном и качественном.

Результаты качественного анализа получают при сравнении ОП исследуемого образца с расчетной величиной критической ОП. Кроме этого термина, часто употребляют другие названия – «cut-off» или «пороговое значение ОП». Формула для расчета критической величины ОП приводится в инструкции к тест-системе. В расчете также участвуют ОП положительного и отрицательного контрольных образцов, которые входят в состав набора реагентов. Если ОП анализируемой пробы больше критической величины ОП, она считается положительной, если меньше – отрицательной. Существует так называемая «серая зона». Это диапазон концентраций определяемого АТ или АГ, в которую с равной степенью вероятности могут попадать как положительные, так и отрицательные пробы. Границы «серой зоны» также должны быть указаны в инструкции. Обычно это $\pm 10\%$ от пороговой величины. Если результат анализа попал в «серую зону», его нельзя однозначно интерпретировать. В таких случаях рекомендуется повторить исследование с новым образцом биоматериала, полученного через 2–3 нед, или повторить исследование на другой, более чувствительной тест-системе (подтверждающий тест). В частности, проблема интерпретации результатов низкопозитивных образцов весьма актуальна при скрининговых исследованиях на Hbs АГ [9].

Достаточно часто встречаются полуколичественные варианты ИФА. При этом результаты рассчитывают как соотношение между средней ОП образца и ОП cut-off. В бланке с результатами обычно указывают такие единицы измерения как «ОЕ» («единицы оптической плотности»), «КП» («коэффициент позитивности»), «у.е.» («условные единицы») и др. Для каждой тест-системы разрабатываются индивидуальные показатели для учета результатов, показатели нормы и патологии («референтные значения»). Это нужно учитывать при оценке результатов каждого конкретного исследования. Некорректно интерпретировать результаты одной лаборатории по «референтным значениям» другой ла-

боратории. Тем более не следует сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях и на реактивах разных производителей.

Типичная ошибка, которую допускают многие клиницисты, – принимать полуколичественные результаты за количественные (т.е. за реальную концентрацию исследуемого соединения). Особенно часто встречается неправильная интерпретация результатов определения АТ к герпесвирусам, возбудителям инфекций, передающихся половым путем, лямблиям и другим паразитам, а также при мониторинге их уровня, когда хотят оценить эффективность лечения [10, 11]. На самом деле, это всего лишь коэффициенты, и прямой зависимости их величины от концентрации аналита нет. Поэтому на основании данных исследований можно констатировать наличие или отсутствие АГ или АТ и лишь приблизительно оценить динамику их выработки. Особенно остро проблема низкой сходимости результатов возникла во время пандемии SARS-CoV-2 [12]. Тем не менее следует признать, что ИФА до сих пор остается основным скрининговым методом диагностики таких инфекций, как токсокароз, токсоплазмоз, трихинеллез [13]. Да и при многих вирусных инфекциях, когда по тем или иным причинам прямые методы лабораторной диагностики (методы амплификации нуклеиновых кислот и др.) не применяются или малоинформативны, серологические методы могут помочь врачу в диагностическом поиске [1, 14].

Количественные методы предусматривают наличие в наборе для ИФА калибраторов – реагентов с известной концентрацией исследуемого аналита. После завершения исследования на основании определения ОП калибраторов строится калибровочная кривая, с ней сравнивается ОП образцов биоматериала и вычисляется содержание в них аналита. В отличие от полуколичественного метода результаты выражаются как мг/дл, нг/мл, ЕД/мл, МЕ/мл и т.д. Количественные методы позволяют оценить, много или мало исследуемого соединения содержится в образце при сравнении с референсными интервалами для данного показателя, а также проводить мониторинг, сопоставлять результаты, полученные в разных лабораториях.

При разработке тест-систем производители могут использовать АТ против разных эпитопов одного и того же АГ, а также применять свой внутренний стандарт для калибровки. Это также затрудняет сравнение количественных результатов, полученных на разных диагностических наборах. Поэтому в настоящее время для многих анализируемых соединений используют Международные стандарты ВОЗ, по которым калибруются тест-системы. Один из последних примеров – Первый международный стандарт ВОЗ для АТ к SARS-CoV-2 NIBSC 20/13b, принятый в декабре 2020 г., который позволил привести к единому знаменателю многочисленные наборы для определения АТ против различных антигенов этого возбудителя. Результаты выражаются в единицах связывающих антител (Binding Antibody Units) – BAU/ml. И хотя до сих пор не удалось прийти к

консенсусу, какое количество АТ является защитным, это позволило не только стандартизировать серологические исследования, но и проводить эффективную оценку поствакцинального иммунитета [15].

Как и при любом другом лабораторном методе, при проведении ИФА могут встречаться ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Например, при определении АТ к различным микроорганизмам с иммуносорбентом может связываться ревматоидный фактор, который представляет собой иммуноглобулин М против собственных иммуноглобулинов G человека. Хорошо известно, что ревматоидный фактор образуется не только при системных ревматических заболеваниях. В низких титрах он встречается при многих инфекционно-воспалительных процессах и даже у практически здоровых лиц, особенно у пожилых [16]. Ложноположительные результаты могут также возникать из-за АТ, которые иногда вырабатываются при лечении некоторыми лекарственными препаратами или из-за поликлональной активации В-лимфоцитов, когда синтезируются низкоаффинные АТ к различным возбудителям [17]. Причиной ложноотрицательных результатов ИФА при определении АТ бывают различные иммунодефицитные состояния (первичные иммунодефициты с нарушением продукции антител, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, прием кортикостероидов, иммунодепрессантов, анти-В-клеточная терапия моноклональными антителами). Кроме того, ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены техническими ошибками в процедуре анализа или низкой чувствительностью тест-системы.

Крайне актуальный вопрос – контроль качества лабораторных исследований. Чем сложнее методика, тем больше факторов, влияющих на конечный результат. Ошибки могут возникать на разных этапах анализа. Но, как показывает практика, более половины всех ошибок совершаются на преаналитическом этапе, особенно до того момента, как проба поступит в лабораторию [5]. Правильность оформления заявки, подготовка больного к исследованию, в ряде случаев – диета, прием лекарств, фаза менструального цикла, беременность, а также техника забора крови и срок доставки проб в лабораторию могут серьезно повлиять на результат анализа и в итоге привести к неверному диагнозу и тактике лечения. Этими факторами нельзя пренебрегать, особенно если речь идет о жизнеугрожающих состояниях, дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, мониторинге терапии. Казалось бы, такие несущественные обстоятельства, как езда на велосипеде, употребление острой пищи или алкоголя накануне лабораторного исследования способны искусственно завесить уровень протатспецифического антигена в сыворотке крови [1]. Если в стационарах и поликлиниках при нормально налаженном взаимодействии между лабораторией и лечебным звеном все эти условия в большей или меньшей степени соблюдаются, проводится совместный поиск причин ошибок, то в случае, когда пациент сдает ана-

лиз в негосударственной лаборатории, нет никакой гарантии, что разнообразные нюансы преаналитического этапа будут выполнены.

Обоснованность назначения лабораторных исследований является не только одной из основных проблем диагностики заболеваний, но и причиной увеличения финансовых затрат на лечение. Нередко результаты анализов так и остаются невостребованными. Например, их назначили в день выписки больного из стационара, «для галочки». С другой стороны, у многих клиницистов, в первую очередь начинающих, имеется тенденция к назначению большого количества анализов, в том числе дорогостоящих, особенно если это позволяют

возможности лаборатории. Хотя нередко дополнительные исследования уже никак не влияют на диагностический поиск и тактику лечения. Можно надеяться, что активное внедрение в практическую медицину клинических рекомендаций по различным нозологиям позволит исправить ситуацию и ввести принцип разумной достаточности. И конечно, тесное взаимодействие лечащих врачей с врачами клинической лабораторной диагностики является залогом успеха лечебно-диагностического процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Анцилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 28–31. [Ancilevich L.M., Yagudina L.A. Prakticheskoe primenenie immunofermentnogo analiza v diagnostike zabolevanij. *Prakticheskaya medicina*. 2014; 3 (79): 28–31 (in Russian).]
2. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. *Clin Chem Acta* 2006; 369 (2): 119–24.
3. Konstantinou GN. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Methods Mol Biol* 2017; 1592: 79–94.
4. Тараканова Ю.Н., Дмитриев А.Д., Дмитриев Д.А. и др. Твердофазный иммуноферментный анализ: история, теория и практическое применение. *Журнал микробиологии*. 2019; 3: 117–125. [Tarakanova YUN, Dmitriev AD, Dmitriev DA et al. Tverdogfaznyj immunofermentnyj analiz: istoriya, teoriya i prakticheskoe primenenie. *Zhurnal mikrobiologii*. 2019; 3: 117–25 (in Russian).]
5. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Под ред. В.В. Долгова. М.; Тверь: Триада, 2015. [Immunohimicheskij analiz v laboratornoj medicine. Ed. V.V. Dolgov. M.; Tver: Triada, 2015 (in Russian).]
6. Engvall E. The enzyme linked immunosorbent assay. *Clin Chem* 2010; 56 (2): 318–9.
7. Lin AV. Indirect ELISA. *Methods Mol. Biol* 2015; 1318: 51–9.
8. Lin AV. Direct ELISA. *Methods Mol. Biol* 2015; 1318: 61–7.
9. Шульгина М.М., Ермолаева М.И., Ефремова Е.В., Потапова А.А. Проблемы массового скрининга Hbs Ag и пути их решения. *Медицинский алфавит*. 2018; 5: 51–7. [Shul'gina M.M., Ermolaeva M.I., Efremova E.V., Potapova A.A. Problemy massovogo skrininga Hbs Ag i puti ih resheniya. *Medicinskij alfavit* 2018; 5: 51–7 (in Russian).]
10. Дмитриев Г.А., Глазко И.И., Савенков В.В. Ошибки в лабораторной диагностике инфекций передающихся половым путем. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2009; 11: 19–21. [Dmitriev G.A., Glazko I.I., Savenkov V.V. Oshibki v laboratornoj diagnostike infekcij peredayushchihsvya polovym putem. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2009; 11: 19–21 (in Russian).]
11. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фадина С.А. и др. Современная диагностика и лечение лямблиоза у детей. *Педиатрия. Прил. к журналу Consilium Medicum*. 2010; 1: 109–13. [Kornienko E.A., Minina S.N., Fadina S.A. et al. Sovremennaya diagnostika i lechenie lyambliozu u detej. *Pediatriya. Pril. k zhurnalu Consilium Medicum*. 2010; 1: 109–13 (in Russian).]
12. Özcürümez MK, Ambrosch A., Frey O et al. SARS-Cov-2 antibody testing – questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 35–43.
13. Мицура В.М. Современная серологическая диагностика токсоплазмоза. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022; 11 (3): 211–7. [Micura V.M. Sovremennaya serologicheskaya diagnostika toksoplazmoza. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2022; 11 (3): 211–7 (in Russian).]
14. Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Опыт серологического обследования пациентов с увеитами с целью расшифровки этиологии заболевания. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (2): 181–3. [Kon'kova AYU, Gorovic ES, GavriloVA TV, CheresheVA MV. Opyt serologicheskogo obsledovaniya pacientov s uveitami s cel'yu rasshifrovki etiologii zabolevaniya. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (2): 181–3 (in Russian).]
15. Колупаев А.Е., Тарасенко О.А. Критерии выбора серологических тестов в лабораторной практике COVID-19. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 6: 53–61. [Kolupaev A.E., Tarasenko O.A. Kriterii vybora serologicheskikh testov v laboratornoj diagnostike COVID-19. *Vestnik Roszdravnadzora* 2020; 6: 53–61 (in Russian).]
16. Столярова Е.Ю., Иванов П.В., Абишева Н.Н. и др. Гетерогенность ревматоидного фактора. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2014; 3: 107–2. [Stolyarova E.YU., Ivanov P.V., Abisheva N.N. et al. Geterogennost' revmatoidnogo faktora. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o Zemle*. 2014; 3: 107–2 (in Russian).]
17. Grygiel-Górnać B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases – diagnostic and clinical implications. *Rheumatologia* 2018; 56 (4): 243–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомедицинских методов исследований, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Oksana V. Moskalets – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022

Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы

Е.Ю. Плотникова

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия
eka-pl@rambler.ru

Аннотация

Заболевания поджелудочной железы при диагностике весьма проблематичны, поскольку симптомы неспецифичны, а подготовка врачей в области клинической панкреатологии оставляет желать лучшего. С заболеваемостью 3–4/100 тыс. жителей и распространенностью 10–40/100 тыс. жителей хронический панкреатит является относительно распространенным заболеванием в промышленно развитых странах. В своей практике мы зачастую сталкиваемся с гипердиагностикой данной патологии. Хронический панкреатит представляет собой конец континуума заболеваний между острым и хроническим панкреатитом. Эта статья призвана охватить основы лабораторной диагностики хронического панкреатита и в то же время указать на открытые вопросы для клинических исследований, расширить кругозор врачей для своевременного определения как воспалительных процессов в поджелудочной железе, так и ее экзо- и эндокринной недостаточности для назначения адекватного лечения.

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, хронический панкреатит, маркеры цитолиза ацинарных клеток, маркеры панкреонекроза, маркеры нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, маркеры нарушения эндокринной функции поджелудочной железы.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 24–29. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00172

Laboratory diagnosis of pancreatic diseases

Ekaterina Yu. Plotnikova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
eka-pl@rambler.ru

Abstract

Diseases of the pancreas in diagnosis are very problematic, since the symptoms are non-specific, and the training of doctors in the field of clinical pancreatology leaves much to be desired. With an incidence of 3–4/100 000 inhabitants and a prevalence of 10–40/100 000 inhabitants, chronic pancreatitis is a relatively common disease in industrialized countries. In our practice, we often encounter overdiagnosis of this pathology. CP represents the end of the continuum of diseases between acute and chronic pancreatitis. This article is intended to cover the basics of laboratory diagnostics of chronic pancreatitis and at the same time point to open questions for clinical research, expand the horizons of doctors, to timely determine both inflammatory processes in the pancreas and its exo- and endocrine insufficiency to prescribe adequate treatment.

Key words: pancreatic diseases, chronic pancreatitis, acinar cell cytolysis markers, pancreonecrosis markers, pancreatic exocrine dysfunction markers, pancreatic endocrine dysfunction markers.

For citation: Plotnikova E.Yu. Laboratory diagnosis of pancreatic diseases. Clinical analysis in general medicine. 2022; 6: 24–29. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00172

Существует множество заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), включая острый панкреатит, хронический панкреатит (ХП), рак ПЖ и другие редкие заболевания. Чаще всего врач имеет проблемы с диагностикой ХП, обычно занимаясь его гипердиагностикой, в отличие от других заболеваний органов пищеварения. ХП ставит перед клиницистами множество проблем. Одной из самых больших дилемм является установление четкого диагноза. Арсенал тестов и методов визуализации, доступных поставщикам, огромен, и это говорит о часто громоздкой задаче постановки диагноза, поскольку обычно нет ни одного изображения или теста, которые надежно устанавливают ХП. Существует ряд методов оценки ПЖ. Первоначальные тесты ПЖ включают физическое обследование, которое сложно,

поскольку ПЖ находится глубоко в брюшной полости, рядом с позвоночником. Анализы крови часто помогают определить, вовлечена ли ПЖ в конкретный симптом, но они не всегда специфичны. Лучшими рентгенографическими тестами для оценки структуры ПЖ являются компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Тесты для оценки протоков ПЖ включают эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. Есть случаи, когда гистологическое исследование является единственным способом подтвердить диагноз заболевания ПЖ [1].

ХП – это прогрессирующий болезненный процесс, вызывающий необратимое повреждение ПЖ, патоло-

гически характеризующийся хроническим воспалением и неравномерно распределенным фиброзом, этиологические факторы при этом могут быть совершенно разными. ХП представляет собой воспалительное состояние, которое приводит к стойким структурным изменениям в ПЖ, что в конечном итоге ведет к нарушению экзокринной и эндокринной функции [2]. Это основная причина, по которой пациенты обычно имеют боль в животе, или расстройство пищеварения, или и то, и другое. Хотя боль является основным признаком ПЖ, ее проявления значительно различаются у разных пациентов. «Классическая» боль локализуется в эпигастрии, иррадирует в спину, связана с приемом внутрь, тошнотой, рвотой и облегчается при сгибании туловища вперед. Однако у многих пациентов этот «классический» паттерн отсутствует, поэтому ХП необходимо включать в дифференциальный диагноз любой необъяснимой хронической боли в животе. К сожалению, лечение, как и диагностика, боли у этих больных затруднено, так как она часто осложняется злоупотреблением алкоголя, наркотической зависимостью, психологическими факторами [3].

В данной статье автор поставила задачу представить современные лабораторные возможности диагностики как ХП, так и других заболеваний ПЖ с определением ее функциональных возможностей. Биохимические и клинические анализы крови, кала, дуоденального содержимого и мочи в диагностике заболеваний ПЖ имеют определенное значение. В клиническом анализе крови необходимо оценить уровень гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, СОЭ.

Прямые тесты функции ПЖ, такие как секретин-панкреозиминный тест и тест Лунда, – путем прямого измерения содержимого дуоденального секрета после экзогенной (гормональной) или эндогенной (пробная пища) стимуляции – являются лучшим способом оценки экзокринной функции ПЖ. Однако эти тесты требуют много времени, инвазивны и дороги, поэтому их использование ограничено только специализированными центрами. Несколько исследований показало, что непрямые тесты функции ПЖ являются практической альтернативой прямым тестам функции ПЖ для диагностики ее внешнесекреторной недостаточности. В отличие от морфологических процедур они не связаны ни с побочными эффектами, ни с риском для пациента ни для исследователей, ни для персонала лаборатории. При стандартизации методики результаты проб в меньшей степени зависят от опыта исследователя, в большей – от выбора и инструкции больному, в некоторой – от степени тяжести внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Как и все тесты функции ПЖ, непрямые тесты не дают ни малейшего представления об этиологии и не помогают исследователям дифференцировать недостаточность ПЖ, вызванную ХП, и недостаточность, вызванную раком ПЖ. Роль функциональных тестов ПЖ в диагностике раннего ХП по сравнению с морфологическими исследованиями еще предстоит установить.

Маркеры цитолиза ацинарных клеток

(результаты в норме) [4, 5]

Сывороточная эластаза-1 – 0,1–4 нг/мл.

Сывороточная липаза – 8–78 Ед/л.

Фосфолипаза A_2 – 2–7,9 нг/мл, наиболее специфична для ПЖ и участвует в патогенезе панкреатитов. Фосфолипаза – идеальный маркер поражения ацинарных клеток ПЖ при панкреатите.

Сывороточный трипсин – 60–240 мкмоль/мл.ч.

Активность панкреатических протеаз: трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы – 0–4 ЕД/мл. Из-за биохимических особенностей ферментов в крови иногда определяют суммарную активность различных протеаз.

Панкреатическая изоамилаза 8–51 Ед/л.

α -Амилаза в моче – 1–17 Ед/ч.

Амилазо-креатининовый клиренс – 1–4%. Исследование проводится при сохраненной функции почек, без специальной подготовки. Это определение отношения клиренса креатинина к клиренсу амилазы. Увеличение более 6% наблюдается при панкреатите, так как повышается уровень панкреатической амилазы, а ее клиренс на 80% больше клиренса амилазы слюны.

Маркеры панкреонекроза (результаты в норме)

[4, 5]

C-реактивный белок – <5 мг/л.

Эластаза лейкоцитов – 0,39–25 нг/мл.

Лактатдегидрогеназа – 125–220 Ед/л.

α_2 -Макроглобулин: мужчины – 1,44–3,72 г/л; женщины – 1,58–4,10 г/л.

α_1 -Антитрипсин – 900–2000 мг/л.

Нарушение экзокринной функции ПЖ

(результаты в норме) [4–12]

Зондовые методики – дуоденальное содержимое (результаты в норме)

Секретин-панкреозиминный тест – «золотой стандарт» в диагностике патологии ПЖ. В течение 30 мин после поступления секретина в 10–11 раз увеличивается количество бикарбонатов, за 20 мин после введения панкреозимина: α -амилаза увеличивается в 6–9 раз, липаза – в 4–5 раз, трипсин – в 7–8 раз. При нормальной функции ПЖ прирост объема секрета (по отношению к стандартному тесту) составляет 100%, а прирост концентрации бикарбонатов – 15%, объем секреции – $184 \pm 19,2$ мл/ч [$3,6 \pm 0,2$ мл/(кг*ч)]; бикарбонаты – $85,4 \pm 16,3$ ммоль/л ($15,6 \pm 3,2$ ммоль/ч); амилаза – $111,1 \pm 13,6$ нкат; липаза – $61,2 \pm 9,73$ нкат/кг; трипсин – 4,86 нкат/кг. Для выполнения секретин-панкреозиминного теста необходим двухканальный гастроуденальный зонд. Сначала с помощью зонда берут содержимое двенадцатиперстной кишки (ДПК) и определяют в нем концентрацию бикарбонатов и ферментов α -амилазы, липазы и трипсина. Затем внутривенно вводят секретин из расчета в дозе 1,5 ЕД/кг массы тела и панкреозимин из расчета 1,5 ЕД/кг массы тела. После этого снова берут пробу содержимого ДПК и подсчитывают концентрацию

бикарбонатов и ферментов. Чувствительность теста варьирует от 74 до 90% и более (в зависимости от модификации). Специфичность теста достигает 90%.

Холецистокининовый тест. Основан на количественной оценке активности липазы в дуоденальном содержимом после стимуляции холецистокинином. Принцип проведения аналогичен секретинному тесту. Стандартная методика включает использование гастродуоденальной трубки с двумя просветами и рентген-контроля. Результаты теста демонстрируют высокую чувствительность и специфичность метода (92 и 95% соответственно).

Холецистокинин-секретинный тест. Одновременная стимуляция ПЖ секретинном и холецистокинином обеспечивает оценку секреторной способности протоков и ацинусов. Методика проведения схожа с традиционным секретинным тестом, но в качестве стимуляторов применялись два гормона – секретин и холецистокинин. В разных исследованиях холецистокинин-секретинный тест демонстрировал различную чувствительность от 67 до 81%.

Тест Лунда. Квотирование нормальных предельных значений для теста Лунда не имеет смысла ввиду вариаций состава пробных пищевых смесей и используемых методов измерения. Каждой лаборатории необходимо установить собственные границы нормы. В последнее время предлагают упростить исследование, определяя только активность трипсина (норма 30 ЕД/мл). Пациенту вводят под рентген-контролем поливиниловый зонд. Затем ему дают стандартную пищевую смесь, состоящую из сухого молока и растительного масла с добавлением декстрозы. Конечный состав содержит 6% жира, 5% белка и 15% углеводов. После приема смеси дуоденальный аспират собирают сифонированием или слабым отсосом в течение 2 ч. Образцы используют для проведения анализа ферментов. Тест Лунда имеет низкую чувствительность и специфичность, его результаты зависят от состояния дуоденальной слизистой оболочки и продукции ею секретина, холецистокинина-панкреозимина, выполнение теста занимает длительное время.

Солянокислый тест. В качестве естественного стимулятора панкреатической секреции используется 0,5% раствор хлористоводородной кислоты (в дозе 30 мл), вводимой через зонд интрадуоденально, а также оливкового или подсолнечного масла (25 мл). Методика забора и изучения панкреатического секрета в целом соответствует таковой после применения внутривенно вводимых стимуляторов.

Беззондовые прямые диагностические тесты (результаты в норме)

Фекальная эластаза-1 – 200–500 мкг/г кала. Данный тест превосходит по чувствительности фекальный химотрипсин при диагностике ХП. Тест положительно коррелирует с определением инвазивным методом в дуоденальном содержимом основных панкреатических ферментов: амилазы, липазы, трипсина и химотрип-

сина. Чувствительность при легкой панкреатической недостаточности составляет 54%, при умеренной – 75%, при тяжелой – 95%; специфичность – 79%.

Химотрипсин в кале – >6 Ед/г кала, или 290 мкг/г кала. Исследование производят спустя 3 дня после отмены всех пероральных ферментных препаратов. До начала исследования пациент в течение 4 дней 3 раза в сутки принимает внутрь крахмальную капсулу с 80 мг изотиоцианата меди, выполняющего роль метки, позволяющей по одноразовой порции кала определить его суточное количество. Предпочтительным является взятие небольшого количества (1 г) из суточного объема кала. Специфичность теста при оценке экзокринной функции ПЖ – около 90%, диагностическая чувствительность составляет 75–96%.

Беззондовые не прямые диагностические тесты (результаты в норме)

Определение перевариваемости ингредиентов пищи (копрограмма). Пациенту в течение 3 дней назначают диету Шмидта, включающую 105 г белка, 135 г жира и 180 г углеводов. У лиц, не переносящих подобную диету, выполнение этого исследования невозможно. Признаками, свидетельствующими о внешнесекреторной недостаточности ПЖ, являются повышенное содержание в испражнениях нейтрального жира и мыл при малоизмененном содержании жирных кислот. На наличие креатореи указывает повышенное содержание в каловых массах мышечных волокон.

Тест Ван де Камера – точный и сравнительно простой метод количественного определения жиров в кале. Суточное выделение жира с калом не превышает 5 г. Рекомендуется проводить тест при нахождении больных на стандартной диете, содержащей 50–100 г жира. Кал собирается в течение 3 сут (при запорах – до 5 сут), осуществляется последовательное исследование кала из каждой суточной порции, затем выводятся средние показатели за 3 дня.

Стеатокрит кала – 0–10%. Определение кислотного стеатокрита является более чувствительным и специфичным скрининговым тестом на стеаторею по сравнению с традиционным микроскопическим исследованием стула (копрограммой), получаемые результаты сопоставимы с оценкой содержания жира в трехдневном стуле. Чувствительность и специфичность теста – 91 и 87% соответственно.

Бентираминовый тест позволяет оценить активность химотрипсина. За 6 ч выделяется более 60% введенного препарата. Пациент принимает внутрь в капсуле в дозе 1 г синтетический трипептид: N-бензоил-L-тирозил-парааминобензойную кислоту (NBT-ПАВА) вместе со стандартным завтраком, внутрь. Под влиянием химотрипсина от этого соединения отщепляется парааминобензойная кислота (ПАВА), которая после всасывания в тонкой кишке конъюгируется в печени и выделяется с мочой. Содержание ПАВА определяют в 6-часовой порции мочи. Специфичность метода достигает 83%, а его чувствительность – 49–72%.

Панкреолауриловый тест. Субстратом служит плохо растворимый в воде синтетический эфир флюоресцеин-дилаурат, который гидролизует в ДПК специфическими арилэстеразами панкреатического сока. В норме за это время выделяется не менее 50% принятой парааминобензойной кислоты. Пациент принимает внутрь трипептид парааминобензойной кислоты в количестве 1,0–2,0 г (в зависимости от возраста и массы тела); 1 г вещества содержит 340 мг парааминобензойной кислоты. Вещество расщепляется в тонкой кишке при помощи хемотрипсина и выводится с мочой. Исследование мочи осуществляется в течение 8 ч. Оценки клинической ценности панкреолаурилового теста в литературе варьируются от «бесполезного» до специфичности 95% и чувствительности 98% [13].

Тест Шиллинга II в норме – 10–20% от введенной дозы. Используется для оценки всасывания витамина В₁₂. На первом этапе теста перорально вводят витамин В₁₂ с радиоактивной меткой. Через 2 ч парентерально вводят 1000 мг немеченого витамина В₁₂, который замещает введенный ранее меченый витамин В₁₂ и вытесняет его в кровоток, после чего меченый витамин В₁₂ выделяется с мочой. Собирают суточную мочу, в которой измеряют содержание меченого витамина В₁₂. Низкие значения содержания витамина В₁₂ в моче говорят о наличии заболеваний желудка и/или кишечника. Второй этап теста Шиллинга проводят при измененных значениях первого этапа: для этого вводят внутренний фактор Кастла совместно с меченым витамином В₁₂, что способствует оценке дисфункции ПЖ. Ферменты ПЖ необходимы для расщепления комплекса R-пептид-витамин В₁₂ и для соединения радиоактивного витамина В₁₂ с внутренним фактором. Данный тест выявляет аномалии только у 50% больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

Метод Бенда–Желтвая – в норме дебит α-амилазы варьирует в пределах 450–600 мг/(чхмл)/30 мин (методы Каравея или Смит-Роу), а «коэффициент индукции» (КИ) – 1,54–1,68. Пациент собирает мочу утром натощак (две 30-минутные порции) и после стандартного завтрака (еще две 30-минутные порции). В каждой из четырех порций мочи определяют ее объем (в мл) и концентрацию α-амилазы (или липазы). Рассчитывают базальный (натощачовый) и постпрандиальный дебиты α-амилазы, а также вычисляют КИ эндогенного холецистокинина-панкреозимина. При «уклонении» панкреатических ферментов в кровь их уровень в моче повышается в 2 раза и более, а КИ увеличивается. При экзокринной недостаточности ПЖ дебит α-амилазы в моче снижается.

Прозериновый «провокационный» тест – в норме мочевого экскреция α-амилазы увеличивается у здоровых в 1,5 раза. Основан на способности прозерина (1 мл 0,05% раствора подкожно) стимулировать экзокрецию ПЖ. При гиперферментных формах нарушения экзокринной функции ПЖ после стимуляции прозеринном мочевого экскреция α-амилазы увеличивается в 1,70–1,95 раза и к исходу 2-го часа не возвращается к ис-

ходной величине; при экзокринной недостаточности ПЖ увеличения экскреции фермента с мочой не наблюдается.

Йодолиповый тест. Если панкреатическая липаза достаточно активна, то результаты теста будут выглядеть так: 1-я проба + или ±; 2-я проба ++ или +; 3-я проба +++ или ++; 4-я проба ++++ или +++. Тест позволяет определить, насколько активен фермент липазы, который вырабатывается ПЖ. С утра пациент идет в туалет и мочится. После этого выпивает 5 мл 30% раствора йодолипола и запивает 100 мл воды. Затем берут несколько проб мочи: через 1 ч, 1,5, 2 и 2,5 ч. И в каждой определяют концентрацию йодида. Оценка информативности теста противоречива: чувствительность составляет 59–83%, специфичность не превышает 72%, частота ложноположительных результатов достигает 92%, в связи с чем этот тест не получил широкого распространения.

Белок панкреатических камней – литостатин – фосфолипидопротеин сыворотки крови составляет 5% секретуемого белка ацинарными клетками ПЖ. Белок, синтезируемый ацинарными клетками ПЖ, который обеспечивает коллоидную стабильность панкреатического сока, содержащего насыщенный раствор кальция карбоната; снижение содержания литостатина приводит к образованию кальцинатов в ткани ПЖ и панкреолитиаза.

Гликозилазная проба. Повышение α-амилазы уровня менее, чем на 25% в норме. Исследование проходит в два этапа. Сначала у пациента берется кровь на анализ и определяется уровень α-амилазы в крови. Затем он выпивает 50 г глюкозы. Через 3 ч после этого производится повторный забор крови и проводится сравнительный анализ по уровню концентрации α-амилазы. Чувствительность и специфичность пробы близки к 100%.

Непрямые дыхательные тесты

(результаты в норме)

¹³C-триглицеридный дыхательный тест. Пациент принимает утром натощак тестовый завтрак (белый хлеб и сливочное масло) с добавлением ¹³C-триглицеридов из расчета 4 мг/кг массы тела. В результате гидролиза триглицеридов и их последующего окисления в печени образуется ¹³CO₂, который определяется в выдыхаемом воздухе как до приема стандартного завтрака, так и каждые 30 мин в течение 6 ч после него. При экзокринной недостаточности ПЖ отмечается снижение суммарной концентрации ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе за 210 мин. Чувствительность теста – 90–100% и специфичность – 90–92%.

Онкомаркеры опухолей ПЖ

(результаты в норме) [9, 11]

СА 19-9 < 37 Ед/мл, чувствительность (68–93%) и специфичность (76–100%). СА 19-9 – гликопротеин, модифицированная форма антигена группы крови Levis (у пациентов с отсутствием гена Levis СА 19-9 опухолями

не продуцируется). Вырабатывается клетками карциномы ПЖ, реже – клетками опухолей желудка (второй по значимости маркер этих опухолей) и печени. Изменение концентрации СА 19-9 имеет большое значение в диагностике карциномы ПЖ (повышение СА 19-9 наблюдается в 40% случаев малых, локализованных карцином и у 90% больных с более крупными опухолями). Уровень СА 19-9 коррелирует со стадией заболевания.

СА 50 – маркер, который представляет собой гликолипид, его используют для наблюдения прогрессивности заболевания, а также для оценки эффективности лечения и терапии рака ПЖ. Верхняя граница нормы концентрации опухолевого маркера СА 50 в крови составляет 23 Ед/мл. При новообразованиях желудочно-кишечного тракта, раке ПЖ и колоректальном раке процент повышения концентрации СА 50 и СА 19-9 аналогичен.

СА 242 – в норме <20 Ед/мл. Является одним из потенциальных биохимических маркеров злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Присутствие СА 242 обнаружено на апикальной поверхности клеток протоков ПЖ человека и на клетках слизистой толстой кишки. Химическое строение является углеводным антигеном, аналогично таким опухолевым маркерам, как СА 19-9 и СА 50 (маркеры рака ПЖ). СА 242 продуцируется опухолевыми клетками и поступает в кровотоки, что делает его эффективным маркером опухоли, позволяющим диагностировать заболевание на ранней стадии и следить за его течением.

Маркеры аутоиммунных и генетических заболеваний ПЖ (результаты в норме) [9, 11]

Иммуноглобулин (Ig) подкласса IgG4 – 0,1–1,35 г/л. Основными формами недавно выделенной нозологической единицы «IgG4-связанное системное заболевание» является аутоиммунный панкреатит.

Мутации гена SPINK1. Связаны с наследственным панкреатитом – генетическим заболеванием, для которого характерны рецидивирующие эпизоды воспаления ПЖ. В литературе описывают 5 мутаций гена, приводящих к заболеванию: с.2Т>С (р.Met1Thr); 215G-A, PROMOTER; с.41Т>С (р.Leu14Pro); с.41Т>G (р.Leu14Argp); 1.3-KB DEL. Мутация 215G-T, PROMOTER ассоциирована с тропическим кальцифицированным панкреатитом, который представляет собой форму ХП, широко распространенную в ряде тропических стран.

Нарушение эндокринной функции ПЖ (результаты в норме) [9, 11]:

– *Глюкоза крови* – 4,1–6,0 ммоль/л.

– *Гликированный гемоглобин (HbA_{1c})* <6% от общего количества гемоглобина. Используется как показатель риска развития осложнений диабета, рост доли HbA_{1c} на 1% связан с увеличением уровня глюкозы плазмы крови примерно на 2 ммоль/л. Тест имеет чувствительность 27% и специфичность 99%.

– *Фруктозамин сыворотки крови* (гликозилированный белок), в норме – 170–285 мкмоль/л. Используется для среднесрочного контроля уровня глюкозы в крови.

– *Глюкозотолерантный тест* с определением глюкозы в венозной крови натощак и после нагрузки через 2 ч. Концентрация глюкозы через 2 ч после приема глюкозы – <,8 ммоль/л. Метод обследования для уточнения диагноза при нарушении углеводного обмена: сахарный диабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Чувствительность теста составляет 85%, специфичность – 44%.

C-пептид – 260–1730 пмоль/л. Исследование уровня C-пептида дает количественную оценку функции В-клеток ПЖ, продуцирующих инсулин, дифференцирует инсулинозависимый и инсулинонезависимый сахарный диабет, его значения необходимы для коррекции проводимой терапии диабета 1 и 2-го типа. Определение C-пептида применяется для выявления диабета и предиабета, а также оценки функционального состояния эндокринной части ПЖ.

Глюкозотолерантный тест с определением глюкозы и C-пептида в венозной крови натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки. Для C-пептида норма – 260–1730 пмоль/л, для глюкозы – <7,8 ммоль/л.

Проинсулин – 3,3–28 пмоль/л. Характеризует состояние β-клеток ПЖ. Измерение уровня проинсулина применяют в диагностике опухолей β-клеток ПЖ (инсулином). Чувствительность и специфичность диагностики инсулиномы с помощью данного теста составляет 75–95%.

Инсулин – 2,7–10,4 мкЕд/мл. Приведенные референсные значения соотносятся с состоянием натощак после ночного периода голодания у здоровых нетучных людей с индексом массы тела до 30 кг/м² – полипептидный гормон, продуцируемый β-клетками островков Лангерганса ПЖ, главный регулятор углеводного обмена.

Индексы инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR) – <2,7 и Саго <0,33. Эти показатели отражают инсулинорезистентность инсулина. Основные показания к назначению: подозрение на инсулиному; диагностика гипогликемических состояний; в комплексном обследовании больных с метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников.

Антитела (АТ) к инсулину, IgG <10 Ед/мл. Маркер аутоиммунного процесса, ведущего к резистентности и аллергическим реакциям на экзогенный инсулин в ходе инсулинотерапии. Аутоиммунные антитела к инсулину представляют собой один из видов аутоантител, наблюдающихся при аутоиммунном поражении островкового аппарата ПЖ, характерном для инсулинзависимого диабета 1А типа.

АТ-GAD-антитела к глутаматдекарбоксилазе – <10,0 МЕ/мл. Маркер аутоиммунной деструкции β-клеток ПЖ.

АТ к тирозинфосфатазе (IA-2) <10 МЕ /мл. АТ к тирозинфосфатазе – IA-2 являются маркером сахарного диабета 1-го типа, их присутствие выявляют у 50–70% пациентов (детей и подростков) в дебюте заболевания.

АТ к β-клеткам ПЖ, IgG 0,1–0,5%. АТ к островковым клеткам (β-клеткам) ПЖ, вырабатывающим инсулин,

находят у 70% пациентов с инсулинзависимым диабетом при появлении клинических симптомов заболевания (по сравнению с 0,1–0,5% в контрольной группе пациентов без диабета).

Глюкоза (суточная моча) – <2,8 ммоль/сут. Показатель нарушений углеводного обмена.

Заключение

Таким образом, клинико-лабораторные тесты, которые используются при исследовании заболеваний ПЖ, позволяют исследовать степень цитолиза, панкреонек-

роза, а также экзо- и эндосекреторную функцию ПЖ. Не все описанные методики сегодня широко доступны, но необходимо расширять наши возможности в диагностике ранних нарушений при различных заболеваниях ПЖ, особенно при ХП, для своевременной коррекции лечения и назначения заместительной терапии, которая значительно улучшает качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (7): 1713–20. DOI: 10.1007/s10620-017-4493-2
- Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332 (22): 1482–90. DOI: 10.1056/NEJM199506013322206
- Gupta V, Toskes P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2005; 81 (958): 491–7. DOI: 10.1136/pgmj.2003.009761
- Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 7: 93–101. [Gubergrits N.B. Vozmozhnosti laboratornoi diagnostiki zabolevanii podzheludochnoi zhelezy. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008; 7: 93–101 (in Russian).]
- Губергриц Н.Б., Христоч Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. [Gubergrits N.B., Khristich T.N. *Klinicheskaya pankreatologiya*. Donetsk: Lebed', 2000 (in Russian).]
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7258–66. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7258
- Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (2): 72–100. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100 [Ivashkin V.T. et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu ehkzokrinnoi nedostatocnosti podzheludochnoi zhelezy*. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28 (2): 72–100. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100 (in Russian).]
- Малых М.В., Дубцова Е.А., Винокурова Л.В. и др. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (4): 52–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61 [Malykh M.V., Dubtsova E.A., Vinokurova L.V. et al. *Diagnostika funktsional'noi nedostatocnosti podzheludochnoi zhelezy. Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2021; 17 (4): 52–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61 (in Russian).]
- Электронный ресурс: <http://www.invitro.ru/> [Ehlektronnyi resurs: <http://www.invitro.ru/> (in Russian).]
- Электронный ресурс: <https://studfile.net/preview/2766357/page-194/> [Ehlektronnyi resurs: <https://studfile.net/preview/2766357/page-194/> (in Russian).]
- Электронный ресурс: <https://helix.ru/kb/item/08-125> [Ehlektronnyi resurs: <https://helix.ru/kb/item/08-125> (in Russian).]
- Электронный ресурс: <https://medbe.ru/materials/podzheludochnaya-zheleza/otsenka-ekzokrinnoy-funktsii-podzheludochnoy-zhelezy-bezzondovye-metody-diagnostiki-vneshnesekretorn/> [Ehlektronnyi resurs: <https://medbe.ru/materials/podzheludochnaya-zheleza/otsenka-ekzokrinnoy-funktsii-podzheludochnoy-zhelezy-bezzondovye-metody-diagnostiki-vneshnesekretorn/> (in Russian).]
- Freise J, Ranft U, Fricke K, Schmidt FW. Chronic pancreatitis: sensitivity, specificity and predictive value of the pancreolauryl test. *Z Gastroenterol* 1984; 22 (12): 705–12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru
Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.12.2022

Клинический случай эндоскопической диагностики аутоиммунного атрофического гастрита

И.В. Смирнов

БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Россия
ivansmirnov1985@mail.ru

Аннотация

Аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) – это хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, которое приводит к повреждению париетальных клеток желудка и замене их атрофической и метаплазированной слизистой оболочкой. В процессе развития заболевания аутоантитела постепенно разрушают париетальные клетки, вызывая гипохлоргидрию, а затем ахлоргидрию, также нарушается усвоение витамина В₁₂. Возникающий в результате дефицит кобаламина проявляется мегалобластной анемией и неврологическими нарушениями, в совокупности известными как пернициозная анемия. При АИГ также возрастает риск развития аденокарциномы желудка и нейроэндокринных опухолей желудка, что требует наблюдения пациентов с установленным диагнозом АИГ. Поскольку метапластические изменения слизистой – главная гистологическая характеристика пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом, в англоязычных источниках рекомендуется использовать термин аутоиммунный метапластический атрофический гастрит. Считается, что в настоящее время АИГ выявлен во всех популяциях и этнических группах, но из-за сложности диагностики достоверные данные о распространенности отсутствуют. Эндоскопическая диагностика является одним из ключевых исследований при постановке диагноза АИГ. В данном материале будет разобран клинический пример эндоскопической диагностики АИГ и указаны характерные эндоскопические признаки данного заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, нейроэндокринные опухоли, эндоскопия.

Для цитирования: Смирнов И.В. Клинический случай эндоскопической диагностики аутоиммунного атрофического гастрита. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 30–35. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00173

Clinical case of endoscopic diagnosis of autoimmune atrophic gastritis

Ivan V. Smirnov

Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia
ivansmirnov1985@mail.ru

Abstract

Autoimmune atrophic gastritis (AIG) is a chronic progressive inflammatory disease that results in damage to the gastric parietal cells and replacement of these cells by atrophic and metaplastic mucosa. In the course of the disease autoantibodies gradually destroy parietal cells, causing hypochlorhydria followed by achlorhydria; vitamin B₁₂ absorption is also impaired. The resulting cobalamin deficiency is manifested by megaloblastic anemia and neurological disorders, the combination referred to as pernicious anemia. AIG is also associated with the increased risk of gastric adenocarcinoma and gastric neuroendocrine tumors, that is why patients diagnosed with AIG should be followed-up. Since metaplastic changes in the mucous membrane are the major histological feature found in patients with autoimmune atrophic gastritis, English sources recommend to use the term “autoimmune metaplastic atrophic gastritis”. It is believed that to date AIG has been found in all populations and ethnic groups, however, there is no reliable data on the prevalence due to complexity of the diagnosis. Endoscopic diagnosis is one of the key tests for the diagnosis of AIG. The paper provides the clinical case of the endoscopic diagnosis of AIG and discusses typical endoscopic features of the disease.

Key words: autoimmune gastritis, pernicious anemia, neuroendocrine tumors, endoscopy.

For citation: Smirnov I.V. Clinical case of endoscopic diagnosis of autoimmune atrophic gastritis. Clinical review for general practice. 2022; 6: 30–35. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00173

Этиология

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – это хроническое воспалительное заболевание желудка, в конечном итоге проявляющееся атрофией слизистой оболочки. Очень важно отметить, что хронический атрофический гастрит не является синонимом АИГ, поскольку атрофия слизистой оболочки является конечным результатом хронического воспалительного заболевания, не зависящего от *Helicobacter pylori*. В отличие от гастрита, вызванного *H. pylori*, стрессом или лекарственными препаратами, воспаление и постоянная атрофия при АИГ ограничены телом и дном желудка. Это связано с тем, что аутоиммунная реакция при АИГ нацелена на париетальные клетки. Париетальные клетки – это эпите-

лиальные клетки, расположенные в железах тела и дна желудка, но не в антральном отделе, и продуцирующие соляную кислоту и внутренний фактор Касла. Продукцией кислоты в желудке в первую очередь управляет желудочная Н⁺/К⁺-АТФаза, протонный насос, который несет аутоантиген, который распознается CD4⁺ Т-клетками [1, 2]. Хроническое воспаление приводит к атрофии слизистой оболочки с уменьшением и окончательной полной потерей париетальных клеток во время прогрессирования заболевания. Это приводит к повышению рН желудка и потере внутреннего фактора Касла, который вырабатывается париетальными клетками. Внутренний фактор необходим для усвоения витамина В₁₂, а дефицит витамина В₁₂ (пернициозная ане-

мия) является следствием АИГ. Еще в 1909 г. Фабер определил «ахилию желудочную» (achylia gastrica) как основную причину дефицита железа [2]. Впоследствии это долгое время игнорировалось, вплоть до конца прошлого тысячелетия, когда несколько авторов обратились к вопросу дефицита железа и АИГ в своих исследованиях [3].

Патогенез

Понимание патогенеза АИГ несколько затруднено по нескольким причинам: 1) распространенность АИГ относительно невелика; 2) во многих случаях имеет место сопутствующий гастрит, вызванный *H. pylori*; и 3) на ранних стадиях заболевания проявления отсутствуют или минимальны. Тем не менее мы знаем, что как генетические факторы, так и факторы окружающей среды играют определенную роль в развитии АИГ. Используя мышиные модели, удалось обнаружить гены предрасположенности к АИГ (*Gas1*, 2, 3 и 4) на хромосомах 4 и 6 и в области H2. Интересно, что три из этих генов расположены в том же локусе, что и гены восприимчивости к сахарному диабету (СД) у мышей, не страдающих ожирением, что может объяснить сильную связь между АИГ и СД 1 типа (СД 1) [4, 5].

Гистология

Несмотря на сложный патогенез, гистологические изменения при АИГ хорошо изучены. Первоначальные изменения включают инфильтрацию слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. Неравномерное разрушение париетальных клеток с сохраненными островками относительно нормальной слизистой оболочки приводит к появлению «островков». Это явление, также известное как псевдополипоз желудка, похоже на поражения толстой кишки у пациентов с язвенным колитом [6, 7].

Гипохлоргидрия и ахлоргидрия (уменьшение/потеря секреции соляной кислоты) развивается в результате сочетания двух факторов: потери кислотопродуцирующей слизистой оболочки и нарушения созревания париетальных клеток [8]. Отсутствие отрицательной обратной связи от париетальных клеток индуцирует гиперплазию G-клеток и повышенную секрецию желудка в антральном отделе, что, в свою очередь, приводит к псевдогипертрофии париетальных клеток, напоминающей воздействие ингибиторов протонной помпы [9].

Другим важным эффектом повышенной желудочной секреции является ее прямая стимуляция и пролиферация энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), которая может быть гиперпластической, диспластической и неопластической [10]. Прогрессирование гиперплазии клеток ECL может привести к образованию нейроэндокринных опухолей G1 (NET G1).

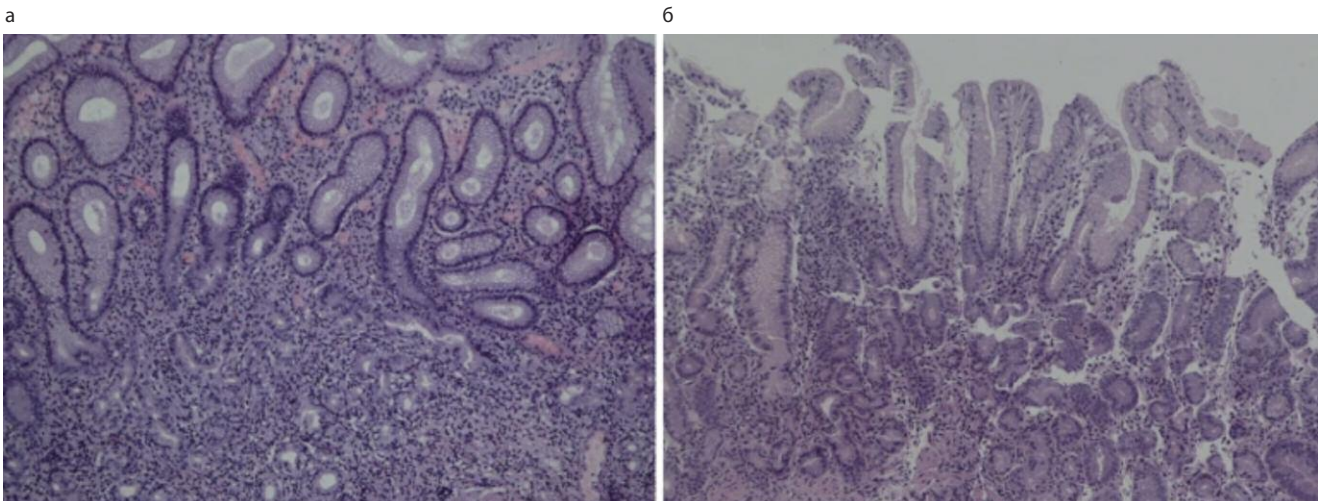
Помимо упомянутых патологических изменений, на поздних стадиях АИГ (рис. 1) развиваются воспалительные и гиперпластические полипы, кишечная метаплазия [11].

Диагностика

Золотым стандартом диагностики АИГ является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с отдельными биопсиями антрального отдела и тела желудка с типичной гистологической картиной [12]. Эндоскопическая картина при АИГ может не отличаться от здоровой слизистой на ранних стадиях заболевания; однако при распространении атрофии слизистой оболочки могут быть видны псевдополипы, которые имитируют относительно нормальную слизистую оболочку, в то время как окружающая слизистая атрофична [13]. Если присутствует обширная атрофия, складки сглажены, видны подслизистые сосуды и могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматоз-

Рис. 1. Гистологическая картина конечной стадии АИГ (окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$): а – полная потеря париетальных клеток с умеренной воспалительной инфильтрацией, состоящей в основном из мононуклеарных клеток, но также и из эозинофильных гранулоцитов; б – слизистая тела желудка с полной потерей париетальных клеток и воспалительной инфильтрацией.

Fig. 1. Histological features of the autoimmune gastritis terminal stage (hematoxylin and eosin stain, $\times 200$). A: complete loss of parietal cells and moderate inflammatory infiltration consisting mainly of mononuclear cells and comprising eosinophil granulocytes. B: Mucosa of the gastric corpus showing complete loss of parietal cells and inflammatory infiltration.



ные) [14, 15]. Гистологическая картина меняется в течение заболевания. На ранних стадиях обнаруживается лимфоцитарная и плазмоцитарно-клеточная инфильтрация слизистой оболочки, в основном мультифокальная с акцентом в более глубокой, железистой части. Собственные железы могут быть разрушены фрагментарно, а париетальные клетки демонстрируют псевдогипертрофические изменения. Кроме того, гиперплазия ECL клеток является ранней находкой при АИГ [16]. После прогрессирования заболевания обнаруживается диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с выраженной атрофией собственных желез. Конечная стадия заболевания определяется отчетливым уменьшением или полной потерей собственных желез; кроме того, могут быть обнаружены псевдополипы и/или гиперпластические полипы, а также кишечная метаплазия. Напротив, воспалительные изменения снижаются по сравнению с более ранними стадиями заболевания [15].

Наиболее чувствительным сывороточным биомаркером для АИГ являются антитела к париетальным клеткам (АПК) [17]. Антитела к внутреннему фактору Касла (АВФ) оказались более специфичными, чем АПК; однако чувствительность низкая [18], но повышается по мере прогрессирования заболевания [19], поэтому с целью улучшения качества серологической диагностики была предложена комбинация АПК и АВФ [18]. Кроме того, эти специфические аутоантитела могут предшествовать клиническим проявлениям АИГ.

Аутоиммунный гастрит и рак желудка

Пациенты с АИГ, как и другие пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, имеют более высокий риск развития рака в хронически воспаленной ткани. Корреа уже в 1988 г. описал возможный путь развития рака желудка (каскад Корреа): хроническое воспаление приводит к атрофии слизистой, за которой в дальнейшем следует кишечная метаплазия. Это рассматривается как предвестник развития рака желудка [20]. Неизвестные генетические, метаболические или экологические триггеры приводят к развитию аденокарциномы, которая также известна при раке толстой кишки [21]. В метаанализе, проведенном в 2012 г., было показано, что ежегодная заболеваемость аденокарциномой желудка составляет 0,27% на человека в год при общем относительном риске 6,8 (95% доверительный интервал 2,6–18,1) [22]. Кроме того, хроническая ахлоргидрия увеличивает выработку гастрин G-клетками в антральном отделе, что затем стимулирует энтерохромафинные клетки, приводя к их гиперплазии. Гиперплазия может в дальнейшем развиваться в нейроэндокринные опухоли желудка G1 [23, 24].

Эндоскопические признаки аутоиммунного атрофического гастрита

Основными и самым частым эндоскопическим признаком АИГ является наличие выраженной тяжелой атрофии слизистой в фундальных отделах желудка (тело

и свод), при его отсутствии в пилорическом отделе (антральном отделе), так называемая «обратная» атрофия (в отличие от атрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*, где атрофия начинается с антрального отдела и с развитием заболевания распространяется на тело и свод желудка).

«Обратная» атрофия характеризуется бледной фундальной слизистой оболочкой с отчетливо видимыми субэпителиальными сосудами по всем стенкам желудка (передней, задней стенкам, малой и большой кривизне). Складки желудка сглажены, зачастую отсутствуют. Атрофическая граница не прослеживается. На начальных этапах заболевания имеются очаговые атрофические изменения в теле желудка.

Атрофические изменения в антральном отделе желудка могут либо отсутствовать вовсе, либо захватывать большую или меньшую часть. При полном отсутствии атрофии слизистая может быть нормальной или катарально измененной. Самая частая находка в антральном отделе – это циркулярные складки и катаральные изменения в виде «пятнистой» гиперемии.

В теле желудка оставшаяся фундальная слизистая оболочка представляет вид плоских островков, псевдополипов, зачастую катарально измененных.

Одним из признаков АИГ является наличие вязкой, трудно смываемой слизи, но данный признак характерен также для атрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*.

Важным эндоскопическим признаком АИГ могут являться наличие в теле желудка рассеянных миниатюрных белых протрузий (Scattered Minute White Protrusions – SMWP). Этот признак напоминает так называемые белые глобулы (White Global Appearance), представляющие собой внутрижелудочный некротический дебрис, расположенный внутри расширенных неопластических желез и являющийся одним из эндоскопических признаков раннего рака желудка.

Часто при АИГ в желудке встречаются нейроэндокринные опухоли типа G1 (NET G1), которые гистологически состоят из энтерохромафиноподобных клеток (ECL) и возникают на фоне ахлоргидрии, вызванной утратой фундальных желез, что приводит к гипергастринемии и к гиперплазии ECL-клеток. Большинство нейроэндокринных опухолей G1 – мелкие, множественные опухоли, расположенные в теле и дне желудка.

Учитывая эти признаки, на конкретном клиническом примере рассмотрим случай эндоскопической диагностики АИГ.

Клинический случай

Пациентка В., 77 лет, поступила в клинику БУЗ ВО ВОКБ для плановой гастроскопии.

Анамнез заболевания: пациентка считает себя больной в течение нескольких лет, когда появилась тяжесть и боли в эпигастрии, анемия (Hb – 87 г/л). Консультирована гастроэнтерологом амбулаторно, назначена гастроскопия. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа.

Результаты ЭГДС. Область гортаноглотки без особенностей, при осмотре голосовых связок очагов гиперемии нет, связки смыкаются, фонировать. Грушевидные синусы свободные. Устье пищевода без патологии. Пищевод свободно проходим, стенки пищевода эластичные, слизистая оболочка во всех отделах белесовато-розовая, эластичная, сосудистый рисунок выражен. Z-образная линия на уровне пищеводно-желудочного перехода (40 см от резцов). Кардия смыкается неплотно. Пищеводно-желудочный переход на уровне смыкания ножек диафрагмы. В просвете желудка умеренное количество желчи. Складки тела желудка сглажены (рис. 1), исчезают при полной инсуффляции, перистальтика ровная, прослеживается в теле и антральном отделе. Слизистая оболочка тела желудка розовая, с выраженной атрофией во всех отделах (см рис. 1), по всем стенкам, очагами фовеолярной гиперплазии слизистой, с регулярным поверхностным рисунком, множественными белыми глобулами (SMWP) (рис. 3, 4), собирательные венулы не визуализируются (RAC -). В области с/3 тела желудка, по передней стенке, мелкий гиперпластический полип, диаметром 0,3 см, с расширенными полнокровными ямками (см. рис. 4). Рядом с ним расположено неэпителиальное образование, диаметром около 0,6 см, высотой 0,2 см, с расширенными полнокровными сосудами на верхушке, желтоватого цвета (NET G1) (рис. 4, 5). Слизистая оболочка антрального отдела желудка розовая, отечная, с очагами кишечной метаплазии слизистой, бе-

лесоватого цвета, регулярным поверхностным рисунком. Пилорус овальной формы, свободно пропускает эндоскоп. Луковица двенадцатиперстной кишки объемная, слизистая ее розовая, бархатистая, не изменена. Слизистая постбульбарной части розовая, бархатистая, без особенностей. Область большого дуоденального сосочка при осмотре аппаратом с торцевой оптикой не видна. Желчь в кишке присутствует.

Заключение. Недостаточность кардии (Hill III). Эндоскопические признаки аутоиммунного атрофического гастрита (обратная атрофия O-4 Kimura-Takemoto, SMWP). Нейроэндокринная опухоль тела желудка G1. Фовеолярная гиперплазия слизистой области дна и в/3 тела желудка. Очаговая гиперплазия слизистой тела желудка. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Гистология: морфологическая картина соответствует неактивному пангастриту с преимущественным поражением фундального отдела желудка, очаговой деструкцией концевых отделов желез и ацинарноклеточной метаплазией, атрофией желез IV стадии, гиперплазией покровно-ямочного эпителия. Вышеописанные изменения наиболее характерны для аутоиммунного метапластического атрофического гастрита.

Пациентке рекомендовано: для подтверждения диагноза АИГ – антитела к париетальным клеткам, внутреннему фактору Касла. Лечение и наблюдение у гастроэнтеролога, с контролем уровня гемоглобина. ЭГДС – 1 раз в год.

Рис. 2. Осмотр тела и дна желудка в положении ретроверсии, видна выраженная атрофия слизистой тела желудка по всем стенкам, субэпителиальные сосуды, отсутствуют складки слизистой.

Fig. 2. Examination of the gastric corpus and fundus in the retroverted position. Severe atrophy of the gastric corpus mucosa on all the walls, subepithelial blood vessels, and the lack of mucosal folds are visible.



Рис. 3. Осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI + DualFocus). Видны множественные белесоватые белые протрузии (SMWP), представляющие собой внутрижелезистый некротический дебрис (красная стрелка).

Fig. 3. Narrow-band imaging with dual focus magnification (NBI + DualFocus). Scattered minute white protrusions are visible, which are intraglandular necrotic debris (red arrow).



Рис. 4. Осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI + DualFocus). На данном фото видны три образования: красная стрелка – нейроэндокринная опухоль G1 (NET G1), синяя стрелка – SMWP, зеленая стрелка – гиперпластический полип.

Fig. 4. Narrow-band imaging with dual focus magnification (NBI + DualFocus). The image shows three masses: neuroendocrine tumor G1 (NET G1) marked with red arrow, SMWP marked with blue arrow, hyperplastic polyp marked with green arrow.

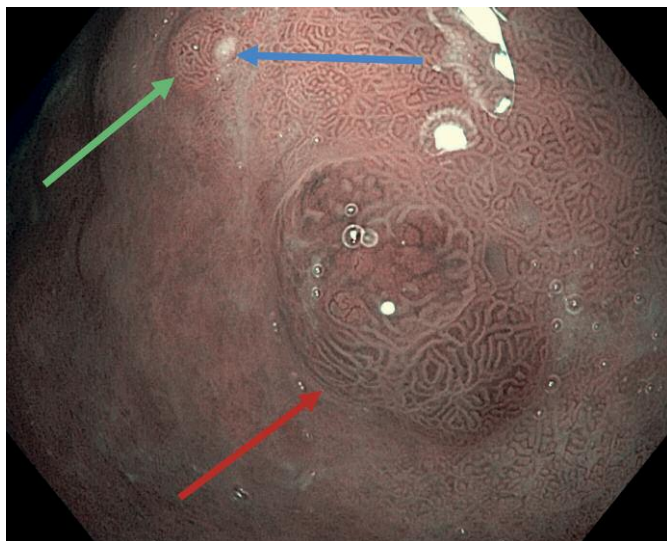


Рис. 5. Осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI + DualFocus). Нейроэндокринная опухоль G1 (NET G1) – неэпителиальное образование с расширенными сосудами на верхушке, по краям покрытое нормальным эпителием с расширенными ямками.

Fig. 5. Narrow-band imaging with dual focus magnification (NBI + DualFocus). Neuroendocrine tumor G1 (NET G1): non-epithelial lesion with the dilated blood vessels in its apical part and the margins lined with normal epithelium with dilated fossae.



Заключение

На данный момент число пациентов с выявленным и установленным диагнозом АИГ неуклонно растет, что связано с развитием эндоскопии высокого разрешения и пониманием эндоскопической картины изменений слизистой желудка, характерных для данной патологии. Поскольку самой терапии АИГ не существует, пациенты нуждаются в тщательном наблюдении на протяжении всей жизни на предмет развития железодефицитной пернициозной анемии и дефицита витамина В12. Кроме того, не следует забывать о более высоком риске развития неоплазий желудка у данных пациентов, причем как аденокарцином, так и нейроэндокрин-

ных опухолей G1, что требует внимания со стороны эндоскопистов и тщательного осмотра слизистой желудка у пациентов с АИГ. До сих пор конкретные рекомендации по частоте эндоскопического наблюдения пациентов с АИГ отсутствуют, но, учитывая высокие риски развития неоплазий у данных пациентов, следует наблюдать их раз в год, как и пациентов с так называемой тяжелой атрофией и кишечной метаплазией слизистой желудка и, соответственно, высоким риском рака желудка (MAPS II).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2013; 77 (2): 284–92.
- Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H+/K+ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today* 2000; 21 (7): 348–54.
- Carmel R, Johnson CS. Racial patterns in pernicious anemia. Early age at onset and increased frequency of intrinsic-factor antibody in black women. *N Engl J Med* 1978; 298 (12): 647–50.
- Faber K. Achylia gastrica mit Anämie. *Med Klin* 1909; 5: 1310–25.
- Baxter AG, Jordan MA, Silveira PA et al Genetic control of susceptibility to autoimmune gastritis. *Int Rev Immunol* 2005; 24 (1–2): 55–62.
- Ikeda T, Senoue I, Hara M et al Gastric pseudopolypoidosis: a new clinical manifestation of type A gastritis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80 (2): 82–90.
- Krasinskas AM, Abraham SC, Metz DC, Furth EE. Oxyntic mucosa pseudopolyps: a presentation of atrophic autoimmune gastritis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (2): 236–41.
- Judd LM, Gleeson PA, Toh BH, van Driel IR. Autoimmune gastritis results in disruption of gastric epithelial cell development. *Am J Physiol* 1999; 277 (1 pt 1): G209–G218.
- Chlumska A, Boudova L, Benes Z, Zamecnik M. Autoimmune gastritis. A clinicopathologic study of 25 cases. *Cesk Patol* 2005; 41 (4): 137–42.
- Solcia E, Fiocca R, Villani L et al Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Suppl 1): S1–S7.
- Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (4): 500–7.
- Dickey W et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (5): 469–72.
- Office of Rare Diseases Research: Diffuse Gastric Cancer. National Institute of Health. National Institute of Health, 2012; pp. 84–85. Retrieved 2012-11-21.
- Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (4–5): 459–62.
- Okano A, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Parietal-cell hyperplasia mimicking sporadic fundic gland polyps in the atrophic mucosa of autoimmune gastritis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (2): 394–5.
- Neumann WL et al. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (9): 529–41.
- Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2013; 77 (2): 284–92.

18. Uibo R et al. The relationship of parietal cell, gastrin cell, and thyroid autoantibodies to the state of the gastric mucosa in a population sample. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (8): 1075–80.
19. Lahner E et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (8): 2071–9.
20. Antico A et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 520970.
21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48 (13): 3554–60.
22. Vannella L et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (4): 375–82.
23. Creutzfeldt W. The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion* 1988; 39 (2): 61–79.
24. Bordi C, et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Suppl. 1): S8–19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Смирнов Иван Владимирович – врач-эндоскопист высшей квалификационной категории эндоскопического отделения, БУЗ ВО Вологодская областная клиническая больница. E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585

Ivan V. Smirnov – Endoscopist, Vologda Regional Clinical Hospital. E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.12.2022

Компьютерная томография органов грудной клетки в постковидную эру

М.А. Карнаушкина¹, А.Д. Струтынская^{2,3}, Г.Э. Аличубанова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
kar3745@yandex.ru

Аннотация

Компьютерная томография органов грудной клетки является одним из ведущих методов диагностики заболеваний легких. Во время эпидемии COVID-19 она стала незаменимым методом исследования, без которого было сложно поставить диагноз, исключить альтернативное заболевание и оценить динамику заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Острое течение COVID-19 имеет различную тяжесть течения заболевания, которая варьирует от бессимптомной инфекции до молниеносной дыхательной недостаточности. Одним из методов диагностики тяжести и прогноза течения новой коронавирусной инфекции является компьютерная томография. У пациентов, выздоровевших от COVID-19, могут сохраняться, появляться или прогрессировать рентгенологические изменения различного характера и степени тяжести. Причины появления этих изменений можно разделить на три группы: «Сохранение КТ-симптомов после перенесенного COVID-19», «Появление новых симптомов после перенесенного COVID-19» и «Заболевания, являющиеся постковид-масками». В данной статье представлена роль компьютерной томографии органов грудной клетки в построении алгоритма ведения пациента с сохраняющимися, прогрессирующими или вновь выявленными КТ-изменениями в легочной ткани после COVID-19, которые часто неправильно трактуются, как постковидный синдром.

Ключевые слова: компьютерная томография органов грудной, COVID, постковид, COVID-маска, дифференциальный диагноз, сохранение КТ-симптомов.

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Аличубанова Г.Э. Компьютерная томография органов грудной клетки в постковидную эру. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 36–42. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00174

Chest CT in the post-COVID era

Maria A. Karnaushkina¹, Anastasia D. Strutynskaya^{2,3}, Gulzhagan E. Alichubanova¹

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

kar3745@yandex.ru

Abstract

Chest CT is one of the leading methods for diagnosing lung diseases. During the COVID-19 pandemic, it has become an indispensable research method for the diagnosis, excluding alternative diseases, and dynamic observation. The acute course of COVID-19 varies in severity, ranging from asymptomatic infection to fulminant respiratory failure. CT is one of the methods for diagnosing the severity and predicting the course of a new coronavirus infection. Radiological symptoms in patients recovered from COVID-19 may persist with or without changes or even progress to various severity. There can be 3 different reasons of these changes: Persistence of CT symptoms after COVID-19, The appearance of new symptoms after COVID-19 and Diseases that are "masks" post-COVID-19. This article depicts the role of chest CT in managing a patient with persistent, progressive, or newly detected CT changes in the lung tissue after COVID-19, which are often misinterpreted as post-COVID syndrome.

Key words: thoracic computed tomography, COVID, post-COVID, COVID mask, differential diagnosis, persistence of CT symptoms.

For citation: Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D., Alichubanova G.E. Chest CT in the post-COVID era. Clinical review for general practice. 2022; 6: 36–42. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00174

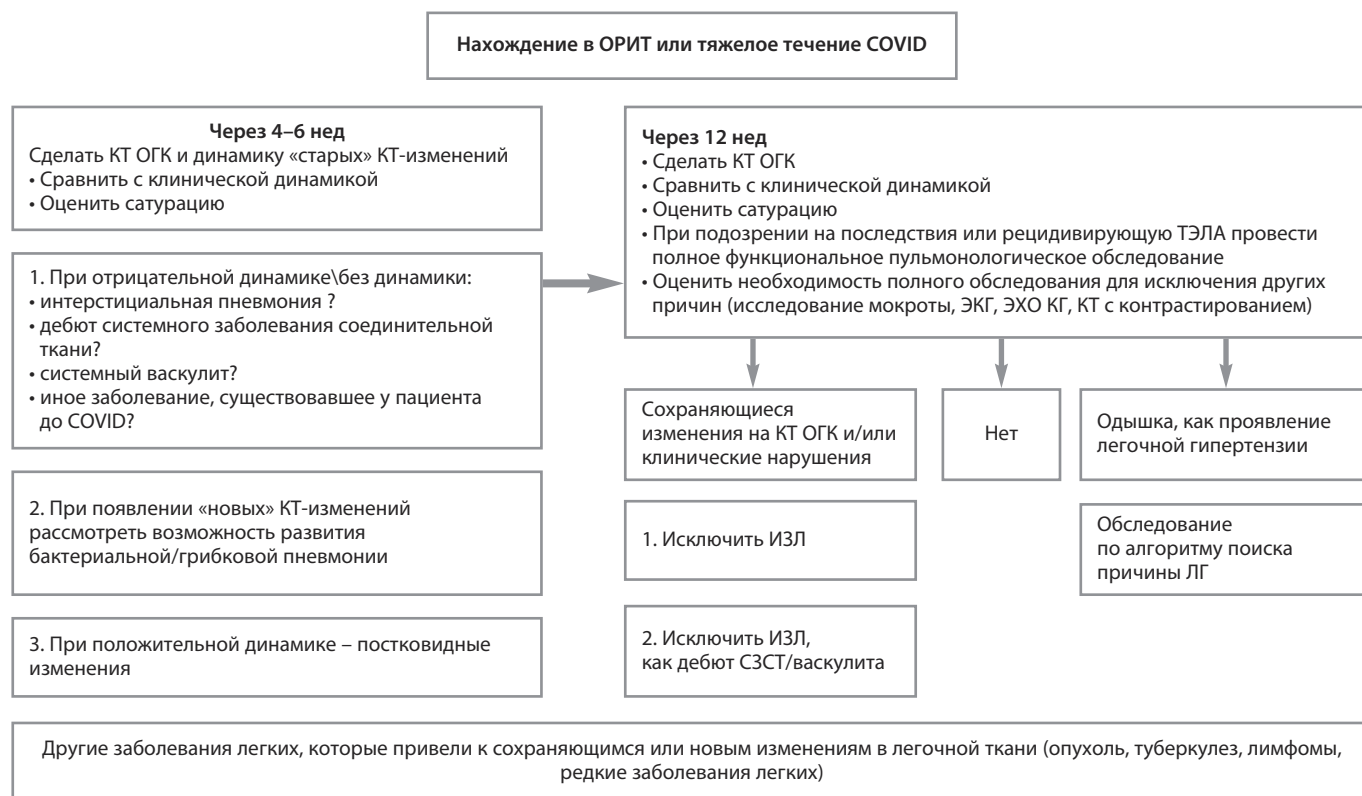
Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) в настоящее время является одним из ведущих методов диагностики заболеваний легких, без которого клиницист уже не представляет своей работы. А ведь первое КТ-исследование было выполнено совсем недавно – в середине 1970-х годов. В то время для получения одного томографического среза требовалось более 5 мин, изображения получались нечеткими, и возможность применения этого метода в клинической практике вызывала большие сомнения. Однако время шло, и технология проведения КТ менялась: исследование стало занимать менее минуты, появились программы, позволяющие делать двух- и трехмерные КТ-

реконструкции, проводить исследования с применением контраста, денситометрию легочной ткани.

В настоящее время почти все диагностические центры и стационары оснащены компьютерными томографами, позволяющими врачу быстро и правильно поставить диагноз, часто избегая инвазивных процедур.

Во время эпидемии COVID-19 КТ ОГК стало незаменимым методом исследования, без которого часто было сложно поставить диагноз и оценить динамику заболевания. Этот метод в сочетании с теми или иными клиническими показателями использовался также для определения тяжести, осложнений и прогноза течения новой коронавирусной инфекции. Неопределима его роль

Рис. 1. Схема алгоритма дифференциальной диагностики изменений в легочной ткани после перенесенного COVID-19
 Fig. 1. Scheme of the algorithm for differential diagnosis of lung tissue alterations after COVID-19



Примечание. ИП – интерстициальная пневмония.

и при диагностике постковидного синдрома. Ведь после клинического улучшения состояния у многих пациентов сохраняются симптомы поражения различных тканей и органов, в том числе легких.

В этой статье мы рассмотрим актуальные в нашу «постковидную эру» КТ-симптомы, которые описывают врачи лучевой диагностики в легочной ткани пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Эта статья призвана помочь врачу-клиницисту выстроить правильный алгоритм диагностического поиска при подозрении на Long-COVID и научиться разговаривать с рентгенологами на одном языке.

Что такое постковидный синдром?

Постковидный синдром, или Long-COVID, включает симптомы, сохраняющиеся более 12 нед после начала острого заболевания и не связанные с альтернативными диагнозами. Изменения, встречающиеся при этом синдроме со стороны респираторной системы многочисленны и разнообразны. Прежде всего это одышка, кашель и дыхательная недостаточность [1]. Конечно, это всего лишь симптомы, которые могут быть проявлением большого количества заболеваний, часто не связанных с поражением легких. Но поскольку данная статья посвящена КТ именно органов грудной клетки, то мы остановимся только на изменениях в легочной ткани и их интерпретации у пациентов в постковидный период.

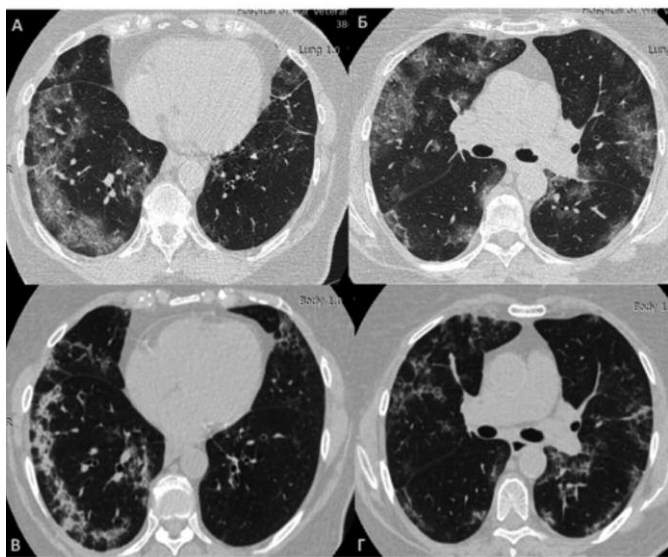
На рис. 1 представлена схема с основными причинами изменений в легочной ткани, выявляемых при проведении КТ ОГК, после перенесенной новой коронавирусной инфекции [2, 3]. Мы разделили их на три основные группы. Первая – «Сохранение КТ-симптомов после перенесенного COVID-19», вторая – «Появление новых симптомов после перенесенного COVID-19» и третья группа – «Заболевания, являющиеся постковид-масками» (рис. 1).

Сохранение КТ-симптомов после перенесенного COVID-19 или отдаленные КТ-последствия новой коронавирусной инфекции

По данным исследования Ya. Chen и соавт. (2021 г.), продемонстрировано, что около 1/2 пациентов, прошедших лечение в стационаре, имели остаточные изменения в легочной ткани при проведении КТ ОГК через 1 год после выписки. Основным КТ-признаком этих изменений являлось наличие ретикулярного паттерна. Авторами установлено, что пациенты с остаточными рентгенологическими изменениями в легочной ткани были старше ($p=0,01$), имели более высокий индекс курения ($p=0,04$), чаще страдали гипертонической болезнью ($p=0,05$), имели более низкую SaO_2 ($p=0,004$) и более высокую частоту присоединения бактериальных инфекций во время острой фазы заболевания ($p=0,02$). Общая емкость легких ($p=0,008$) и остаточный объем

Рис. 2. Пациентка, 53 года, 2 мес после COVID-19 и выписки из стационара. Жалобы на слабость, головокружение. Данные физикального и лабораторного обследования – без патологических изменений. На КТ органов грудной клетки определяются участки «матового стекла» и «булыжной мостовой» (А, Б), паралобулярные и междольковые ретикулярные изменения (В, Г) с периферическим преобладанием. Признаков формирования бронхоэктазов и фиброза не отмечается. Вероятность развития ИЗЛ низкая.

Fig. 2. Female patient aged 53. Two months after COVID-19 and hospital discharge. Complaints of fatigue and dizziness. The data of physical examination and laboratory tests are within normal limits. Chest CT scan shows ground-glass opacities and cobblestone pavement sites (A, B), paralobular and interlobular reticular pattern (C, D) with peripheral predominance. No signs of bronchiectasis or fibrosis are observed. Low likelihood of ILD



($p < 0,001$) после выписки из стационара у них были достоверно ниже, чем у пациентов с отсутствием таких изменений [4].

В другом, опубликованном в 2021 г. исследовании, было показано, что в подострой стадии COVID-19 наиболее частыми КТ-симптомами являются: «матовое стекло» и двусторонняя консолидация с периферическим или диффузным распределением, тогда как в хронической – преобладают тракционные бронхоэктазы и ретикулярные паттерны [5].

При выявлении у пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, описанных выше изменений у клинициста возникает закономерный вопрос: «Считать ли их интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), необратимыми фиброзными изменениями или это – постковидный синдром, который через какое-то время должен претерпеть обратное развитие?». Правильный ответ на поставленный вопрос очень важен, поскольку, если это ИЗЛ, то необходимо проведение специфического лечения системными глюкокортикостероидами или антифибротиками. Если же это полностью или частично обратимые постковидные изменения, то достаточно будет назначения антиоксидантов и мембранопротекторов. Если же это фиброз, т.е. изменения в легочной ткани необратимы, то лекарственная терапия неэффективна. Чем в данной ситуации может помочь врач лучевой диагностики? Во-первых, он может на основании анализа рентгенологического архива дать

адекватную оценку динамики изменений в легочной ткани (рис. 2). Во-вторых, клиницист должен понимать, что сочетание таких признаков, как бронхоэктазы, ретикулярные изменения и уменьшение объема доли или сегмента говорит о необратимости изменений в легочной ткани, т.е. фиброзе. КТ-симптомы, свидетельствующие о развитии ИЗЛ, будут подробно рассмотрены в разделе «Заболевания, являющиеся постковид-масками».

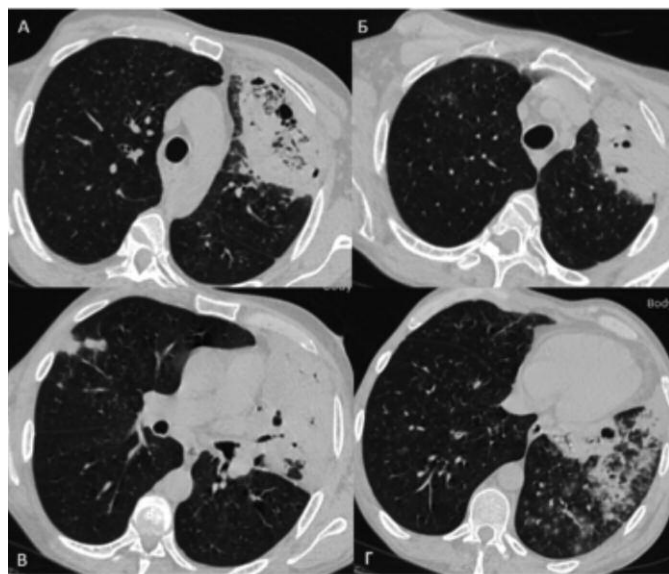
Появление новых КТ-симптомов после перенесенного COVID-19

Вторая группа причин изменений в легочной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции может быть объединена заголовком: «Появление новых КТ-симптомов после перенесенного COVID-19». К ним относятся: бактериальная пневмония; пневмонии, вызванные оппортунистическими инфекциями; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и интерстициальные пневмонии, вызванные персистенцией SARS-CoV-2 [2, 3]. Особенностью причин, объединенных в этой группе, является то, что появление новых изменений в легочной ткани после предшествующей положительной рентгенологической динамики сопровождается ухудшением клинического состояния пациента.

По данным опубликованных исследований, наиболее частой причиной повторных госпитализаций больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции является присоединение бактериальной или оппортунистической инфекций. Р. Jakubec и соавт. (2022 г.) продемонстрировали, что присоединение респираторной инфекции является причиной ухудшения состояния у 58,2% пациентов с SARS-CoV-2. В группе продолжающегося COVID-19 число таких пациентов достигало 67,9%, а в группе пост-COVID – 45,2%. Авторы показали, что у этих пациентов полимикробная этиология (35,1%) незначительно преобладала над мономикробной (26,3%), а наиболее частой группой бактериальных возбудителей являлись энтеробактерии (41,1%), из которых 13 (43,3%) штаммов продуцировало бета-лактамазы широкого спектра, что свидетельствует о нозокомиальной этиологии присоединившихся респираторных инфекций [2]. Следовательно, в первую очередь при появлении клинико-лабораторных маркеров инфекционно-воспалительного заболевания в сочетании с новыми КТ-симптомами у пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, необходимо исключить наиболее частую причину появления этих изменений – пневмонию. Врач лучевой диагностики должен обратить внимание клинициста на то, что пневмонии имеют не только определенную клиническую симптоматику, но и некоторые из них – характерную КТ-картину. В первую очередь это касается пневмоний, вызванных оппортунистическими возбудителями: *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus spp.*, инвазивный кандидоз, *Cytomegalovirus*, вирус Эпштейна–Барр (семейство *Herpesviridae*), *Mycobacterium tuberculosis*. Приводим собственное клиническое наблюдение мужчины 49 лет

Рис. 3. Пациент, 49 лет, 1 мес после COVID-19 и выписки из стационара. Жалобы на субфебрильную температуру, слабость. В клиническом анализе крови – без изменений, в биохимическом – повышен С-реактивный белок до 84 мг/л. На динамической КТ органов грудной клетки выражена отрицательная динамика. Консолидация в верхней и нижней долях слева с участками распада (А–Г) и расширенными бронхами (В). Двухсторонние распространенные центрилобулярные узелки – признаки бронхиолита – более выраженные в нижней доле слева (Г). Верифицирован инфильтративный туберкулез с распадом.

Fig. 3. Male patient aged 49. One month after COVID-19 and hospital discharge. Complaints of low-grade fever and fatigue. Complete blood count is normal, blood chemistry test shows CRP elevation up to 84 mg/L. Dynamic CT of the chest shows the profound worsening. Left upper and lower lobe consolidation with the sites of decay (A–D) and dilated bronchi (C). Bilateral extensive centrilobular lung nodules (signs of bronchiolitis) more evident in the left lower lobe (D). Infiltrative pulmonary tuberculosis, the phase of decay, is verified.



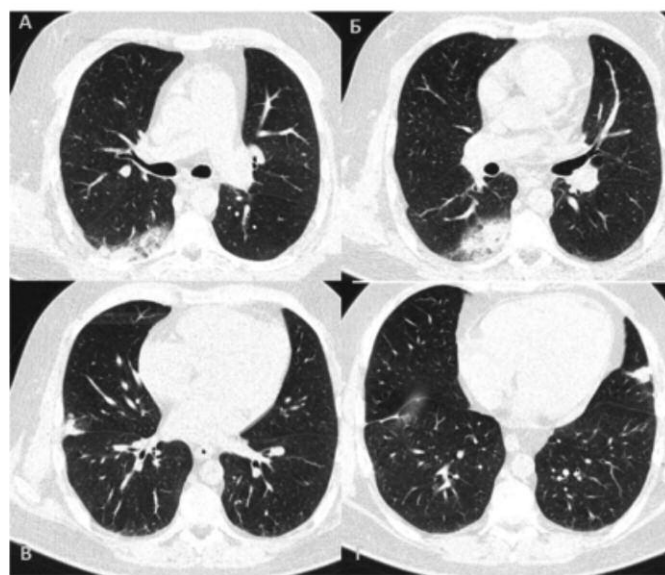
с развитием, а возможно, и прогрессированием существовавшего ранее после перенесенного COVID-19 инфильтративного туберкулеза (рис. 3).

Следующая по клинической значимости причина появления новых КТ-симптомов после перенесенного COVID-19 – ТЭЛА. По данным литературы, она является причиной ухудшения состояния у 10,7% и 4,8% пациентов соответственно [2]. Конечно, клиницисты хорошо осведомлены о частом развитии ТЭЛА в остром периоде COVID-19. В клинических рекомендациях представлены четкие критерии постановки этого диагноза и показания к проведению тромбопрофилактики при новой коронавирусной инфекции [6]. Проведенные исследования демонстрируют, что сосудистые микроангиопатические процессы, микро- и макротромбозы характерны для ранних стадий COVID-19 и встречаются при новой коронавирусной инфекции значимо чаще, чем при вирусных инфекциях иной этиологии [7]. Однако в последнее время появилось достаточно большое количество публикаций о случаях ТЭЛА также в подостром и хроническом периодах COVID-19 [8, 9]. Об этом необходимо знать как клиницисту, так и врачу лучевой диагностики, чтобы своевременно поставить правильный диагноз.

ТЭЛА по крупным ветвям сопровождается падением артериального давления, одышкой, кровохарканьем и

Рис. 4. Пациент, 34 года, 3 нед после COVID-19 (легкое течение, КТ-1) и выписки из стационара. Жалобы на появившуюся неделю назад одышку, боль в грудной клетке (при движении, дыхании), субфебрильную температуру. В клиническом анализе крови – без патологии. ЭКГ – ритм синусовый. ЭхоКГ: фракция выброса – 56%, зон гипокинеза не выявлено, полости сердца не расширены. Среднее давление в легочной артерии – 35 мм рт. ст. Получил курс антибактериальной терапии без эффекта. На динамической КТ ОГК визуализируются новые изменения: симптом гало (ободка) (А, Б) и округлые участки консолидации субплевральной локализации (В, Г).

Fig. 4. Male patient aged 34. Three weeks after COVID-19 (mild course, CT-1) and hospital discharge. Complaints of dyspnea that has emerged a week before, chest pain (when moving or breathing), and low-grade fever. Complete blood count is normal. ECG: sinus rhythm. Echo: EF 56%, no hypokinetic zones, no cavity dilation. The pulmonary artery systolic pressure is 35 mm Hg. The patient received the course of antibiotic therapy that had no effect. Dynamic CT of the chest shows new features: halo sign (A, B) and roundish consolidation sites in the subpleural area (C, D)



характерными изменениями на электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), КТ ОГК, и редко вызывает затруднения в интерпретации клинической картины. Трудности возникают при тромбозе мелких ветвей легочной артерии, особенно при рецидивирующем течении, характеризующимся медленным нарастанием одышки и неоднозначными изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ, КТ ОГК. На рис. 4 представлено клиническое наблюдение рецидивирующей ТЭЛА у молодого мужчины после перенесенной новой коронавирусной инфекции (КТ-1).

Что касается интерстициальной пневмонии, вызванной персистенцией SARS-CoV-2, то данная причина появления новых изменений в легочной ткани встречается редко. Данная персистенция объясняется тем, что есть категория пациентов, у которых SARS-CoV-2 может не погибать в организме в течение месяцев, поддерживая воспалительную реакцию и приводя к поражению различных органов и тканей, в том числе к развитию интерстициальных изменений в легочной ткани. Диагноз подтверждается обнаружением вирусной РНК в бронхоальвеолярном лаваже [10]. Специфичные КТ-симптомы у этой категории больных отсутствуют, поражение легочной ткани не отличается от ее поражения при COVID-19 разной КТ-степени тяжести.

Заболевания, являющиеся постковид-масками

Третьей группой причин изменений в легочной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции можно назвать заболевания, являющиеся постковид-масками. В этой группе выделяют ковид-индуцированное интерстициальное заболевание легких, ковид-индуцированные васкулиты / системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) с поражением легких и заболевания, рентгенологические проявления которых существовали, но не были выявлены при проведении КТ ОГК во время перенесения пациентом новой коронавирусной инфекции в силу массивного вирусного поражения легочной ткани или иных причин [2, 3].

По данным метаанализа, проведенного в 2021 г. Y. Suh и соавт., интерстициальные изменения в легочной ткани различной этиологии выявляются у 22,4% пациентов (у 14,3% – в группе продолжающегося COVID и 33,3% – в группе постковид) [7].

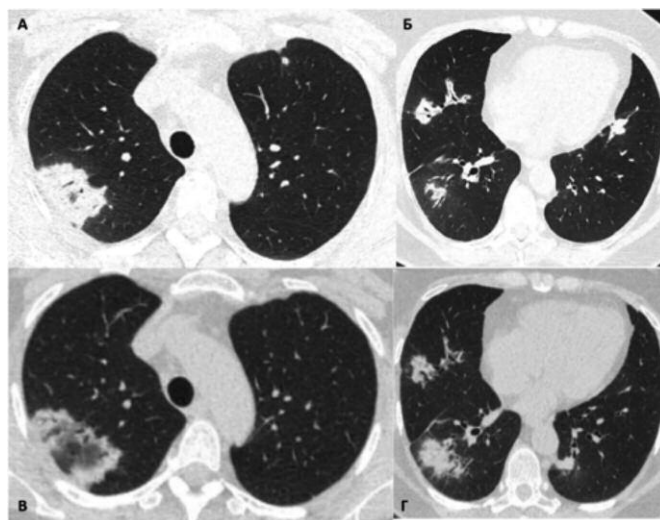
В опубликованном Ya. Chen и соавт. проспективном обсервационном исследовании из 837 пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-2, у 6% сохранялись стойкие интерстициальные изменения через 6 нед после выписки. Большинство из них (35 из 59) имели организуемую пневмонию с двусторонними субплевральными инфильтратами по типу «матового стекла» и/или консолидации [4]. Аналогичные данные представлены в статье Л.А. Акулкиной и соавт., продемонстрировавших ряд клинических наблюдений, свидетельствующих о том, что организуемая пневмония является одним из наиболее значимых проявлений постковидного синдрома [11]. В связи с этими КТ-находками появилось понятие «COVID-индуцированное интерстициальное заболевание легких или постковидная интерстициальная болезнь», под которым подразумевается персистирующее интерстициальное воспаление в период более 6 нед после перенесенного COVID-19, не связанное с инфекциями, аутоиммунным механизмом, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями [12]. Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с диагнозом постковидная интерстициальная болезнь легких (рис. 5).

Самым сложным в проведении дифференциального диагноза при сохраняющихся или прогрессирующих после перенесенной новой коронавирусной инфекции изменений в легочной ткани является исключение СЗСТ и васкулита. В последнее время появилось достаточное количество публикаций, посвященных этой теме, которые демонстрируют, что SARS-CoV-2 может быть триггером для развития данной патологии [13].

Клиническими ключами к постановке правильного диагноза при подозрении на СЗСТ и васкулит являются не просто сохраняющиеся или прогрессирующие изменения в легочной ткани, а их ассоциация с системными проявлениями. В первую очередь – это наличие повреждения почек, развивающееся независимо от тяжести легочного поражения. Роль врача лучевой диагностики заключается в правильной интерпретации полученных данных. Но сделать это он может только в том

Рис. 5. Женщина, 51 год, 8 нед (А, Б) и 11 нед (В, Г) после COVID-19 и выписки из стационара. Жалобы на субфебрильную температуру с ознобом, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, одышку, артралгии, выраженную слабость, потливость. Сохраняются изменения в биохимическом анализе крови: повышен С-реактивный белок до 60 мм/ч, ферритин – до 500 мкг/л. На первой КТ ОГК (А, Б) картина без динамики: округлые и перибронхиальные участки консолидации в обоих легких. На второй КТ ОГК (В, Г) определяется симптом обратного гало (ободка) (В) и разнонаправленная динамика распространенности участков консолидации (Г).

Fig. 5. Female patient aged 51. Eight weeks (A, B) and 11 weeks (C, D) after COVID-19 and hospital discharge. Complaints of low-grade fever with chills stopped by NSAIDs, dyspnea, arthralgia, severe fatigue, and sweating. The blood chemistry test abnormalities persist: CRP elevation up to 60 mm/h, ferritin up to 500 µg/L. The first chest CT scan (A, B) shows no dynamic changes: there are roundish and peribronchial consolidation sites in both lungs. The second chest CT scan (C, D) shows the reversed halo sign (atoll sign) (C) and the multidirectional dynamics of the consolidation sites dissemination (D)



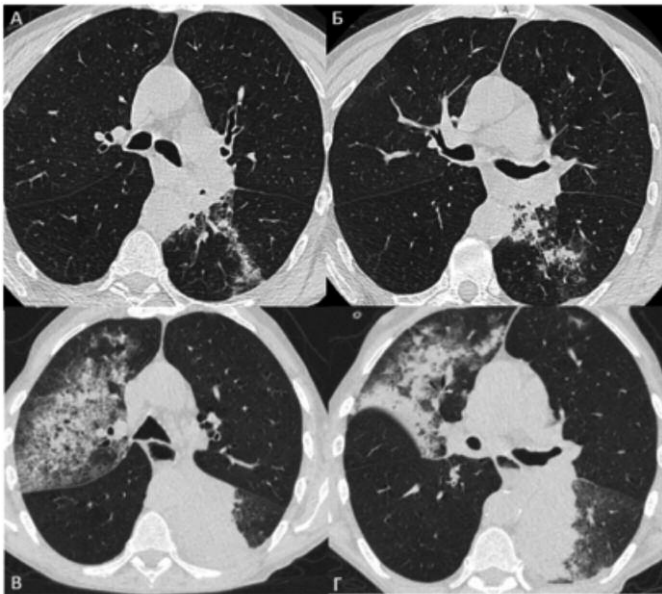
случае, если клиницист поставит перед ним правильно сформулированную задачу. Тогда он сможет описать основные заболевания соединительной ткани и васкулиты, которые могут проявляться выявленными им КТ-симптомами. Так, например, для ревматоидного артрита типичными изменениями в легочной ткани являются узелки, для системной склеродермии и дерматомиозита – паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), для синдрома Шегрена – НСИП или лимфоидная пневмония, для системной красной волчанки – плевральный выпот, для гранулематоза с полиангиитом – множественные очаги, нередко с участками распада. Мы перечислили только типичные КТ-симптомы, на самом деле их значительно больше, и разобраться в них можно только вместе с рентгенологом.

В литературе есть данные о дебюте после перенесенной новой коронавирусной инфекции саркоидоза органов дыхания. В исследовании, представляющем систематический обзор, продемонстрировано, что этот диагноз был впервые поставлен 6,1% пациентов, перенесших COVID-19 [7].

Вот основные ключевые моменты, которые предлагают авторы рекомендаций Европейского общества торакальной визуализации (ESTI) и Европейского обще-

Рис. 6. Пациент, 53 года, 6 мес после COVID-19 (легкое течение, КТ-1) и выписки из стационара. Поступил в ОРИТ с нарастающей дыхательной недостаточностью и кровохарканьем. КТ ОГК при выписке из стационара (А, Б) демонстрирует консолидацию вокруг левого нижнедолевого бронха и участки консолидации с нижней доле левого легкого преимущественно перибронхиальной локализации. На КТ ОГК при поступлении в ОРИТ (В, Г) визуализируется субтотальная нижнедолевая консолидация слева, сливающиеся участки консолидации и симптом «булыжной мостовой» в верхней доле правого легкого. Подобная отрицательная динамика позволяет заподозрить образование в нижней доли левого легкого.

Fig. 6. Male patient aged 53. Six months after COVID-19 (mild course, CT-1) and hospital discharge. He was admitted to the ICU due to progressive respiratory failure and hemoptysis. Chest CT scan obtained at hospital discharge (A, B) shows consolidation around the left lower lobe bronchus and consolidation sites in the left lower lobe, mostly in the peribronchial space. Chest CT scan obtained at admission to the ICU (C, D) shows subtotal left lower lobe consolidation, confluent consolidation sites and cobblestone pavement in the right upper lobe. Such worsening makes it possible to suspect the left lower lobe mass



ства радиологии (ESR), в котором обсуждается роль визуализации в долгосрочном наблюдении за пациентами с COVID-19 и которыми может руководствоваться врач-клиницист совместно с врачом лучевой диагностики при выявлении сохраняющихся интерстициальных изменений в легочной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Во-первых, сохраняющиеся изменения в легочной ткани, причиной которых является исключительно COVID-19, чаще всего являются проявлением организуемой пневмонии и, скорее всего, регрессируют в течение 12 мес. Во-вторых, в настоящее время полностью не исключена возможность развития стойкого или прогрессирующего фиброза, характеризующегося появлением тракционных бронхоэктазов и ретикулярных изменений легочной ткани. И в-третьих – остаточный симптом «матового стекла» может быть связан с дилатацией и деформацией бронхов (фиброзными изменениями), как проявлениями разрешившейся организуемой пневмонии, не требующей активной медикаментозной терапии [14].

Последняя причина сохраняющихся и нередко прогрессирующих изменений в легочной ткани, выявленных на КТ ОГК у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, – заболевания, лучевые проявления которых по различным причинам не были выявлены или правильно описаны при проведении КТ ОГК во время перенесения пациентом COVID-19. Это может быть любая патология, клиническая картина которой ассоциирована с поражением органов грудной клетки: туберкулез, опухоль, узловой зоб и так далее. При подозрении на данную причину изменений в легочной ткани необходимо получить и пересмотреть рентгенологический архив пациента совместно с врачом лучевой диагностики. В качестве примера приводим собственное наблюдение пациента с инвазивной аденокарциномой со стелющимся ростом (рис. 6).

Рис. 7. Алгоритм поддержки решения врача при ведении пациента с сохраняющимися/выявленными при проведении КТ ОГК изменениями в легочной ткани после COVID-19.

Fig. 7. Algorithm supporting the physician's decision when managing patients with lung tissue alterations after COVID-19, persistent or revealed by chest CT.



Заключение

В заключение мы предлагаем следующий алгоритм поддержки решения врача-клинициста при ведении пациента с сохраняющимися/выявленными КТ-изменениями в легочной ткани после COVID-19, которые часто очень хочется трактовать, как постковидный син-

дром (рис. 7). Надеемся, что этот алгоритм поможет правильно и полноценно использовать все данные КТ ОГК, представленные врачом лучевой диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Shah W, Hillman T, Playford D, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
2. Jakubec P, Fiserova K, Genzor S, Kolar M. Pulmonary Complications after COVID-19. *Life* 2022; 12 (3): 357. DOI: 10.3390/life12030357
3. Аверьянов А.В., Коган Е.А., Лесняк В.Н. и др. Трудные для диагностики редкие диффузные заболевания легких. М.: Практическая медицина, 2022. [Averyanov A.V., Kogan E.A., Lesnyak V.N. et al. Difficult to diagnose rare diffuse lung disease. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2022 (in Russian).]
4. Yanfei Ch, Cheng D, Ling Y et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Medicine* 2021; 19 (1): 191. DOI: 10.1186/s12916-021-02056-8
5. Xiaojun W, Xiaofan L, Yilu Z et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Medicine* 2021; 9 (7): 747–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
6. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS): Временные рекомендации по COVID – последняя версия. 2019. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (8): 3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848 [ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848 (in Russian).]
7. Suh YJ, Hong H, Ohana M et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2021; 298 (2): E70–E80 DOI: 10.1148/radiol.2020203557
8. Fan BE, Umapathi T, Chua K et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thrombosis Thrombol* 2021; 51: 971–7. DOI: 10.1007/s11239-020-02332-z
9. Vechi HT, Maia LR, Alves MDM. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2020; 62. DOI: 10.1590/S1678-994620202062063
10. Enagnon KA, Julien P, Mahdi O et al. Spatial and Temporal Virus Load Dynamics of SARS-CoV-2: A Single-Center Cohort Study. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (3): 427. DOI: 10.3390/diagnostics11030427
11. Акулкина Л.А., Щепалина А.А., Китбалиян А.А. и др. Организующая пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (4): 497–502. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201452 [Akulkina L.A., Shechepalina A.A., Kitbalian A.A. et al. Organizing pneumonia as a pulmonary manifestation of post-COVID syndrome: features of diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (4): 497–502. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201452 (in Russian).]
12. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med* 2021; 10 (11): 2452. DOI: 10.3390/jcm10112452
13. Valero C, Baldivieso-Achá JP, Uriarte M et al. Vasculitis flare after COVID-19: report of two cases in patients with preexistent controlled IgA vasculitis and review of the literature. *Review Rheumatol Int* 2022; 42 (9): 1643–52. DOI: 10.1007/s00296-022-05153-w
14. Martini K, Larici AR, Revel MP et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol* 2022; 32 (4): 2639–49. DOI: 10.1007/s00330-021-08317-7

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: kar3745@yandex.ru; SPIN: 3297-8985; ORCID: 0000-0002-8791-2920; Scopus ID: 7801543452

Мария А. Карнаушкина – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; SPIN: 3297-8985; ORCID: 0000-0002-8791-2920; Scopus ID: 7801543452

Струтынская Анастасия Дмитриевна – клин. ординатор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей». E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Anastasia D. Strutynskaya – Clinical Resident, National Medical Research Center for Children's Health. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Аличубанова Гюлжаган Эльдаровна – ординатор каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: alichubanova98@bk.ru; ORCID 0000-0002-6917-3220

Gulzhagan E. Alichubanova – Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: alichubanova98@bk.ru; ORCID 0000-0002-6917-3220

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Технологический прорыв в нейрохирургии и его последствия

Л.Б. Лихтерман

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

ova@nsi.ru

Аннотация

Проведен анализ современных технологий в нейрохирургии. Обсуждены связанные с ними революционные преобразования в диагностике и лечении патологии головного и спинного мозга. Благодаря технологиям распознавание поражений центральной нервной системы стало дистантным, а их лечение минимально инвазивным. Вместе с тем выявлены угрозы, которые несут великолепные методы: атрофия клинического мышления, гипоскиллия, разобщение врача с пациентом. Обоснованы меры, предупреждающие развитие обезличивания медицины и, в частности, нейрохирургии.

Ключевые слова: нейровизуализация, микронейрохирургия, клиническое мышление, медицинская этика.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б. Технологический прорыв в нейрохирургии и его последствия. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 43–47. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00175

Technological breakthrough in neurosurgery and its impact

Leonid B. Likhтерman

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

ova@nsi.ru

Abstract

Advanced neurosurgical techniques have been assessed. The related revolutionary advances in the diagnosis and treatment of brain and spinal cord disorders have been discussed. Thanks to technology, remote CNS lesion recognition has become available, and treatment of such lesions has become minimally invasive. However, threats coming from the use of excellent methods have been revealed, such as loss of clinical thinking, hyposkillia, and disunity among physicians and patients.

The measures to prevent dehumanization in medicine, particularly neurosurgery, have been justified.

Key words: brain imaging, microneurosurgery, clinical thinking, medical ethics.

For citation: Likhтерman L.B. Technological breakthrough in neurosurgery and its impact. Clinical review for general practice. 2022; 6: 43–47. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00175

Высокие технологии – неотъемлемое и важнейшее слагаемое современной нейрохирургии (как и любой другой отрасли медицины). Их ныне повсеместное использование кардинально изменило эту сравнительно молодую клиническую дисциплину. Настала пора от безграничного применения технологий перейти к философскому и практическому осмыслению накопленного опыта, выявить, наряду с очевидными приобретениями, утраты и опасности разрушительного порядка и разработать меры по наиболее полезному для врачей и пациентов дальнейшему использованию [1].

Что в нейрохирургии изменили технологии?

Топическая диагностика в нейрохирургии всегда была необходимой предпосылкой для целенаправленного оперативного вмешательства. Однако первые методы визуализации патологии головного и спинного мозга (такие как пневмоэнцефалография, вентрикулография, миелография и др.) были болезненны, травматичны, кровавы, тяжело переносились пациентами и нередко сопровождалась осложнениями вплоть до летального исхода.

Современные диагностические технологии по своим характеристикам приблизились к критериям идеального метода распознавания.

Компьютерная рентгеновская томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковая томография и их различные варианты и модификации обеспечили безболезненное, бескровное, безопасное, дистантное немедленное и прямое видение головного и спинного мозга [2, 3]. Диагноз через страдания ушел в историю. Стало реальностью неинвазивное прослеживание динамики патологии и реакций центральной нервной системы, дистрофических и репаративных процессов, анатомии и топографии отдельных мозговых структур (рис. 1, 2). Особенно важно, что открылись непредставляемые ранее возможности исследований функций мозга и организации его деятельности [4].

Дистантная нейровизуализация обусловила появление нового направления – превентивной нейрохирургии [5]. Факт прижизненной констатации заболеваний или скрытых уродств развития головного и спинного мозга требует врачебных решений, одни из которых могут оказаться спасительными, а другие – губительными.

Подчеркнем, что диагноз при асимптомной нейрохирургической патологии всегда картиночный, иным он стать и не может. Но решение о тактике ведения пациента должно быть только клинико-философским.

Рис. 1. МРТ-исследование пострадавшей 22 лет с диффузным аксональным повреждением и неблагоприятным исходом (тяжелая инвалидизация, правосторонняя гемиплегия, афазия). При первом исследовании (4-е сутки после травмы) определялись двусторонние очаг повреждения в области перехода мост – средний мозг, геморрагические очаги в задней половине мозолистого тела, в области форникса, постоперационные изменения в заднелобной области, режим T2-FLAIR (А, Б), SWAN (В); снижение анизотропии в задних 2/3 мозолистого тела: карта ФА (Г). При трактографии определялось частичное укорочение и отсутствие части волокон мозолистого тела (Д); выраженной асимметрии кортикоспинального тракта не было выявлено (Е). При втором исследовании (33-и сутки после травмы) – умеренно выраженные атрофические изменения мозга (T2-FLAIR – Ж), отмечалось формирование менингоэнцефалоцеле в области операции, сохранялись гетерогенные изменения МР-сигнала от мозолистого тела. При трактографии определялось диффузное укорочение и отсутствие большинства восходящих волокон мозолистого тела («облысение») (З); истончение левого кортикоспинального тракта (И).

Fig. 1. MRI scan of the injured female patient aged 22 with diffuse axonal damage and adverse outcome (severe disability, right hemiplegia, aphasia). The first examination (on day 4 after injury) revealed bilateral lesions at the junction of pons and midbrain, hemorrhagic foci in the posterior part of the corpus callosum, in the fornix, postoperative changes in the posterior frontal lobe, T2-FLAIR (A, B), SWAN (C) sequences; reduced fractional anisotropy (FA) values in the posterior 2/3 of the corpus callosum: FA map (D). Tractography revealed partial shortening and the lack of fibers in the corpus callosum (E); no pronounced corticospinal tract asymmetry was observed (F). The second examination (on day 33 after injury) revealed moderate brain atrophy (T2-FLAIR sequence, G), the development of meningoencephalocele in the operated region was observed, heterogeneous MR signal intensity in the corpus callosum persisted. Tractography revealed diffuse shortening and the lack of most ascending fibers in the corpus callosum ("baldness") (3); thinning of the left corticospinal tract (H).

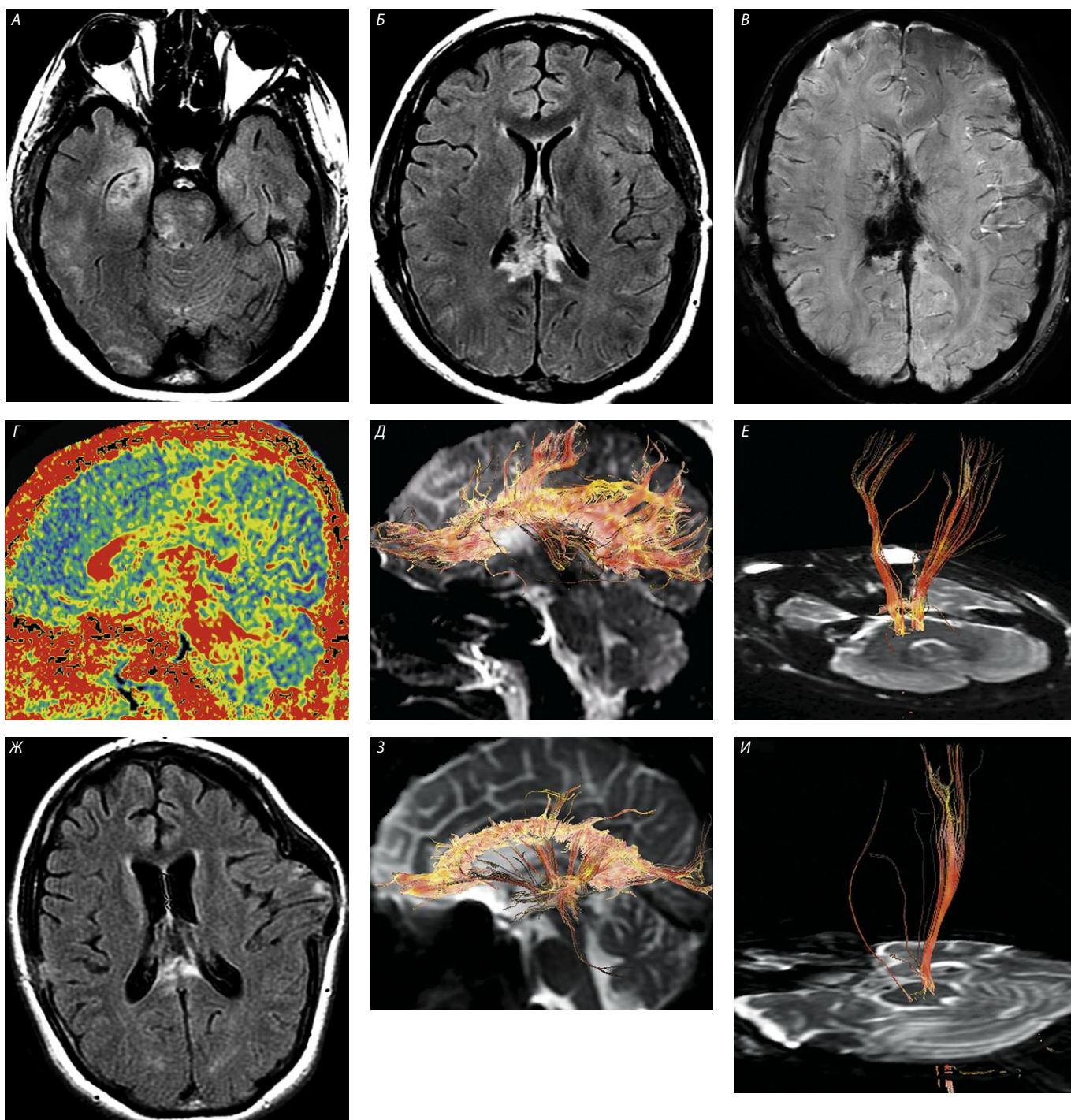


Рис. 2. Функциональная МРТ при посттравматической левосторонней хронической субдуральной гематоме: выявляются выраженные различия в корковых представлениях двигательных зон (у больного правосторонний гемипарез) пораженного и здорового полушарий головного мозга (стрелки – желтый цвет).

Fig. 2. Functional MRI performed due to left-sided post-traumatic chronic subdural hematoma: marked differences in the cortical representations of motor areas (the patient has right-sided hemiparesis) between the normal and injured brain hemispheres (arrows – yellow).

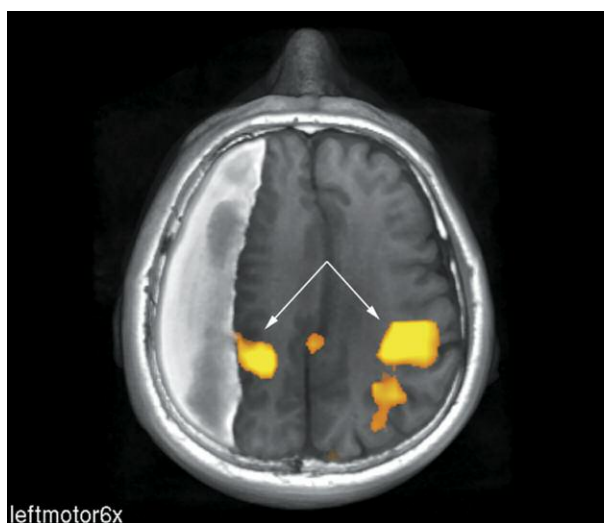


Рис. 3. Клинически асимптомная опухоль прозрачной перегородки: вверху – слева младенец 6 мес, справа – нейросонограмма, внизу – динамика МРТ.

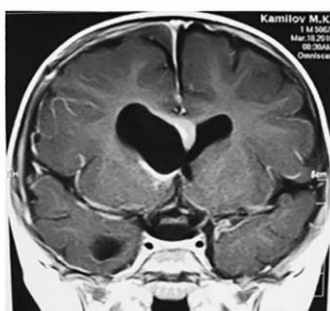
Fig. 3. Clinically asymptomatic tumor of the septum pellucidum: above – 6-month-old infant on the left, neurosonography on the right, below – MRI scans obtained over time.



Нейросонография



МРТ до операции



МРТ после операции

Приведем иллюстрацию. Младенец 6 мес. Никаких жалоб матери на поведение и состояние мальчика. Окружность головы и общее развитие соответствуют возрасту ребенка. При плановой нейросонографии обнаружена асимптомная опухоль прозрачной перегородки (рис. 3). Несмотря на клиническое благополучие, принято решение о радикальном хирургическом вме-

Рис. 4. МРТ в сагитальной проекции. Видна височная арахноидальная киста.

Fig. 4. Saittal MRI scan. Temporal arachnoid cyst is visible.



шательстве (так как неминуема угроза скорой блокады монроевых отверстий с развитием окклюзионно-гипертензионного синдрома, что сделает необходимой срочную оперативную помощь). Опухоль была удалена радикально (см. рис. 3). Послеоперационный период – без осложнений. Катмнез в течение 5 лет показал нормальное психическое и физическое развитие мальчика.

А вот пример с противоположным решением. У 27-летнего претендента во время подготовки к матчу на звание чемпиона мира по шахматам заболела голова. Сделали МРТ и обнаружили значительную ликворную кисту в левой височной области (рис. 4). Предложили оперативное вмешательство. Тренерский совет решил осуществить его в Институте нейрохирургии. Консультируя пациента, я обнаружил явные признаки врожденной патологии, а головные боли мигренозного типа нередко и раньше посещали шахматиста. Необходимость хирургической помощи представилась более чем сомнительной, не говоря о том, что операция могла нарушить весь ход подготовки к матчу в Нью-Йорке. Со мной все согласились. Пациент с кистой стал чемпионом мира по шахматам.

Так же, как диагностику, технологии круто изменили и оперативные вмешательства. Произошел глобальный переход от макронеурхирургии к микрохирургии. Во многих разделах хирургии центральной нервной системы (ЦНС) стали доминировать минимально инвазивные вмешательства – эндоскопические, эндоваскулярные, стереотаксические. При этом операции стали несравненно менее травматичными и более результативными.

Операционные микроскопы и микрохирургическая техника, ультразвуковой аспиратор, системы наведения (ультразвукового, оптического, электромагнитного, метаболического), интраоперационный мониторинг, электрофизиологическое картирование обеспечили прицельность и деликатность воздействия на ткани и сосуды мозга.

Деструктивные воздействия в функциональной нейрохирургии уступили место стимуляционным и моделирующим. Стало возможным хирургическое лечение поражений ранее недоступных областей мозга – опухоли, аневризмы, артериовенозные мальформации, гематомы ствола мозга, третьего желудочка, эпифиза, зрительного бугра, ската и др. [6].

Благодаря технологиям расширилась сфера нехирургического лечения очаговых поражений ЦНС: гамма-нож, кибер-нож при первичных и вторичных опухолях, артериовенозных мальформациях; лучевая терапия – при герминомах шишковидной железы; таргетная химиотерапия – при лимфомах; парлодел – при пролактиомах гипофиза; моноклональная иммунотерапия – при метастазах меланомы и др. На основе компьютерного моделирования, лазерных и аддитивных технологий принципиально другой стала реконструктивная и косметическая нейрохирургия (врожденные пороки развития черепа и позвоночника, головного и спинного мозга, приобретенные дефекты костей черепа и позвоночника и др.).

Получило развитие электронное и иное техногенное протезирование утраченных функций – зрения, слуха, движений и др.

Высокие технологии вносят решающий вклад в углубление знаний по структуре и функциям нервной системы, патогенезу и саногенезу ее болезней, по иммуногистохимии и молекулярно-генетической патологии го-

ловного и спинного мозга. Это открывает новые пути предупреждения и лечения заболеваний и травм ЦНС с нарастающим использованием возможностей искусственного интеллекта, автоматизации и роботизации исследований и действий.

Современные методы неинвазивной нейровизуализации не только подняли диагностику на небывалый уровень, но и резко повысили ответственность клинического мышления. Раньше его выводы проверялись наблюдением в динамике, операцией или секцией, т.е. контроль отставал от возможностей коррекции диагноза. Теперь клиницист получил немедленную обратную связь.

В клинической медицине долго преобладали феноменологические описания явлений и симптомов, которые можно было обнаруживать и изучать преимущественно за счет наблюдательности исследователя.

В XX в. и особенно в XXI в. доминируют описания сути явлений, что обусловлено использованием высоких технологий. Дальнейшие доказательства научных идей и развитие наших знаний исключительно связано с применением специальных технологий.

Какие опасности могут нести технологии?

Технологии – крупнейшее благо – обусловили, однако, и появление новых опасностей в нейрохирургии.

Рассмотрим эти угрозы. Переживаемый нейрохирургией технологический бум приводит к кризису клинического мышления. Загипнотизированный картинками нейрохирург слишком часто отдает им приоритет в диагностике. Клиническое мышление при этом начинает атрофироваться, и нейрохирург теряет свою врачебную состоятельность. Утрачиваются навыки сбора анамнеза и неврологического обследования больного – наступает так называемая гипоскиллиа. Клиническое мышление, по существу, превращается в картиночное мышление.

Между тем клинический диагноз – всегда творчество. Любой инструментальный метод исследования запрограммирован на получение очень нужной, но лишь заданной информации. Клиническое мышление, основанное на всеохватном системном подходе, позволяет адекватно использовать все данные о больном, что придает нейровизуализационной картине ее истинное предназначение для тактики лечения [7].

Приведем пример. У 16-летнего юноши при прохождении в военкомате призывной комиссии обнаружили смещение срединного эха влево на 11 мм. Очень тревожный сигнал нейрохирургической опасности. Как правило, это показатель необходимости оперативного вмешательства. Для выяснения причины патологии и операции пациента перевели в Институт нейрохирургии.

Юноша не предъявлял жалоб. Кроме значительного увеличения окружности головы, никакой неврологической симптоматики не было обнаружено. Чувствовались одаренность и огромное трудолюбие призывника.

На компьютерных томограммах, вместе с тем, предстала картина, поразившая даже опытных специалистов. Открытая водянка мозга была выражена в пре-

дельной степени: правое полушарие практически отсутствовало, его территорию занимала цереброспинальная жидкость. Много ликвора находилось и в левом полушарии.

На таком гидроцефальном фоне все срединные структуры мозга были грубо смещены влево. По картинке, на первый взгляд, казалось, что надо срочно отводить избыточную жидкость из мозга, т.е. делать шунтирующую операцию. Но, сопоставив данные компьютерной томографии с клиникой, мы пришли к противоположному выводу. Гидроцефалия у мальчика с первых дней рождения. Организм и, прежде всего, головной мозг устойчиво компенсировали болезненные изменения, продемонстрировав удивительные пластические возможности нервной системы. Будучи формально правы, если поставим шунт, резко нарушим сложившееся ликвородинамическое равновесие и можем спровоцировать каскад осложнений, вырвав тем самым юношу из полноценной жизни. Наблюдать, конечно, надо, но от операции следует воздержаться. Прошло свыше 30 лет. Пациент блестяще окончил университет, успешно работает. Женится. Наш прогноз оправдался.

Подобные наблюдения далеко не единичны!

Может быть, наибольший урон технологии наносят обществу врача с больным. Нейрохирург видит, например, опухоль мозга, ее расположение, размеры, особенности кровоснабжения и т.д. Ему ясно, как наилучшим образом осуществить хирургическое вмешательство. И кажется, что общение с больным для осуществления операции вряд ли необходимо. Не задумываясь о деонтологии, врач не тратит время на столь ожидаемую больным беседу, проходит мимо личности пациента и его души. Но больной человек не сводим к своей болезни, как бы она ни была значима или даже фатальна для него.

Возникает опасный синдром разобщения врача и пациента. Так технологии угрожают медицинской этике и гуманизации [8].

Литература / References

- Likhterman L, Long D, Lichterman B. *Clinical philosophy of Neurosurgery*. Athena, Modena, Italy, 2018.
- Pronin I, Kornienko V. *CT and MRT of Skull Base Lesions*. Springer International Publishing AG, 2018.
- Захарова Н.Е., Корниченко В.Н., Потопов А.А., Пронин И.Н. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга. М., 2013. [Zakharova N.E., Kornienko V.N., Potapov A.A., Pronin I.N. *Nejrovizualizaciya strukturnyh i gemodinamicheskikh narushenij pri travme mozga*. Moscow, 2013 (in Russian).]
- Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. *Neuroimaging of traumatic brain injury*. Heidelberg: Springer, 2014.
- Steiger HJ. *Preventive neurosurgery: population-wide check-up examination and correction of asymptomatic pathologies of the nervous system*. *Acta Neurochir* 2006; 148: 1075–83.
- Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Ред. А.Н. Коновалов. Т. 1–3. М., 2012. [Sovremennye tekhnologii i klinicheskie issledovaniya v nejrohirurgii. Ed. A.N. Konovalov. T. 1–3. Moscow, 2012 (in Russian).]
- Лихтерман Л.Б. Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии. *Нейрохирургия*. 2012; 1: 9–17. [Lihterman L.B. *Vysokie tekhnologii i klinicheskoe myshlenie v nejrohirurgii i neurologii*. *Nejrohirurgiya*. 2012; 1: 9–17 (in Russian).]
- Лихтерман Л.Б. Этика и противоречия современной нейрохирургии. В кн. *Неврология черепно-мозговой травмы*. М., 2009. С. 364–76. [Lihterman L.B. *Etika i protivorechiya sovremennoj nejrohirurgii*. In: *Neurologiya cherepno-mozgovoј travmy*. Moscow, 2009. P. 364–76 (in Russian).]
- Нейрохирургия. Национальное руководство. Т. 1. Диагностика и принципы лечения. М., 2022. [Nejrohirurgiya. *Nacional'noe rukovodstvo*. T. 1. *Diagnostika i principy lecheniya*. Moscow, 2022 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816
Leonid B. Likhterman – d. Sci. (med.), Prof., Burdenko national medical research center for neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022

Крупный специалист по нейровизуализационным технологиям академик РАН И.Н. Пронин рассказал мне свежий пример этого негативного явления. Он спросил поступивших к нему ординаторов, почему они избрали своей специальностью лучевую диагностику. Ответ изумил Игоря Николаевича: «Потому что эта специальность позволяет не говорить с пациентами».

Заключение

Современные технологии коренным образом изменили нейрохирургию, как и всю медицину. Они сделали диагностику дистантной и исчерпывающей, а также способны выявлять бессимптомную патологию мозга. Технологии преобразовали нейрохирургию, позволив доминировать минимально инвазивным вмешательствам, и принципиально улучшили результаты операций. Они обеспечили распространение высокоточных радиологических методик, преодолевающих ограничения оперативных вмешательств [9].

Но это великое благо сопровождается опасностями иного рода: атрофия клинического мышления, гипоскиллиция с утратой навыков клинического обследования, разобщение врача с больным.

Пора понять, что для предупреждения и преодоления указанных негативных явлений необходимо, наряду с широким внедрением технологий, развивать гуманистическое, философское и этическое слагаемые в деятельности нейрохирурга.

Технологическая диагностика в отрыве от клиники нередко чревата ненужными и опасными действиями.

Клиническая диагностика в отрыве от технологий часто оказывается далекой от точного распознавания патологии.

Вместе же они обеспечивают оптимальные решения по тактике ведения пациента – оперативной, лучевой, лекарственной, наблюдательной, а также последовательности их применения или комбинации.

Экстрамаммарная болезнь Педжета у ВИЧ-инфицированной пациентки (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Грекова¹, М.М. Кохан¹, И.А. Куклин¹, Н.П. Торопова¹, В.А. Игликов²

¹ ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер №3», Челябинск, Российская Федерация
kjn@mail.ru

Аннотация

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) – редко встречающийся вариант аденокарциномы, наиболее частой локализацией которого является область вульвы. Клинические проявления носят неспецифический характер и первично могут быть диагностированы как проявления других дерматозов, что затрудняет раннюю диагностику. Наиболее эффективным диагностическим инструментом является патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. Мы представляем клиническое наблюдение ЭМБП у ВИЧ-инфицированной пациентки 42 лет.

Ключевые слова: болезнь Педжета, вульва, патоморфологическое исследование, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Грекова Ю.Н., Кохан М.М., Куклин И.А., Торопова Н.П. Экстрамаммарная болезнь Педжета у ВИЧ-инфицированной пациентки (клиническое наблюдение). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 48–51. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00176

Extramammary Paget's disease in an HIV-infected patient (clinical observation)

Yulia N. Grekova, Muza M. Kokhan, Igor A. Kuklin, Nina P. Toropova

Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation
kjn@mail.ru

Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare variant of adenocarcinoma, the most common localization of which is a vulva. Clinical manifestations are nonspecific and can be initially diagnosed as manifestations of other dermatoses, which makes early diagnosis difficult. The most effective diagnostic method is a pathomorphological and immunohistochemical examination of the skin biopsy. We present a clinical case of EMPD in a 42-year-old HIV-infected female patient.

Key words: Paget's disease, vulva, pathological examination, HIV infection.

For citation: Grekova Y.N., Kokhan M.M., Kuklin I.A., Toropova N.P. Extramammary Paget's disease in an HIV-infected patient (clinical observation). Clinical review for general practice. 2022; 6: 48–51. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00176

Введение

Болезнь Педжета (БП) впервые была описана Джеймсом Педжетом в 1874 г. как паранеопластическое поражение кожи соска и ареолы, характеризующееся экзематозными высыпаниями и возникающее за один-два года до рака молочной железы [1]. Экстрамаммарные проявления заболевания встречаются достаточно редко, составляя всего 6,5% всех больных БП [2, 3], и наблюдаются на участках с апокриновыми железами, такими как вульва, перианальная и пахово-лобковая области, подмышечные впадины, мошонка и половой член [4–6]. Поражение кожи медленно прогрессирует, редко сопровождается субъективными ощущениями и характеризуется наличием очагов гиперемии с мокнутием и очаговым гиперкератозом, что часто расценивается как проявления экземы или нейродермита.

Мы представляем клиническое наблюдение экстрамаммарной болезни Педжета (ЭМБП) с нетипичными проявлениями у достаточной молодой ВИЧ-инфицированной пациентки.

Клинический случай

Пациентка З., 42 лет, обратилась в ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» с жалобами на болезненные пятнистые высыпания на коже промежности, живота, ягодиц и бедер, шелушение, спонтанно возникающий интенсивный зуд. Женщина считает себя больной в течение 3 лет, когда появились высыпания на коже ягодиц и бедер. При обращении в различные медицинские учреждения последовательно были поставлены диагнозы: эритразма, аллергический контактный дерматит, кандидоз гладкой кожи. На фоне проводимого системного лечения антигистаминными (цетиризин, левоцетиризин) и противогрибковыми (флуконазол) препаратами, глюкокортикостероидными гормонами (дипроспан), энтеросорбентами (лактофильтрум) и использования топических форм клотримазола 1%, бетаметазона 0,1%, клобетазола 0,05%, такролимуса 0,1% отмечает незначительное кратковременное улучшение. Высыпания распространялись на кожу вульвы и перианальной области.

Анамнез жизни: перенесла детские инфекции (ветряная оспа, краснуха), опоясывающий герпес, желчнокаменную болезнь (проведена холецистэктомия в 2012 г.), панкреанекроз (2012 г.), резекцию кисты левого яичника (2018 г.). С 2017 г. состоит на учете в областном Центре профилактики и борьбы со СПИД с диагнозом ВИЧ-инфекция. Диагноз установлен с помощью иммуноферментного анализа и подтвержден Western blot. Получает антиретровирусную терапию (комбинация лопинавира 200 мг и ритонавира 50 мг). Акушерско-гинекологический анамнез: одна беременность, закончилась физиологическими родами в 2003 г. Аллергоанамнез: непереносимость амоксициллина. Наследственность по кожной и онкологической патологии не отягощена. Привычные интоксикации – курение до 10 сигарет в день в течение 20 лет.

Отклонений в общем и биохимическом анализах крови при клинико-лабораторном исследовании не выявлено. Антитела к *Treponema pallidum*, вирусам гепатита В и С в сыворотке крови – не определяются. Возбудители инфекций, передаваемых половым путем, не выявлены.

Status localis: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, паховые лимфоузлы с обеих сторон до 5 мм, эластичные, безболезненные, не спаяны между собой и с кожей. Видимые слизистые влажные, физиологической окраски. Непораженные участки кожи физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Дермографизм красный, не стойкий. Волосы и ногтевые пластины не изменены. Кожный процесс носит распространенный характер, локализуется на коже промежности, паховых складок, лобка, перианальной области и представлен пятнистыми высыпаниями ярко-красного цвета, с гладкой поверхностью, округлой формы с четкими границами и тенденцией к слиянию в очаги неправильной формы размером 8–10 см (рис. 1). В перианальной области определяется очаг 1,5 см с веррукозными разрастаниями розового цвета с белым налетом на поверхности (рис. 2). При дерматоскопии признаков дисплазии нет, определяются расширенные поверхностные сосуды. Псориазическая триада не получена. Подкожная жировая клетчатка развита нормально.

Выделений из половой щели нет. Бартолиниевы железы и их протоки не определяются. Уретра мягкая, безболезненная. Шейка матки цилиндрической формы, розового цвета, зев щелевидный, выделения из цервикального канала слизистые. Слизистая оболочка влагалища не изменена. В заднем своде – скудное прозрачное отделяемое. Матка и придатки не увеличены, безболезненные при пальпации.

Проведено патоморфологическое исследование биоптата кожи области промежности (слева): эпидермис гиперплазирован, с участком эрозирования, с выраженным гиперкератозом, паракератозом, гипергранулезом, участками дискератоза, акантозом с переменными акантогическими выростами. Определяются крупные округлые интраэпидермальные клетки со

Рис. 1. Пятнистые высыпания на коже ягодиц, промежности и лобка.

Fig. 1. Macular rashes on the skin of the buttocks, perineum, and pubis.



Рис. 2. Веррукозные разрастания в перианальной области.

Fig. 2. Verrucous growths in the perianal area.



светлой цитоплазмой и крупным ядром (клетки Педжета). Послойная дифференцировка клеток нарушена, встречаются митозы. Дермо-эпидермальная граница четкая. Признаков дермальной инвазии не обнаружено. Воспалительная реакция не выражена.

Заключение. Внутриэпидермальная плоскоклеточная карцинома *in situ* (болезнь Педжета).

Пациентка была направлена в онкологический диспансер по месту жительства для лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения.

Обсуждение

Несмотря на то что точная распространенность ЭМБП неизвестна, большинство авторов пришли к мнению, что чаще всего она выявляется у женщин в постменопаузе (средний возраст 72,1±4,3 года) [3, 4, 7–11] и рассматривается как первичная при отсутствии других злокачественных новообразований, тогда как вторичная ЭМБП определяется при выявлении у пациента злокачественных новообразований других локализаций [4, 7, 9]. Наиболее распространенными локализациями у женщин являются большие и малые половые губы [10]. Чаще пациенты жалуются на зуд, болезненность и жжение в области поражения. Клинически определяются отек, гиперемия, гиперкератоз, а также эрозивно-язвенные поражения, трещины [2, 3, 6, 7, 10].

Однако в ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно с нетипичными клиническими проявлениями и ошибочно диагностироваться как другие дерматозы, такие как аллергический контактный дерматит, склероатрофический лишай, микотическая инфекция, вульвовагинит или интертригинозный псориаз [10, 12], что приводит к несвоевременной диагностике, иногда в течение нескольких лет после появления первых симптомов [4, 9–11].

Дифференциальный диагноз проводят с псориазом, дерматофитией, остроконечными кондиломами, кандидозом, гистиоцитозом, болезнью Боуэна, атрофическими язвами, интраэпителиальными поражениями,

базальноклеточной карциномой, плоскоклеточным раком и меланомой [4, 12]. Окончательный диагноз устанавливается при патоморфологическом исследовании.

Для исключения вторичного характера опухоли и наличия других злокачественных новообразований необходимо полноценное тщательное обследование таких пациентов: исследование лимфатических узлов, маммография, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и почек, исследование мазка по Папаниколау у женщин, анализ крови на простатспецифический антиген у мужчин, колоно- и цистоскопия, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза, определение сывороточных опухолевых маркеров (РЭА, СА 19-9, СА 15-3) [2, 9, 11, 12].

Заключение

ЭМБП вульвы – редкое заболевание с атипичными проявлениями, затрудняющими своевременную диагностику, чаще встречающееся у женщин постменопаузального возраста. «Золотым стандартом» диагностики является биопсия кожи из очага поражения с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином и патоморфологическим исследованием.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для специалистов дерматовенерологов, урологов и гинекологов, а также врачей общей практики. Нетипичные проявления у ВИЧ-инфицированной пациентки довольно молодого возраста затруднили раннюю диагностику и назначение своевременной адекватной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1874; 10: 87–9.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 581–90.
3. Nasioudis D, Bhadra M, Ko E. Extramammary Paget disease of the vulva: Management and prognosis. *Gynecol Oncol* 2019; 157: 46–150.
4. Marcoval J, Penín RM, Vidal A, Bermejo J. Extramammary Paget Disease. *Enfermedad de Paget extramamaria. Actas Dermo-Sifiligráficas* 2020; 111: 306–12.
5. Shabihkhani M, Patil P, Amador BM et al. Extramammary Paget Disease of the Scrotum: A Contemporary Clinicopathologic Analysis of 20 Cases in the United States. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019; 28: 524–31.
6. Phyo AK, Mun KS, Kwan KC et al. Genitourinary extramammary Paget's disease: Review and outcome in a multidisciplinary setting. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13: 2369–76.
7. Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS et al. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 225–31.
8. Fernandez-Flores A, Eraña I, Cuevas J. Extramammary-Type Paget Disease of the Breast. *Am J Dermatopathol* 2018; 40: 711–20.
9. Schmitt AR, Long BJ, Weaver AL et al. Evidence-Based Screening Recommendations for Occult Cancers in the Setting of Newly Diagnosed Extramammary Paget Disease. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 877–83.
10. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT et al. Paget disease of the vulva: A study of 56 cases. *Eur J Obstet. Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 86–91.
11. Hatta N, Yamada M, Hirano T et al. Extramammary Paget's disease: Treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol* 2007; 158: 313–31.
12. Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget Disease: A Review of the Literature. Part I: History, Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Histopathology, and Diagnostic Work-up. *Dermatol Surg* 2020; 46: 151–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Грекова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела сифилидологии и инфекций, передаваемых половым путем, ГБУ СО «УрНИИДВиИ». E-mail: kjn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7345-3068

Yulia N. Grekova – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. E-mail: kjn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7345-3068

Кохан Муза Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. науч. клин. отделом дерматологии, ГБУ СО «УрНИИДВиИ», Заслуженный врач России. E-mail: mkokhan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6353-6644

Muza M. Kokhan – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. E-mail: mkokhan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6353-6644

Куклин Игорь Александрович – д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр. научного клин. отдела дерматологии, ГБУ СО «УрНИИДВиИ». E-mail: kuklin71@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2340-1945

Igor A. Kuklin – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. E-mail: kuklin71@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2340-1945

Торопова Нина Петровна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научно-образовательного отдела, ГБУ СО «УрНИИДВиИ»

Nina P. Toropova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Игликов Валерий Адигамович – д-р мед. наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер №3», г. Челябинск. E-mail: iglikov50@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5255-7837

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022

Витаминно-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций

Д.И. Трухан¹, Н.М. Турутина²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² Поликлиника №2 БУЗОО «ГКБ №1 им. А.Н. Кабанова», Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В представленном обзоре рассмотрены возможности применения нутрицевтиков в комплексном лечении сезонных острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, в том числе при новой коронавирусной инфекции. Приводятся данные о возможностях микроэлементов (селена и цинка) и витамина С в качестве адъювантной терапии в комплексном лечении пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Респираторные вирусы особенно досаждают малышам, и в педиатрической практике выделена особая группа – «часто болеющие дети». Однако и часто болеющие взрослые – не такое уж редкое явление в практике терапевта и врача общей практики. Приведенные в обзоре данные позволяют рекомендовать определение у данной категории пациентов уровней селена, цинка и витамина С, и при сниженном уровне этих компонентов целесообразно рассмотреть вопрос о назначении витаминно-минеральных комплексов с целью ликвидации дефицита основных микронутриентов.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лечение, нутрицевтики, селен, цинк, витамин С.

Для цитирования: Трухан Д.И., Турутина Н.М. Витаминно-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 52–60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177

Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections

Dmitry I. Trukhan¹, Natalya M. Turutina²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Polyclinic №2 "Kabanov City Clinical Hospital №1", Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The present review considers the possibilities of using nutraceuticals in the complex treatment of seasonal acute respiratory viral infections and influenza, including with a new coronavirus infection. Data are presented on the possibilities of microelements (selenium and zinc) and vitamin C as adjuvant therapy in the complex treatment of patients with acute respiratory viral infections, including those with a new coronavirus infection COVID-19. Respiratory viruses are especially annoying to babies and in pediatric practice a special group has been identified – "frequently ill children". However, often ill adults are not such a rare occurrence in the practice of a therapist and general practitioner. The data presented in the review allow us to recommend determining the levels of selenium, zinc and vitamin C in this category of patients, and with a reduced level of these components, it is advisable to consider prescribing vitamin-mineral complexes in order to eliminate the deficiency of the main micronutrients.

Key words: acute respiratory viral infections, gripe, novel coronavirus infection (COVID-19), treatment, nutraceuticals, selenium, zinc, vitamin C.

For citation: Trukhan D.I., Turutina N.M. Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections. Clinical review for general practice. 2022; 6: 52–60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177

Острые респираторные заболевания или, точнее, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к массовым заболеваниям, которыми, в соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, до пандемии новой коронавирусной инфекции ежегодно болел каждый 3-й житель планеты. ОРВИ являются плохо контролируруемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [1]. На сегодняшний день известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители четырех семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорновирусы и коронавирусы) и двух семейств ДНК-содержащих ви-

русов (аденовирусы и герпесвирусы) [2, 3]. В последние десятилетия был обнаружен ряд новых вирусных возбудителей респираторных инфекций, в том числе бокавирус, относящийся к семейству ДНК-содержащих парвовирусов, и метапневмовирус, который совместно с респираторно-синцитиальным вирусом составил отдельное семейство пневмовирусов, выделенное из другого семейства РНК-содержащих вирусов – парамиксовирусов [4, 5].

Значимое место в структуре респираторных заболеваний стали занимать коронавирусы: SARS-CoV – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 г.); MERS-CoV – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (вспышка которого

произошла в 2015 г.) [2]; SARS-CoV-2 (вспышка впервые была зафиксирована в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г.) – вызвавший пандемию пневмонии нового типа COVID-19 и к весне 2020 г. ставший всемирной проблемой [6, 7].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, явилась серьезным вызовом системам здравоохранения всех стран мира [6, 7] и стала к настоящему моменту наиболее изучаемой респираторной вирусной инфекцией. Нами в базе данных MEDLINE (от 06.12.2022) получен следующий результат на запрос «COVID-19» – 319 105 источников (и это всего за 3 года), а на другие запросы результаты существенно меньше – «influenza» – 151 962 и «grippe» – 73 169 источников (за несколько десятилетий). COVID-19 стала наиболее распространенной (650 432 690* случаев заражения) и неблагоприятной по своим исходам (6 664 218* смертей) ОРВИ.

В текущий момент здравоохранение в целом и непосредственно медицинские работники образно находятся на месте персонажа картины В. Васнецова «Витязь на распутье», только надпись на камне не содержит позитивных вариантов выбора. Налево пойдешь – новый штамм коронавируса найдешь, направо пойдешь – с постковидным синдромом столкнешься, а прямо пойдешь – с сезонными ОРВИ и гриппом, «отдыхавшими» в пандемию, встретишься. А в реальной практике в современных условиях мы столкнемся со всеми тремя проблемами.

Безусловно, в рамках более 319 тыс. сообщений только в базе данных MEDLINE, связанных с COVID-19, авторами рассмотрены различные аспекты новой коронавирусной инфекции и получены новые данные, которые в дальнейшем мы можем использовать и при других ОРВИ. Одним из перспективных направлений, которое в пандемию переживает «вторую молодость», является применение витаминно-минеральных комплексов (нутрицевтиков) в профилактике, лечении и в реабилитационном периоде. В наших предыдущих обзорах мы рассматривали публикации по применению нутрицевтиков для неспецифической профилактики [8–10] и в реабилитационном периоде в рамках постковидного синдрома [11–13]. В представленном обзоре рассмотрены возможности применения нутрицевтиков в комплексном лечении сезонных ОРВИ и гриппа, в том числе при новой коронавирусной инфекции.

В обзоре международной исследовательской группы отмечается, что большое число имеющихся теоретических и клинических данных наглядно демонстрирует, что витамины и микроэлементы играют важную и взаимодополняющую роль в поддержании иммунной системы. Неадекватное потребление и статус основных питательных веществ широко распространены, что приводит к снижению устойчивости к инфекциям и, как следствие, к увеличению бремени болезней. Авторы рекомендуют организаторам здравоохранения вклю-

чить стратегии питания в свои рекомендации для улучшения общественного здоровья [14].

Скомпрометированная иммунная система является известным фактором риска для всех вирусных инфекций и гриппа. Функциональные продукты оптимизируют способность иммунной системы предотвращать и контролировать патогенные вирусные инфекции [15–17]. Итальянские ученые отмечают, что иммунопитание (immunonutrition) может играть ключевую роль в улучшении иммунного ответа на вирусные инфекции [18]. Турецкие авторы в своем обзоре отмечают, что диетические вмешательства имеют целый ряд преимуществ при лечении вирусных инфекций [19]. Нутрицевтики могут проявлять противовирусную способность, либо напрямую вступая в защитный механизм, вмешиваясь в вирусы-мишени, либо косвенно, активируя клетки, связанные с адаптивной иммунной системой.

Ключевые диетические компоненты, прежде всего витамины (С, D, E), цинк (Zn), селен (Se) и омега-3 жирные кислоты, обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при ОРВИ и других инфекционных заболеваниях [20–22]. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и рассматривает 6 витаминов (А, С, D, В₆, В₉, В₁₂) и 4 микроэлемента – цинк (Zn), селен (Se), железо (Fe) и медь (Cu) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и указывает на позитивную роль этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19 [23, 24].

В нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что недостаточность Se и Zn изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к ОРВИ и другим вирусным инфекциям [25]. В обзоре ученых из Пакистана отмечается, что витамины С и D, Se, Zn и некоторые другие пищевые и диетические добавки подавляют выработку воспалительных цитокинов при вирусной инфекции и предотвращают развитие ряда нежелательных симптомов [26]. Известно, что цитокины и оксиданты могут повреждать здоровые ткани. Избыточное или неадекватное производство этих веществ связано с повышенной смертностью и заболеваемостью после инфекций и травм, а также при воспалительных заболеваниях. Оксиданты усиливают выработку интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α в ответ на воспалительные стимулы путем активации факторов транскрипции, таких как Nrf-2 и NF-κB. Сложная антиоксидантная защита прямо и косвенно защищает хозяина от повреждающего влияния цитокинов и оксидантов. Непрямая защита обеспечивается антиоксидантами, которые снижают активацию факторов транскрипции, тем самым предотвращая активацию продукции цитокинов оксидантами [27, 28]. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также способны модифицировать вирусный геном [29].

*URL: <https://gogov.ru/covid-19/world>. Дата обращения: 05.12.2022.

Рассмотрим в рамках обзора основные антиоксиданты – витамин С и микроэлементы (Se, Zn). В анализе диетических рекомендаций [30] специалистов в области здравоохранения и диетологов отмечено, что добавление Se, Zn, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с ОРВИ или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ.

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа. Обладает антиоксидантными свойствами. В метаанализе ученых из Бостона (США) показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (относительный риск 0,96; 95% ДИ от 0,93 до 0,99; $p=0,01$) и сокращают продолжительность симптомов (разница в процентах: -9% (95% доверительный интервал – ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$) [31].

Витамин С уменьшает выраженность обострения инфекций дыхательных путей, восстанавливая дисфункциональный эпителиальный барьер легких [32].

Финские ученые провели анализ более 60 исследований, изучавших влияние витамина С на простуду [33]. Авторы отметили, что в трех испытаниях с участием лиц, подвергавшихся тяжелому острому физическому стрессу, заболеваемость простудой снизилась в среднем на 50%, а в четырех испытаниях с участием британских мужчин заболеваемость простудой снизилась в среднем на 30% в группах, принимавших витамин С. В трех контролируемых исследованиях было зафиксировано снижение заболеваемости пневмонией не менее чем на 80% в группе, принимавшей витамин С.

Регулярный прием витамина С (> или = 1 г/день) довольно последовательно сокращал продолжительность простудных заболеваний. В двух исследованиях число пропусков занятий и работы сократилось на 14–21% за эпизод, что, по мнению авторов [33], может иметь практическое значение. В рандомизированном исследовании был отмечен значительный терапевтический эффект витамина С у пожилых пациентов, госпитализированных с пневмонией или бронхитом [33].

В другом обзоре этой группы ученых [34] проанализированы результаты трех плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось влияние добавок витамина С на заболеваемость простудой у субъектов, подвергающихся острому физическому стрессу. В одном исследовании испытуемыми были школьники в лыжном лагере, в другом – военнослужащие, а в третьем – участники забега на 90 км. В каждом из трех исследований обнаружено значительное снижение заболеваемости простудой в группе, получавшей витамин С (0,6–1,0 г/день). Соотношение суммарной частоты (относительный риск) простудных инфекций в исследованиях составляло 0,50 (95% ДИ 0,35–0,69) в пользу групп, принимавших витамин С.

Исследователи из США [35] отметили, что интенсивные физические нагрузки у профессиональных спортсменов увеличивают риск инфекций верхних дыхатель-

ных путей, но продолжительность симптомов простуды уменьшает применение таблеток с витамином С и цинком. Британские ученые [36] предполагают, что высокое потребление витамина С защищает не только от респираторных инфекций, но и от сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы продемонстрировали, что увеличение пищевого витамина С на 60 мг в день (около одного апельсина) у пациентов в возрасте 65–74 лет было связано со снижением концентрации фибриногена на 0,15 г/л, что эквивалентно (согласно проспективным исследованиям) снижению примерно на 10% риска ишемической болезни сердца.

Пациенты с гиповитаминозом С, ОРВИ и такими тяжелыми респираторными инфекциями, как COVID-19, могут получить пользу от приема витамина С из-за его хорошего профиля безопасности, простоты использования [37]. В обзоре ученых из Южной Кореи [38] указывается, что введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин С также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток. Кроме того, прием витамина С позволяет нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах [39].

Витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтическим вариантом при лечении не только ОРВИ, но и COVID-19, что обосновывает целесообразность его добавления в протоколы ведения пациентов с COVID-19 [37, 40, 41].

Исследователи из Новой Зеландии и США в систематическом обзоре [42] указывают на многоуровневую поддержку иммунитета при использовании витамина С, которая заключается в профилактике развития респираторной инфекции; ослаблении симптомов и тяжести инфекции; дополнительной терапии при тяжелых заболеваниях; ослаблении продолжающихся осложнений (в частности, длительный COVID); а также поддержке иммунизации.

Внутривенное введение витамина С может улучшить параметры оксигенации, уменьшить маркеры воспаления, сократить количество дней пребывания в больнице и снизить смертность, особенно у более тяжелобольных пациентов [43].

Исследователи из США отметили, что при внутривенном введении витамина С у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается снижение уровня летальности, потребности в искусственной вентиляции легких, значительное снижение маркеров воспаления, включая D-димер и ферритин [44]. Внутрибольничная смертность с добавлением витамина С и без него составила 24,1% против 33,9% (отношение шансов – ОШ 0,59; 95% ДИ 0,37–0,95; $p=0,03$) соответственно [45]. Поддерживающий внутривенный прием витамина С при остром COVID-19 может снизить не только риск тяжелого течения инфекции, но и развития длительного COVID-19 [46].

Ученые из Ирана и США уточняют, что высокие дозы пероральных добавок витамина С также могут улучшить скорость выздоровления в менее тяжелых случаях COVID-19 [43]. Добавки с витамином С и цинком могут быть полезны и для смягчения клинических симптомов COVID-19 [47].

Цинк. Известно, что Zn играет центральную роль в иммунной системе, а пациенты с дефицитом цинка имеют повышенную восприимчивость к различным патогенам. Иммунологические механизмы, с помощью которых цинк модулирует повышенную восприимчивость к инфекциям, изучались в течение нескольких десятилетий. К настоящему времени, установлено, что Zn влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Цинк имеет решающее значение для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры. Дефицит Zn также влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов (активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам). Аналогично нарушается развитие В-лимфоцитов и выработка антител, особенно иммуноглобулина класса G [48, 49].

Дефицит Zn негативно влияет на макрофаги – ключевые клетки многих иммунологических функций, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Влияние Zn на эти ключевые иммунологические медиаторы обусловлено бесчисленными ролями Zn в основных клеточных функциях, таких как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и активация клеток. Апоптоз также потенцируется дефицитом Zn. Важным моментом является действие Zn как антиоксиданта, а также его участие в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [50–52].

Zn обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых коморбидных пациентов [53]. В контексте вирусных инфекций известно, что цинк способен ингибировать РНК-полимеразу, необходимую для репликации РНК-вирусов, что указывает важную роль Zn в защите хозяина от РНК-вирусов [54], а дефицит Zn, напротив, предрасполагает пациентов к вирусным инфекциям [51]. Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит Zn предрасполагает пациентов к ряду вирусных инфекций, таких как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), из-за снижения противовирусного иммунитета [51].

Установлено, что добавки Zn существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ (на 47%). При приеме элементарного Zn в дозе 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [55].

Установлено, что Zn синергетически действует при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, что продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, было установлено, что Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гриппа и гепатита С, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2 [56, 57].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ [58]. Ион Zn и его конъюгаты выражено ингибируют ферментативную активность папаин-подобной протеазы 2 (PLP2) вируса SARS-CoV-1, которая необходима для патогенеза и вирулентности коронавируса [59].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет усиления выработки интерферона α и увеличения его противовирусной активности. Цинк обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов NF- κ B и модулируя функции регуляторных Т-клеток. Улучшение статуса Zn может также снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия Zn против *Streptococcus pneumoniae* [58].

Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелого течения ОРВИ, гриппа и COVID-19, включая пожилую возраст/старение, иммунную недостаточность, ожирение, сахарный диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита Zn [58, 60, 61]. Тяжелый ранее существовавший дефицит Zn может предрасполагать пациентов к тяжелому прогрессированию COVID-19 [62]. В одном из последних метаанализов [63] показано, что добавки Zn связаны с более низким уровнем смертности (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,43–0,77, $p < 0,001$) у пациентов с COVID-19. В рамках этого метаанализа добавки Zn рассматриваются как простой и экономически выгодный подход к снижению смертности у пациентов с COVID-19.

Способность Zn повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [64], и, соответственно, добавление Zn может быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекций

респираторного тракта, в том числе и COVID-19, среди пожилых людей, коморбидных пациентов и других групп риска [65, 66].

Бразильские ученые в систематическом обзоре подчеркивают необходимость контроля уровня Zn в организме, целесообразность раннего выявления его дефицита, а также поддержания его гомеостаза в организме для укрепления иммунной системы в периоды сезонных ОРВИ и гриппа, а также пандемии COVID-19 [67].

Селен. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения. Se является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья макроорганизма и особенно для сбалансированного иммунного ответа [68, 69].

Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [70]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток, а также важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, и для производства антител, зависимых от Т-клеток [38].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую реакцию и воспалительную реакцию. Таким образом, статус Se является важным фактором в определении ответа хозяина на вирусные инфекции [71]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) статус Se предлагается рассматривать как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [71].

Важную роль играет Se в снижении активных форм кислорода (АФК), продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [72]. Селенопротеиновые ферменты необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным чрезмерным образованием АФК. Участие Se в ингибировании активации NF-κB способствует уменьшению интенсивности воспаления. При вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный «взрыв» в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции [73,

74]. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины были идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как ВИЧ-1, вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [72]. Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [75].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита Se почти у половины пациентов с COVID-19 [38, 76, 77]. Немецкие исследователи [70] указывают на диагностическую и прогностическую информативность определения содержания Se и селенопротеина Р (SELENOP) при COVID-19. Так, статус Se был значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими (Se; $53,3 \pm 16,2$ против $40,8 \pm 8,1$ мкг/л, SELENOP; $3,3 \pm 1,3$ против $2,1 \pm 0,9$ мг/л). Низкая концентрация Se, селенопротеина Р подтверждает более интенсивное формирование свободных радикалов в организме [78].

Бразильские ученые [79] отмечают, что добавление Se имеет полезные доказательства при острых респираторных заболеваниях (снижение воспалительных цитокинов, снижение риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии), сокращении времени госпитализации и смертности при COVID-19, и должно рассматриваться как перспективный и жизнеспособный вариант в качестве адъювантной терапии ОРВИ и COVID-19. Международная группа ученых отметила, что применение Se ослабляет вызванный вирусом окислительный стресс, гиперергические воспалительные реакции и дисфункцию иммунной системы, что улучшает исход инфекции SARS-CoV-2 [80].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [81].

Китайские врачи провели интервенционное исследование [82], включавшее 75 детей младшего возраста в возрасте до одного года, госпитализированных с пневмонией или бронхиолитом, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), для оценки терапевтической эффективности добавки Se при острой респираторной инфекции нижних отделов тракта, вызванной РСВ. Селенит натрия вводили перорально в дозе 1 мг на 2-й день госпитализации. Результаты показали, что число дней, необходимых для облегчения симптомов и признаков, было меньше в группе с добавками Se, чем в контрольной группе. В заключение авторы отметили, что уровни селена и глутатионпероксидазы в плазме и лейкоцитах могут быть увеличены за счет добавки се-

лена, что может способствовать скорейшему выздоровлению от инфекции РСВ.

Комбинация Se и Zn оказывает наиболее выраженное положительное влияние на иммуномодуляцию при ОРВИ среди микроэлементов [83], в то же время их недостаточность повышает уязвимость к ОРВИ и другим вирусным инфекциям [84, 85].

В обзоре турецких ученых [86] отмечается, что при тяжелом течении COVID-19 уровни Zn и Se не только регулируют иммунный ответ макроорганизма, но и изменяют вирусный геном. При этом дефицит Zn ассоциируется с худшим прогнозом, а уровни Se были значительно выше у выживших пациентов с COVID-19. Как Zn, так и Se подавляют репликацию SARS-CoV-2. Авторы отмечают, что баланс между дефицитом и избытком этих металлов оказывает решающее влияние на прогноз инфекции SARS-CoV-2, поэтому мониторинг их уровней может способствовать улучшению исходов у пациентов, страдающих COVID-19.

Ученые из России, Норвегии и Швеции в рамках совместного исследования [87] провели онлайн-поиск статей, опубликованных в период с 2010 по 2020 г., о цинке, селене и связанных с ним вирусных инфекциях. Авторы отметили, что адекватное снабжение цинком и селеном необходимо для устойчивости к новой коронавирусной инфекции и другим вирусным инфекциям, адекватной иммунной функции и уменьшения воспаления. Авторы рекомендуют начать прием адаптированных пищевых добавок в зонах высокого риска и/или вскоре после подозрения на инфицирование SARS-CoV-2. Лица в группах высокого риска должны иметь высокий приоритет в отношении этой нутритивной адъювантной терапии, которую следует начинать до введения специфических и поддерживающих медицинских мер.

Выбор витаминно-минерального комплекса

Респираторные вирусы особенно досаждают малышам и в педиатрической практике выделена особая группа – «часто болеющие дети» [88]. Однако и часто болеющие взрослые – не такое уж редкое явление в практике терапевта и врача общей практики [89]. Приведенные в обзоре данные позволяют рекомендовать определение у данной категории пациентов уровней Zn,

Se и витамина С, и при сниженном уровне этих компонентов целесообразно рассмотреть вопрос о назначении витаминно-минеральных комплексов с целью ликвидации дефицита основных микронутриентов.

В качестве средства для неспецифической профилактики можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic), в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 50 мкг; Zn – 8 мг; β-каротин – 4,8 мг; витамина Е – 31,5 мг; витамина С – 180 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами, входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

В комплексном лечении сезонных ОРВИ и гриппа перспективно в качестве адъювантной терапии применение новой формы препарата Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s – Селцинк Ультра Флю®, которая характеризуется повышенным содержанием Zn и витамина С, появившейся на отечественном фармацевтическом рынке в декабре 2022 г. В состав таблетки Селцинк Ультра Флю® входят: Se – 50 мкг; Zn – 20 мг; витамин С – 225 мг.

Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль нутрицевтиков в комплексном лечении ОРВИ, в том числе и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Витаминно-минеральные комплексы востребованы также в качестве средств неспецифической профилактики и на этапе реабилитации после перенесенной вирусной инфекции, в том числе при развитии постковидного синдрома. Наличие в арсенале практического врача двух форм витаминно-минерального комплекса Селцинк® на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи позволит повысить эффективность лечения, а также профилактики и реабилитации пациентов с ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> [Lytkina I.N., Malyshev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostryh respiratornykh virusnykh infekcij sredi epidemiologicheski znachimyh grupp naseleniya. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб.: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166> [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Differencial'nyj diagnost osnovnykh pul'monologicheskikh simptomov i sindromov.* Saint Petersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166> (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речапова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив.* 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Truhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. *Ostrye respiratornye virusnye infekcii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya v praktike terapevta.* *Terapevticheskij arhiv.* 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
4. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1 [Klinicheskie rekomendacii. *Ostrye respiratornye virusnye infekcii (ORVI) u vzroslykh.* Moscow, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1 (in Russian).]
5. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2

- [Klinicheskie rekomendacii. Ostraya respiratornaya virusnaya infekciya (ORVI). Moscow, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2 (in Russian).]
6. Гриневич В.В., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
 7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022) утв. Минздравом России. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii COVID-19. Versiya 16 (18.08.2022) utv. Minzdravom Rossii. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]
 8. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. Фарматека. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 [Truhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchej praktiki v kuracii komorbidnyh pacientov v period pandemii novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19): akcent na nespecificheskuyu profilaktiku. Farmateka. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).]
 9. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 [Truhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Vozmozhnosti terapevta v profilaktike i na reabilitacionnom etape posle novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19) komorbidnyh pacientov s arteriальной gipertenziej. Clinical review for general practice. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).]
 10. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 [Truhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutricevtiki v profilaktike, lechenii i na etape reabilitacii posle novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Clinical review for general practice. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).]
 11. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Truhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchej praktiki v kuracii komorbidnyh pacientov v period pandemii novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19): akcent na reabilitacionnyj etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
 12. Трухан Д.И. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. Фарматека. 2022; 11. [Truhan D.I. Komorbidnyj pacient na terapevticheskom prieme v period pandemii COVID-19. Aktual'nye aspekty reabilitacionnogo perioda. Farmateka. 2022; 11. (in Russian).]
 13. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5. [Truhan D.I., Ivanova D.S. Vitaminno-mineral'nye kompleksy v profilaktike, lechenii i na etape reabilitacii posle ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 5 [in Russian].]
 14. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggendorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (4): 1181. DOI: 10.3390/nu12041181
 15. Alkhatib A. Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2633. DOI: 10.3390/nu12092633
 16. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
 17. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367–82. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
 18. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 415. DOI: 10.1186/s12967-020-02594-4
 19. Zelka FZ, Kocaturk RR, Özcan ÖÖ, Karahan M. Can Nutritional Supports Beneficial in Other Viral Diseases Be Favorable for COVID-19? *Korean J Fam Med* 2022; 43 (1): 3–15. DOI: 10.4082/kjfm.20.0134
 20. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
 21. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
 22. Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology* 2021; Jun 10: 1–16. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
 23. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
 24. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V et al. L. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods* 2021; 10 (5): 1088. DOI: 10.3390/foods10051088
 25. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
 26. Yaseen MO, Jamshaid H, Saif A, Hussain T. Immunomodulatory role and potential utility of various nutrients and dietary components in SARS-CoV-2 infection. *Int J Vitam Nutr Res* 2022; 92 (1): 35–48. DOI: 10.1024/0300-9831/a000715
 27. Grimble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice. *New Horiz* 1994; 2 (2): 175–85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7922442/>
 28. Iddir M, Brito A, Dingo A, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
 29. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021; Feb 12: 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
 30. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
 31. Abioye AI, Bromage S, Fauzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
 32. Diyya ASM, Thomas NV. Multiple Micronutrient Supplementation: As a Supportive Therapy in the Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 3323825. DOI: 10.1155/2022/3323825
 33. Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (9): 756–61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10488881/>
 34. Hemilä H. Vitamin C and common cold incidence: a review of studies with subjects under heavy physical stress. *Int J Sports Med* 1996; 17 (5): 379–83. DOI: 10.1055/s-2007-972864
 35. Swain RA, Kaplan B. Upper respiratory infections: treatment selection for active patients. *Phys Sportsmed* 1998; 26 (2): 85–96. DOI: 10.3810/psm.1998.02.944
 36. Khaw KT, Woodhouse P. Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors, and cardiovascular disease. *BMJ* 1995; 310 (6994): 1559–63. DOI: 10.1136/bmj.310.6994.1559
 37. Shahbaz U, Fatima N, Basharat S et al. Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *AIMS Microbiol* 2022; 8 (1): 108–24. DOI: 10.3934/microbiol.2022010
 38. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346

60. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
61. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. *Pathogenesis. Front Immunol* 2020; 11: 1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
62. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2022; 127 (2): 214–32. DOI: 10.1017/S0007114521000738
63. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27 (1): 70. DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z
64. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (2): 550–8. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9
65. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 38: 65–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003
66. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J et al. S. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2021; 11 (11): e047474. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047474
67. Marreiro DDN, Cruz KJC, Oliveira ARS et al. Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr* 2022; 127 (8): 1172–9. DOI: 10.1017/S0007114521002099
68. Martinez SS, Huang Y, Acuna L et al. Role of Selenium in Viral Infections with a Major Focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci* 2021; 23 (1): 280. DOI: 10.3390/ijms23010280
69. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 (2): 251. DOI: 10.3390/antiox11020251
70. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
71. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
72. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J* 2021; 20: 781–91. DOI: 10.17179/excli2021-3530
73. Schomburg L. Selenium Deficiency in COVID-19-A Possible Long-Lasting Toxic Relationship. *Nutrients* 2022; 14 (2): 283. DOI: 10.3390/nu14020283
74. Schomburg L. Selenoprotein P – Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med* 2022; 191: 150–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
75. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1031. DOI: 10.3390/antiox10071031
76. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
77. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; Jul 1: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
78. Skesters A, Kustovs D, Lece A et al. Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery. *Inflammopharmacology* 2022; 30 (2): 499–503. DOI: 10.1007/s10787-022-00925-z
79. Oliveira CR, Viana ET, Gonçalves TF et al. Therapeutic use of intravenous selenium in respiratory and immunological diseases: evidence based on reviews focused on clinical trials. *Adv Respir Med* 2022; Jan 31. DOI: 10.5603/ARM.a2022.0018
80. Rayman MP, Taylor EW, Zhang J. The relevance of selenium to viral disease with special reference to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Proc Nutr Soc* 2022; Aug 19: 1–12. DOI: 10.1017/S0029665122002646
81. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
82. Liu X, Yin S, Li G. Effects of selenium supplement on acute lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1997; 31 (6): 358–61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9863072/>
83. Taheri S, Asadi S, Nilashi M et al. A literature review on beneficial role of vitamins and trace elements: Evidence from published clinical studies. *J Trace Elem Med Biol* 2021; 67: 126789. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126789
84. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12 (10): 2992. DOI: 10.3390/nu12102992
85. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
86. Engin AB, Engin ED, Engin A. Can iron, zinc, copper and selenium status be a prognostic determinant in COVID-19 patients? *Environ Toxicol Pharmacol* 2022; 95: 103937. DOI: 10.1016/j.etap.2022.103937
87. Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
88. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 2: 48–52. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11611211>
- [Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Ushakova V.V. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 2: 48–52. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11611211> (in Russian).]
89. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>
- [Truhan D.I., Tarasova L.V. Osobennosti kliniki i lecheniya ostryyh respiratornykh virusnykh infekcij v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156> (in Russian).]
90. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82
- [Truhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya v praktike terapevta. *Terapevticheskij arhiv*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Туртурина Наталья Матвеевна – аллерголог-иммунолог, Поликлиника №2 БУЗОО «ГКБ №1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: ovpomsk@mail.ru

Natalya M. Turutina – Allergist-immunologist, Polyclinic №2 "Kabanov City Clinical Hospital №1". E-mail: ovpomsk@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022

Клинический случай COVID-19 у пациентки с артериальной гипертензией и туберкулезом легких в анамнезе

М.В. Моисеева¹, Н.В. Багишева¹, А.В. Мордык^{1,2}, Е.Г. Джусоева¹, Е.П. Антипова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

lisnyak80@mail.ru

Аннотация

Пациенты, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы [артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения)] входят в группу риска тяжелого течения или неблагоприятного исхода при инфицировании их COVID-19. Развитие двух заболеваний у одного пациента предполагает вероятность их взаимного отягощения, что требует от врача дополнительных усилий по предупреждению декомпенсации каждого из имеющихся состояний. Представлен случай динамического наблюдения пациентки с артериальной гипертензией, туберкулезом в анамнезе и инфекцией COVID-19. Развитие острой вирусной инфекции ведет к потере контроля артериального давления, что требует обязательной коррекции антигипертензивной терапии для предупреждения инвалидизации и смертности от всех причин.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, артериальная гипертензия, туберкулез легких, лечение.

Для цитирования: Моисеева М.В., Багишева Н.В., Мордык А.В., Джусоева Е.Г., Антипова Е.П. Клинический случай COVID-19 у пациентки с артериальной гипертензией и туберкулезом легких в анамнезе. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 61–64.

DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00178

Case of COVID-19 in female patient having a history of arterial hypertension and pulmonary tuberculosis

Marina V. Moiseeva¹, Natalia V. Bagisheva¹, Anna V. Mordyk^{1,2}, Ekaterina G. Dzhusoeva¹, Ekaterina P. Antipova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

lisnyak80@mail.ru

Abstract

The patients suffering from cardiovascular disorders [arterial hypertension, coronary artery disease (angina pectoris)] are at high risk of severe course or adverse outcome of COVID-19. The development of two disorders in one patient suggests the probability of mutual aggravation, thus requiring extra effort of the physician to prevent decompensation of both existing conditions. The paper reports the case of dynamic supervision of the female patient with arterial hypertension, the history of tuberculosis, and COVID-19. The development of acute viral infection results in the loss of blood pressure control, which requires mandatory adjustment of antihypertensive therapy for prevention of disability and all-cause mortality.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, arterial hypertension, pulmonary tuberculosis, treatment.

For citation: Moiseeva M.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Dzhusoeva E.G., Antipova E.P. Case of COVID-19 in female patient having a history of arterial hypertension and pulmonary tuberculosis. Clinical analysis in general medicine. 2022; 6: 61–64. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00178

Пандемия COVID-19 – новой коронавирусной инфекции, распространяемой вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для систем здравоохранения всего мира. Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов COVID-19 особенно высок [1–3].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов, пораженных COVID-19, составляет от 25 до 34,6%, в то время как другие сопутствующие заболевания представлены реже (например, диабет в 19%, ишемическая болезнь сердца – ИБС в 6–8%) [4, 5]. В обсервационном исследовании, проведенном в когорте из 12 594 пациентов в Нью-Йорке, гипертония была зарегистрирована у 34,6% больных COVID-19 [6]. Связь между COVID-19 и АГ необязательно подразумевает при-

чинно-следственную связь из-за большой распространенности высокого артериального давления (АД) во всем мире, затрагивающего 25–35% взрослого населения с пиком распространенности более 60% среди пожилого населения [7]. Таким образом, АГ чаще возникает у пожилых людей и лиц, страдающих другими сопутствующими заболеваниями, усугубляя риск неблагоприятного исхода COVID-19.

В многофакторном анализе после поправки на возраст и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний АГ не играла самостоятельной роли в развитии и исходе COVID-19. Во французской когорте из более чем 87 тыс. человек кардиометаболические заболевания (включая АГ, дислипидемию, ожирение, диабет), сердечно-сосудистые заболевания (инсульт и его по-

следствия, сердечная недостаточность, ИБС, аритмии или нарушения проводимости, пороки клапанов сердца, заболевания периферических артерий), хронические респираторные заболевания и тяжелая хроническая болезнь почек были связаны с гораздо более высоким риском госпитализации по поводу COVID-19 и внутрибольничной летальности [8]. В группе пожилых пациентов в Великобритании отношение риска смерти по сравнению с более молодыми субъектами увеличилось с 2,63 (95% доверительный интервал – ДИ 2,06–3,35; $p < 0,001$) у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет до 11,09 (95% ДИ 8,93–13,77; $p < 0,001$) у пациентов в возрасте не менее 80 лет, а влияние АГ на риск смертности оказалось менее значимым после поправки на возраст и пол. При этом отношение рисков изменилось с 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14) до 0,89 (95% ДИ 0,85–0,93). Таким образом, эти наблюдения позволяют предположить, что АГ может не играть самостоятельной роли в инфекции SARS-CoV-2 и COVID-19, а скорее на влияние АГ и течение COVID-19 влияет пожилой возраст, также взаимодействие с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Интересно, что в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании в Седьмой больнице города Ухань (Китай) было показано, что не гипертензивный статус, а только повышенные значения систолического АД (САД) были связаны со смертью и дыхательной недостаточностью. Высокое САД было определено как ковариант в моделях прогнозирования как смертности, так и выживаемости и присутствовало у умерших пациентов с COVID-19 чаще по сравнению с выписанными [10]. Это неудивительно, поскольку повышенное САД может быть маркером ранее существовавшего субклинического повреждения органов, опосредованного АГ, таким образом, представляя собой важный фактор коморбидности. Более высокое САД также может быть связано с недостаточно леченой или неконтролируемой АГ или может быть следствием снижения ферментативной активности ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), вызванного связыванием более высокой нагрузки SARS-CoV-2. Следует также отметить, что умершие пациенты были старше, и это еще больше подчеркивает связь возраста с АГ в риске ухудшения исхода при COVID-19.

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что роль достигнутого контроля АД, а не АГ как таковой можно рассматривать как прогностический фактор при COVID-19. В таком контексте задержка в диагностике АГ и начале специфической антигипертензивной терапии и увеличение терапевтической инерции, связанное со вспышкой COVID-19, также могли способствовать ухудшению контроля АД, что могло повлиять на прогноз инфекции SARS-CoV-2. В связи с этим неконтролируемые значения АД участвуют в развитии ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости, что может способствовать влиянию АГ на исход и смертность пациентов с COVID-19. АГ является основным фактором риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Таким образом, наличие этих субклинических состоя-

ний может повлиять на сердечно-сосудистый исход у пациентов с COVID-19. Более того, среди различных патофизиологических изменений в сердечно-сосудистой системе у пациентов с АГ гипертрофия и фиброз левого желудочка, которые в конечном итоге ассоциируются с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, могут способствовать более высокой восприимчивости к повреждениям, вызванным COVID-19 в сердечно-сосудистой системе, включая ишемическое поражение, и развитие предсердных и желудочковых аритмий. АГ также может способствовать развитию хронической болезни почек, которая представляет собой предрасполагающее состояние к прогрессированию острого повреждения почек у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и может влиять на прогноз.

Нами представлен клинический случай COVID-19 у пациентки с АГ и туберкулезом легких в анамнезе.

Женщина, 1958 года рождения (64 года). Заболела 23.12.2021, когда появились слабость, потливость, субфебрильная температура. Вызвала врача. Экспресс-тест на COVID-19 отрицательный. В течение 5 дней лечилась амбулаторно (симптоматическая терапия: теплое обильное питье, промывание носа изотоническим раствором, деконгестанты в нос по требованию). На 6-й день болезни повышение температуры тела до 38,5°C, слабость, потливость усилились, появился кашель. Повторно вызвала врача на дом. Направлена на мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). МСКТ ОГК от 29.12.2021: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии по типу «матового стекла». Объем поражения легочной ткани 40%. Госпитализирована в стационар, где находилась с 29.12.2021 по 21.01.2022. Выполнен забор мазка из ротоносоглотки 29.12.2021 на COVID-19, результат положительный [11].

Клинический диагноз: коронавирусная инфекция подтвержденная (мазок из ротоносоглотки на COVID-19, результат положительный).

Сопутствующие заболевания: АГ II стадии, риск 3. Бронхиальная астма смешанного генеза, легкое течение, контролируемая, вне обострения. Бронхоэктатическая болезнь легких, вне обострения. ДН О-1 Международной классификации болезней. Уролитиаз левой почки. Кисты левой почки. Миопия средней степени ОИ. Пресбиопия.

Анамнез жизни. Перенесла туберкулез в 1980 г. Снята с диспансерного учета в 1985 г. АГ с 2005 г (антигипертензивная терапия – лизиноприл 10 мг в день). В ноябре 2020 г. и марте 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию с поражением легких.

Данные объективного обследования 29.12.2021. Состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров чистый, акроцианоз. температура – 38,2°C. Индекс массы тела – 29 кг/м². Периферические лимфоузлы: без особенностей (б/о). Видимые слизистые: инъецированность сосудов склер. Щитовидная железа без особенностей б/о. Носовое дыхание за-

труднено. Голос не изменен. Грудная клетка правильной формы, симметрична, участвует в акте дыхания, частота дыхания – 24 в минуту. Сатурация – SaO_2 93%. При аускультации легких дыхание жесткое, единичные разнокалиберные хрипы по всей поверхности легких. При аускультации ритм сердечной деятельности правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 уд/мин, акцент II тона над аортой, АД 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Результаты проведенных исследований

Общий анализ крови от 29.12.2021: Гемоглобин – 129 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$. Тромбоциты – $149 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $4,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 42 мм/ч. П – 1%, С – 65%, Л – 25%, М – 9%.

Общий анализ мочи от 29.12.2021: цвет – желтый, реакция – кислая, удельный вес – прозрачная, белок – 0,8 г/л, сахар – отрицательно, эпителий плоский 1–3 в поле зрения.

Мокрота на кислотоустойчивые микобактерии трехкратно с окраской по Цилю–Нильсену – отрицательно.

Биохимический анализ крови от 29.12.2021: общий белок – 74,7 г/л, глюкоза плазмы – 5,5 ммоль/л, билирубин общий – 6,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 28,4 г/л, аспартатаминотрансфераза – 33,5 г/л, креатинин – 93,7 мкмоль/л, мочевины – 3,1 ммоль/л, С-реактивный белок – 20 мг/л.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на HBS Ag от 15.10.2021 – отрицательно. ИФА на аHCV от 15.10.2021 – отрицательно. ИФА на ВИЧ от 30.09.2021 – отрицательно.

Фиброгастродуоденоскопия от 14.12.2021, заключение: дистальный эритематозный гастрит. Патологические изменения умеренные. Дуоденогастральный рефлюкс. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Поверхностный проксимальный дуоденит, слабо выраженные изменения. Нр-тест отрицательный.

ЭКГ от 29.12.2021. Ритм синусовый, ЧСС 87 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка.

Функция внешнего дыхания от 10.01.2022. Пациентка не смогла выполнить дыхательные маневры.

УЗИ от 26.10.2021. Диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Множественные кисты печени. Билиарный сладж. Диффузные изменения структуры почечного синуса. УЗИ-признаки солевых включений. Эхографические признаки кист левой почки. Конкремент левой почки без признаков обструкции мочевых пузырей.

ЭхоКГ от 26.10.2021. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа. Митральная недостаточность, умеренно выраженная. Трикуспидальная недостаточность, умеренно выраженная. Аортальная недостаточность, нерезко выраженная. Адгезивный перикардит. Умеренная легочная гипертензия.

Консультирована фтизиатром 10.01.2022 – на момент осмотра данных за активный туберкулез нет.

Назначено лечение: фавипиравир 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 600 мг 2 раза в сутки 2–1-й дни; апиксабан 5 мг 2 раза в день; лизиноприл 10 мг/сут.

С 4-го дня болезни (01.01.2022) отмечались повышение АД до 150/100 мм рт. ст., тахикардия до 90 уд/мин. Проведена коррекция терапии: лизиноприл 10 мг/сут заменен на валсартан 180 мг, к лечению добавлен амлодипин 5 мг. На фоне коррекции терапии 07.01.2022 АД 140/90 мм рт. ст., но сохраняется тахикардия (пульс 90 уд/мин на фоне нормализации температуры). К лечению добавлен бисопролол 5 мг. 12.01.2022 АД 135/85 мм рт. ст., пульс 68 уд/мин.

МСКТ ОГК от 14.01.2022. КТ-признаки течения двусторонней полисегментарной пневмонии по типу «матового стекла» с признаками консолидации. Объем поражения легочной ткани 10%.

Пациентка приглашена на диспансерный осмотр в рамках углубленной диспансеризации после перенесенной COVID-19 в апреле 2022 г. [12].

Данные объективного обследования 19.04.2022. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров чистый. Температура – 36,2°C. Индекс массы тела – 29 кг/м². Периферические лимфоузлы: б/о. Видимые слизистые: б/о. Щитовидная железа: б/о. Носовое дыхание затруднено. Голос не изменен. Грудная клетка правильной формы, симметрична, участвует в акте дыхания, частота дыхательных движений – 16 в минуту, SaO_2 – 98%. При аускультации легких дыхание жесткое, единичные разнокалиберные хрипы по всей поверхности легких. При аускультации ритм сердечной деятельности правильный, частота сердечных сокращений – 66 уд/мин, акцент II тона над аортой. АД 132/81 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Результаты проведенных исследований

Общий анализ крови от 19.04.2022: гемоглобин – 131 г/л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $182 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $4,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 12 мм/ч. П – 1%, С – 65%, Л – 25%, М – 9%.

Биохимический анализ крови от 19.04.2022: глюкоза плазмы – 5,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 27,4 г/л, аспартатаминотрансфераза – 34,5 г/л, креатинин 92,7 мкмоль/л, мочевины – 3,2 ммоль/л, С-реактивный белок – 5 мг/л.

Тест с 6-минутной ходьбой – 357 м.

R-графия ОГК от 20.04.2022: признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Спирография от 20.04.2022: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 97%, тест Тиффно – 0,88.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение COVID-19 у пациентки с длительным анамнезом АГ и туберкулезом легких в анамнезе. Развитие острого воспалительного процесса (трижды за 14 мес), тяжесть интоксикационного синдрома, объем по-

ражения легочной ткани привели к декомпенсации коморбидной патологии, что потребовало коррекции антигипертензивной терапии. При динамическом наблюдении в течение 6 мес после выписки из стационара на фоне оптимально подобранной терапии наблюдалось стабильное течение АГ. Представленное наблюдение интересно как вариант оптимальной лечебной страте-

гии для предупреждения смертности при развитии инфекции COVID-19 у пациентки с АГ и туберкулезом легких в анамнезе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Trukhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchei praktiki v kuratsii komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): aktsent na reabilitatsionnyi etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Герiatricкие аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Bolezni serdechno-sudustoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Geriatricheskie aspekty v kardiologii. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
5. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
6. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
7. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 26 (368): m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091
8. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (5): 475–81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
9. Emami A, Javanmardi F, Pirbonjeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8 (): e35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218/>
10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021). Режим доступа: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 14 (27.12.2021). Rezhim dostupa: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/VMR_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).]
12. Приказ Минздрава России от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=laibt7q728953606756> [Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.07.2021 № 698n "Ob utverzhdenii Poriadka napravleniia grazhdan na prokhozhdenie uglublennoi dispanserizatsii, vkluchaiia kategorii grazhdan, prokhodiashchikh uglublennuiu dispanserizatsiiu v pervoocherednom poriadke". Rezhim dostupa: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=laibt7q728953606756> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Моисеева Марина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Marina V. Moiseeva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Багисева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Natalia V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Anna V. Mordyk – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University, National Medical Research Center for Phthiisopulmonology and Infectious Diseases. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Джусоева Екатерина Геннадьевна – студентка 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: shishka78@hotmail.ru
Ekaterina G. Dzhusoeva – Student, Omsk State Medical University. E-mail: shishka78@hotmail.ru

Антипова Екатерина Петровна – ассистент каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: eantipova74@mail.ru

Ekaterina P. Antipova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: eantipova74@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2022

Ведение пациентки старческого возраста с синдромом старческой астении в практике врача-гериатра. Клинический случай

М.И. Леонова¹, Е.Л. Давыдов², Р.А. Яскевич^{2,3}

¹ КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Красноярского края, Красноярск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр»» Сибирского отделения РАН, Красноярск, Россия
nmi@kkgvv.ru

Аннотация

Ведение пациентов гериатрического профиля должно строиться на всесторонней оценке их потребностей, реализованных посредством проведения комплексной гериатрической оценки, выявлении и коррекции существующих гериатрических синдромов. Однако тактика ведения пациентов старших возрастных групп может меняться в зависимости от возрастной категории и наличия синдрома старческой астении. В представленном клиническом случае описаны наиболее часто используемые при проведении комплексной гериатрической оценки тесты, шкалы и опросники, позволяющие выявлять гериатрические синдромы и оценивать степень их тяжести.

Ключевые слова: старшие возрастные группы, синдром старческой астении, функциональный статус, гериатрия.

Для цитирования: Леонова М.И., Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А. Ведение пациентки старческого возраста с синдромом старческой астении в практике врача-гериатра. Клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 65–69.

DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00179

Management of an elderly patient with senile asthenia syndrome in the practice of a geriatrician. Clinical case

Maria I. Leonova¹, Evgeny L. Davydov², Roman A. Yaskevich^{2,3}

¹ Krasnoyarsk Regional Hospital for War Veterans, Krasnoyarsk, Russia;

² Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³ Research Institute of Medical problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk, Russia
nmi@kkgvv.ru

Abstract

The management of geriatric patients should be based on a comprehensive assessment of their needs realized through a comprehensive geriatric assessment, identification and correction of existing geriatric syndromes. However, the tactics of managing patients of older age groups may vary depending on the age category and the presence of senile asthenia syndrome. In the presented clinical case, the tests, scales and questionnaires that are most often used in conducting a comprehensive geriatric assessment are described, allowing to identify geriatric syndromes and assess their severity.

Key words: older age groups, senile asthenia syndrome, functional status, geriatrics.

For citation: Leonova M.I., Davydov E.L., Yaskevich R.A. Management of an elderly patient with senile asthenia syndrome in the practice of a geriatrician. Clinical case. Clinical analysis in general medicine. 2022; 6: 65–69. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00179

Введение

Благодаря научно-техническому прогрессу, развитию медицины и улучшению условий жизни населения в мире увеличивается доля пожилых людей и происходит глобальное его старение [1]. По прогнозам экспертов ООН в 2050 г. доля населения старших возрастных групп в большинстве стран мира будет превышать 30% [2]. В России согласно прогнозу Росстата в перспективе, до 2036 г., продолжится рост численности лиц старше трудоспособного возраста, повышение их удельного веса в структуре населения страны в среднем на 14% [3].

Увеличение абсолютного числа пациентов пожилого и старческого возраста объективно приведет к повыше-

нию численности населения, испытывающего трудности с решением проблем социальной, медицинской и психологической направленности [4], что в свою очередь будет вносить существенные коррективы в организацию медицинской помощи [5].

Старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Существуют две модели, описывающие старческую астению, – фенотипическая,

включающая пять критериев (непреднамеренная потеря массы тела, низкая сила жатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности), и модель накопления дефицитов, подразумевающая оценку от 40 до 70 дефицитов и расчет индекса старческой астении [6].

Ведение пациентов гериатрического профиля должно строиться на всесторонней оценке их потребностей, реализованных посредством проведения комплексной гериатрической оценки, выявления и коррекции существующих гериатрических синдромов [5, 7, 8]. Однако тактика ведения пациентов старших возрастных групп может меняться в зависимости от возрастной категории и наличия синдрома старческой астении (ССА) [9–11].

Цель исследования – рассмотрение ведения пациентки старческого возраста с ССА в практике врача-гериатра.

Клинический случай

Пациентка Л., 83 года, поступила в плановом порядке в терапевтическое отделение Красноярского краевого госпиталя для ветеранов войн.

При поступлении больная предъявляла жалобы на нарушение памяти, затруднение при ходьбе, шаткость походки, снижение остроты зрения и слуха, периодически боли в височной, теменной и затылочной областях головы.

Сбор анамнеза заболевания затруднен ввиду выраженных когнитивных нарушений. Предоставила выписки. Геморрагическое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в 2019 г. с левосторонним гемипарезом. Перелом левой бедренной кости со смещением фрагментов, перелом шейки бедра, проведен остеосинтез, установлена металлоконструкция (2019 г.). Из выписок установлено, что пациентка принимала варфарин, однако цель назначения неясна. Сама больная название лекарственных средств не помнит. В сентябре 2020 г. вызвала скорую медицинскую помощь, была госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: острый геморрагический гастрит, язвенная болезнь желудка. Постгеморрагическая анемия. В январе 2022 г. обратилась в поликлинику госпиталя для ветеранов войн, где были диагностированы синдромы: старческой астении, саркопении, мальнутриции.

Хронические заболевания. Нарушение слуха (социально значимое), нарушение зрения, остеоартроз, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нарушение мочеиспускания, нарушение дефекации.

Социальный статус. Больная имеет высшее педагогическое образование, до выхода на пенсию в 68 лет работала заведующей детским садом. Не работает 15 лет.

Уровень дохода – ниже среднего. Семейный статус: вдова (с 2005 г. проживает одна, связь с родными утрачена – дочь с семьей живут за границей), 3 раза в неделю посещает социальный работник.

Этаж проживания 4-й, лифта в доме нет.

При поступлении пациентке врачом-гериатром была проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО).

Пациентка не курит; алкоголь не употребляет.

Физическая активность: совершает пешие прогулки 1–2 раза в неделю продолжительностью 20–30 мин. Ограничение физической активности связано с проблемами с памятью, артритом, одышкой, болью в грудной клетке, последствиями ОНМК, хронической болью и ухудшением зрения. Возраст наступления менопаузы – 45 лет.

Использует вспомогательные средства: очки съемные, зубные протезы, трость, ортопедическую обувь.

Хроническую боль испытывает постоянно. Принимает ежедневно обезболивающие (нестероидные противовоспалительные препараты).

Частота вызова врача на дом (за последний год) – 10 раз. Частота вызова скорой медицинской помощи (за последний год) – 8. Частота госпитализаций (за последний год) – 1.

В возрасте 79 лет при падении – перелом шейки бедра, прооперирована.

Госпитализирована для лечения и уменьшения ССА.

Данные объективного обследования

Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение – передвигается с помощью трости. Телосложение астеническое. Рост – 144 см. Масса тела – 40 кг. Индекс массы тела – 18 кг/м². Окружность талии – 70 см.

Питание пониженное, кожные покровы умеренной бледности, деформация коленных суставов, голеностопных суставов, суставов кистей рук, стоп, тазобедренных суставов, пояснично-крестцового отдела позвоночника, грудного отдела позвоночника, шейного отдела позвоночника. Объем движений снижен. Отмечается умеренная шаткость при ходьбе.

Грудная клетка правильной формы, активно участвует в акте дыхания; Перкуторный звук ясный легочный. Дыхание везикулярное. Хрипы не прослушиваются. Число дыханий в минуту 20. Периферические сосуды не изменены. Границы сердца верхняя – по верхнему краю III ребра, правая – по правому краю грудины в IV межреберье, левая – на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Верхушечный толчок – на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы сердца не выслушиваются. Артериальное давление (АД), исходно (сидя): 140/85 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) 77 уд/мин. АД после перехода в вертикальное положение в течение 1-й минуты: 125/80 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС 80 уд/мин.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот болезненный по ходу кишечника. Печень: нижняя граница по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул склонен к запорам, оформленный, 1 раз в 2–3 дня. Почки не пальпируются. Симптом XII ребра отрицательный с обеих сторон. Дизурические расстройства отрицает. Диурез достаточный. Отмечает недержание мочи.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Развернутый анализ крови. Эритроциты – 4×10^{12} л, гемоглобин – 127 г/л, гематокрит – 47%, тромбоциты – 150×10^9 л, лейкоциты – $3,3 \times 10^9$ л, СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови. Глюкоза крови – 4,5 ммоль/л, общий холестерин (ХС) – 4,53 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 2,75 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 1,1 ммоль/л, триглицериды – 2,4 ммоль/л, аспаргатаминотрансфераза – 49 МЕ, аланинаминотрансфераза – 28 МЕ, мочевины крови – 6,2 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, калий – 1,0 ммоль/л, натрий – 130 ммоль/л, кальций – 2,28 ммоль/л, витамин D – 23 нг/мл, витамин B₁₂ – 194 пг/мл.

Общий анализ мочи. Белок++, эпителий плоский – 9, эритроциты измененные – 3, неизмененные – 2, лейкоциты 2, оксалаты +, бактерии и дрожжи ++. Скорость клубочковой фильтрации – 58 мл/мин/1,73 м².

ЭКГ. Ритм: синусовый с ЧСС 75 уд/мин. Изменения реполяризации в виде снижения амплитуды Т диффузного характера. Низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей.

ЭхоКГ. Стенки аорты уплотнены, кальциноз фиброзного кольца. Недостаточность аортального клапана I стадии, концентрическая гипертрофия левого желудочка. Недостаточность митрального клапана II–III стадии. Дилатация левого предсердия, правых отделов сердца. Легочная гипертензия.

УЗИ брахиоцефальных сосудов. Признаки двустороннего стенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозом бифуркации общей сонной артерии до 45% и устья внутренней сонной артерии до 50%. Признаки гипертонической макроангиопатии. Непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, может быть обусловлена остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Оценка результатов КГО

Опросник «Возраст не помеха»: 5 баллов – синдром старческой астении.

Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (баллы): 25 баллов – предметные когнитивные нарушения.

Тест рисования часов (баллы): 4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.

Герiatricческая шкала депрессии: 6 баллов – вероятная депрессия.

Активность в повседневной жизни (шкала Барелла): 65 баллов – умеренная зависимость.

Повседневная инструментальная активность – IADL: 17 баллов – снижение инструментальной активности.

Краткая шкала оценки питания – MNA: 16,5 балла – недостаточность питания (мальнутриция).

Скорость ходьбы: 1,0 м/с.

Тест (встань и иди): менее 14 с – риск падений.

Способность поддержания равновесия: удовлетворительная – менее 5 с.

Способность выполнения основных функций: 4 балла (умеренно снижена).

Визуальная аналоговая шкала: 5–6 см – умеренная постоянная боль.

Консультации узких специалистов

Консультация офтальмолога. Начальная старческая катаракта обоих глаз.

Консультация ЛОР-врача. Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя.

Консультация невролога. Дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии, атеросклеротическая, гипертонического генеза с цефалгическим, вестибулоатактическим синдромами, с выраженным когнитивным дефицитом, в стадии субкомпенсации. Последствия геморрагического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии от 02.07.2019 с формированием внутримозговой гематомы справа в островковой дольке, таламусе, осложненного вентрикулярным кровоизлиянием в правый боковой желудочек с легким левосторонним гемипарезом, гемипестезией слева, легкой таламической дисбазией.

Консультация психиатра. Органическое поражение головного мозга сложного генеза (сосудистого, гипертонического, ОНМК, травма). Умеренно выраженный психоорганический синдром.

Обсуждение и рекомендации

Для больной были разработаны индивидуальные рекомендации по питанию с энергетической ценностью рациона питания 1600 ккал/сут с тремя основными приемами пищи и двумя дополнительными.

Рекомендован общий водный режим – не менее 2 л с питьевым режимом в чистом виде – не менее 800 мл жидкости.

Для профилактики прогрессирования саркопенического синдрома (снижения мышечной массы) рекомендовано 1–1,2 г/кг в сутки белка с пропорцией 1:1 между животными и растительными белками (молочные продукты, рыба, птица, говядина, крупы, бобовые, семена и орехи) с ежедневным употреблением животного белка. Ограничение общего жира до 25–30% от суточной калорийности (оливковое, подсолнечное и льняное масла в количестве 25–30 мл в день – 2 столовые ложки). Ограничение потребления животных жиров (сливочное масло, сливки, сметана, топленый жир) и продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров (пальмовое и кокосовое масла).

Потребление не менее трех порций молочных продуктов в день.

Лекарственная терапия:

– Таб. Периндоприл 4 мг по 1/2 таб. утром до еды, под контролем АД.

– Таб. Индапамид МВ 1,5 мг по 1 таб. утром до еды, под контролем АД.

– Таб. Биспролол 5 мг по 1/2 таб. утром и вечером до еды, под контролем ЧСС.

– Таб. Ацетилсалициловая кислота 100 мг по 1 таб. в обед после еды.

– Таб. Триметазидин ОД 80 мг по 1 таб. в обед.

– Таб. Аторвастатин 10 мг по 1 таб. на ночь.

– Капс. Эзомепразол 20 мг по 1 капс. 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 4 нед.

– Таб. Висмута субцитрат основной 120 мг по 2 таб. 2 раза в день после еды через 1,5 ч в течение 2 нед.

– Сироп Лактулоза по 1 мерной ложке 1–2 раза в день утром либо утром и в обед после еды (при запорах).

– Таб. Мебевеверин 200 мг по 1 таб. 2 раза в день в течение 2–3 нед, затем при болях в животе.

– Капс. Панкреатин кишечнорастворимые 10 000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

– Таб. Мелоксикам 7,5 мг по 1 таб. на ночь.

– Местно мази (диклофенак, кетопрофен).

– Таб. Гидроксизин 0,025 по 1/2 таб. на ночь.

– Таб. Цитофлавин по 2 таб. 2 раза в день после еды.

– Раствор Тауфона 4% по 1 капле 3 раза в день.

– Раствор Колекациферола по 14 капель ежедневно утром до еды 2 мес, затем 28 капель в неделю.

Разработана индивидуальная программа физической активности с продолжительностью занятия до 30 мин в день, с элементами ходьбы по ровной местности и ежедневной утренней гимнастикой.

Психологом проведен когнитивный тренинг из 5 занятий.

На фоне проводимой терапии больная отмечала улучшение в клиническом состоянии. Перед выпиской

больной была проведена повторная КГО – отмечалось улучшение когнитивного статуса.

Рекомендовано наблюдение у врача-гериатра в поликлинике госпиталя для ветеранов войн.

Пациенты пожилого и старческого возраста относятся к группе наиболее высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [8, 12]. Проблема ведения пожилых коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на оптимальное ведение коморбидных состояний у пожилых пациентов, которые находятся в условиях самоизоляции, в условиях вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных состояний у пациентов, заболевших COVID-19. Приобретенный за период пандемии мировой клинический опыт ведения пожилых и коморбидных пациентов свидетельствует еще об одном важном аспекте – курации пациентов в реабилитационном периоде, особенно в рамках пост-COVID-синдрома [13].

Заключение

Таким образом, применение комплексного подхода к ведению пациентов старших возрастных групп со старческой астенией в совокупности с современными инструментами борьбы с полипрагмазией будет способствовать снижению вероятности развития осложнений, повышению качества оказания медицинской помощи и приверженности лечению пациентов пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Сиднева В.П., Мельникова Л.А. К актуальным вопросам общей тенденции старения населения и сокращения трудоспособного населения. *Экономические науки*. 2020; 11 (192): 317–21. DOI: 10.14451/1.192.317 [Sidneva V.P., Melnikova L.A. Topical issues of the general trend of population aging and reduction of the working-age population. *Economic sciences*. 2020; 11 (192): 317–21. DOI: 10.14451/1.192.317 (in Russian).]
2. Щербакоева Е.М. Старение населения мира по оценкам ООН 2019 года. *Демоскоп Weekly*. 2019; 837–838: 1–30. [Shcherbakova E.M. The aging of the world's population according to UN estimates in 2019. *Demoscope Weekly*. 2019; 837–838: 1–30 (in Russian).]
3. Доброхлеб В.Г. Демографическое старение в России и новая социальная реальность. *Народонаселение*. 2022; 25 (2): 66–76. DOI: 10.19181/population.2022.25.2.6 [Dobrokhleb V.G. Demographic aging in Russia and the new social reality. *Population*. 2022; 25 (2): 66–76. DOI: 10.19181/population.2022.25.2.6 (in Russian).]
4. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (8): e198398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8398
5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Ч. 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 2: 115–30. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 2: 115–30. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 (in Russian).]
6. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Ч. 1. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines frailty. Part 1. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (in Russian).]
7. Давыдов Е.Л., Тихонова Н.В., Глушанко В.С. и др. Синдром старческой астении: особенности диагностики, лечения и реабилитации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; 5 (125): 40–8. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-40-48 [Davidov E.L., Tihonova N.V., Glushanko V.S. et al. Asthenic syndrome in elderly people: diagnostic, treatment and rehabilitation trends. *Siberian medical review*. 2020; 5 (125): 40–8. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-40-48 (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. *Гериатрические аспекты в кардиологии*. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment. *Geriatric aspects in cardiology*. St. Petersburg: SpecLit, 2022. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
9. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. [Trukhan D.I. The choice of a drug from the standpoint of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9 (in Russian).]
10. Давыдов Е.Л. Вопросы тревожно-депрессивных состояний у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Клиническая геронтология*. 2016; 22 (9–10): 22–3.

- [Davydov E.L. Issues of anxiety-depressive states in patients with arterial hypertension of older age groups. *Clinical gerontology*. 2016; 22 (9–10): 22–3 (in Russian).]
11. Лузина А.В., Ткачева О.Н., Рунжихина Н.К., Котовская Ю.В. Особенности ведения «хрупких» пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*. 2018; 24 (3–4): 65–72. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04065-072
 - [Luzina A.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. Aspects of treatment of «fragile» patients with arterial hypertension. *Clinical gerontology*. 2018; 24 (3–4): 65–72. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04065-072 (in Russian).]
 12. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
 - [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et. al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-88002020-2630 (in Russian).]
 13. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. *Фарматека*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53
 - [Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on the rehabilitation stage. *Farmateka*. 2021; 28 (13): 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.00-00 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Леопова Мария Ивановна – гл. внештатный специалист-гериатр Минздрава Красноярского края, рук. гериатрического центра КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн». E-mail: nmi@kkgvv.ru
María I. Leonova – Chief freelance specialist geriatrician of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, Head of the geriatric center, Krasnoyarsk Regional Hospital for War Veterans. E-mail: nmi@kkgvv.ru

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726
Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726.

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого», вед. науч. сотр. группы патологии сердечно-сосудистой системы ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр». E-mail: cardio@impn.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; ResearcherID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200
Roman A. Yaskевич – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Research Institute of Medical problems of the North – a separate division of Krasnoyarsk Scientific Center. E-mail: cardio@impn.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; ResearcherID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2022

Патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии функциональной кишечной непроходимости в хирургической практике

М.А. Магомедов^{1,2}, Л.А. Гришина², С.В. Масолитин², И.В. Колерова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на значительные достижения в хирургических методах лечения и ведении пациентов в послеоперационном периоде, функциональная кишечная непроходимость (ФКН) является частым наблюдаемым осложнением после операций на органах брюшной полости. Частота данного осложнения, по мнению ряда авторов, может достигать 25% общего числа послеоперационных осложнений. Общепризнанной единой схемы лечения послеоперационной ФКН в настоящее время нет. В связи с этим актуальным с позиции научно-практического значения является применение патогенетически обоснованных методов терапии данного состояния с доказанной эффективностью и безопасностью использования в клинической практике. Важная роль в развитии ФКН в хирургической практике придается нарушению нормальной сократительной функции гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате нарушения взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами – концепция серотониновой недостаточности. Согласно данной концепции, возникновение дисфункции гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и сосудистого русла у пациентов в послеоперационном периоде связано с абсолютным или относительным дефицитом серотонина. В данном обзоре на основании анализа имеющейся информации представлено патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии ФКН у хирургических больных в послеоперационном периоде. Анализ представленных в обзоре результатов клинических исследований и наблюдений показывает, что применение серотонина адипината, начиная с первых часов в послеоперационном периоде, может значительно улучшить результаты и качество лечения пациентов с послеоперационной ФКН, являясь патогенетически обоснованным компонентом комплексной терапии данного состояния.

Ключевые слова: серотонин, функциональная кишечная непроходимость, дисфункция гладкой мускулатуры, послеоперационные осложнения, желудочно-кишечный тракт.

Для цитирования: Магомедов М.А., Гришина Л.А., Масолитин С.В., Колерова И.В. Патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии функциональной кишечной непроходимости в хирургической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 70–77. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00180

Pathogenetic substantiation and experience of using serotonin adipate in complex therapy of functional bowel obstruction in surgical practice

Marat A. Magomedov^{1,2}, Lyudmila A. Grishina², Sergey V. Masolitin², Irina V. Kolerova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov City Clinical Hospital №1 Moscow Health Care Department, Moscow, Russia

Abstract

Despite considerable achievements in surgical treatment methods and management of patients during the postoperative period, functional bowel obstruction (FBO) is a common complication of abdominal surgery. According to some authors, the prevalence of this complication may be as high as 25% of all postoperative complications. Currently, there is no generally accepted unified scheme for treatment of postoperative FBO. In this regard, the use of pathogenetically substantiated methods with proven efficacy and safety of use in clinical practice for treatment of this condition is relevant in terms of scientific and practical significance. It is believed that the gastrointestinal smooth muscle contractile function impairment due to impaired interaction between serotonin and serotonin receptors plays an important role in FBO. This is a concept of serotonin deficiency. According to the concept, smooth muscle dysfunction in the gastrointestinal tract and blood vessels that occurs in patients during the postoperative period is associated with absolute or relative serotonin deficiency. This review reports pathogenetic substantiation and experience of using serotonin adipate in the complex therapy of FBO in surgical patients during the postoperative period based on the assessment of available information. The analysis of clinical trials and observations presented in the review shows that the use of serotonin adipate starting from the first hour of postoperative period can significantly improve the outcome and quality of treatment provided to patients with postoperative FBO, since it is a pathogenetically substantiated component of complex therapy of this condition.

Keywords: serotonin, functional bowel obstruction, smooth muscle dysfunction, postoperative complications, gastrointestinal tract.

For citation: Magomedov M.A., Grishina L.A., Masolitin S.V., Kolerova I.V. Pathogenetic substantiation and experience of using serotonin adipate in complex therapy of functional bowel obstruction in surgical practice. Clinical review for general practice. 2022; 6: 70–77.

DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00180

Несмотря на значительные достижения в хирургических методах лечения и ведении пациентов в послеоперационном периоде, функциональная кишечная непроходимость (ФКН) является частым наблюдаемым осложнением после операций на органах брюшной полости [1]. Частота данного осложнения, по мнению ряда авторов, может достигать 25% общего числа послеоперационных осложнений [2]. Ряд источников указывает на то, что частота данного осложнения колеблется от 5% до 50% [3–5].

Общепризнанной единой схемы лечения послеоперационной ФКН в настоящее время нет. На протяжении долгого времени терапия данного состояния подразумевала установку назогастрального зонда, инфузионную терапию и коррекцию электролитных нарушений [1, 6, 7]. Некоторые методы лечения послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе медикаментозные, так и не нашли широкого применения в клинической практике из-за выраженных побочных эффектов или недоказанной эффективности [1, 7].

В связи с этим актуальным с позиции научно-практического значения является применение патогенетически обоснованных методов терапии данного состояния с доказанной эффективностью и безопасностью использования в клинической практике.

В данном обзоре на основании анализа имеющейся информации будет представлено патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии ФКН у хирургических больных в послеоперационном периоде.

Этиология и патогенез моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости

Согласно существующей классификации, выделяют ФКН (динамическую), к которой относят спастическую и паралитическую формы, и механическую кишечную непроходимость, подразделяемую в зависимости от механизма развития на странгуляционную, обтурационную и смешанную. При ФКН нарушена только двигательная функция кишечника и отсутствует механическое препятствие. Причины и патофизиологические аспекты возникновения ФКН весьма разнообразны и до конца не изучены [1, 7].

В отдельную группу ФКН относят кишечную непроходимость, развитие которой обусловлено перенесенным оперативным вмешательством на органах брюшной полости [8]. К непосредственным и наиболее частым причинам развития послеоперационной ФКН относятся интраоперационная травма кишечника и ранний спаечный процесс в брюшной полости. Немаловажная роль в патогенезе стойкого пареза ЖКТ отводится сосудистому компоненту и, как следствие, тканевой ишемии [8, 9].

К предрасполагающим факторам развития послеоперационной ФКН относят возраст пациента, отягощен-

ный соматический статус, включая наличие респираторного дистресс-синдрома, сахарного диабета, особенно в стадии декомпенсации, спаячной болезни, перенесенные ранее оперативные вмешательства на брюшной полости, продолжительность операции, вид анестезиологического пособия (применение наркотических препаратов и/или опиоидных анальгетиков), а также переливание крови в ранние часы после операции и особенности послеоперационного ведения больного [10, 11].

Чаще всего парез ЖКТ встречается после обширных операций на органах брюшной полости [8, 12]. В литературе это объясняется тем, что при проведении оперативных вмешательств на ЖКТ травмируется брюшина, богатая рецепторами, вследствие чего развиваются циркуляторные расстройства в стенке органов ЖКТ [12]. Большое значение придается также выбросу в кровь большого количества катехоламинов, как следствие повышения тонуса симпатической нервной системы [8, 12–16].

Перитонит, развивающийся в послеоперационном периоде, также часто приводит к развитию нарушения функции ЖКТ [13]. По мнению большинства исследователей, в патогенезе перитонита одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания является синдром энтеральной недостаточности. Он рассматривается в качестве патологического симптомокомплекса, возникающего при острой хирургической патологии и травмах органов брюшной полости и сопровождается нарушением всех функций ЖКТ. В данном случае кишечник становится основным источником интоксикации и развития полиорганной недостаточности [13, 17–19].

Одним из патогенетических механизмов развития ФКН при развитии воспаления в брюшной полости, является нарушение взаимоотношения между симпатической и парасимпатической нервными системами. Повышение тонуса симпатической нервной системы присутствует не только в гладкой мускулатуре кишечной стенки, но и в стенке сосудов кишечника, что приводит, с одной стороны, к угнетению моторики кишечника, с другой – к резкому снижению местного кровотока [13, 17, 20].

Уже в начале своего развития нарушение моторики ЖКТ в послеоперационном периоде обусловлено также дисфункцией со стороны эндокринных механизмов регуляции, а именно активацией каллекриин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровоток гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ, снижением биологической активности клеток APUD-системы (серотонина [субстанции P] и мотилина), участвующих в работе мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки и периферической гемодинамики, дисрегуляторным поступлением секретина, холецистокинина и энтерогликогена, выбросом катехоламинов [13, 19, 21, 22].

Роль серотонина и серотониновых рецепторов в развитии дисфункции гладкой мускулатуры при функциональной кишечной непроходимости

Особого внимания в развитии дисфункции гладкой мускулатуры ЖКТ заслуживает теория серотониновой недостаточности.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) наиболее известен как нейротрансмиттер, который является критически важным моноамином для развития и функционирования центральной нервной системы [23]. Однако 95% серотонина в организме вырабатывается в кишечнике, где его гормональное, аутокринное, паракринное и эндокринное действие все больше признается [24]. Критическая важность серотонина как модулятора подтверждается его присутствием у примитивных организмов без нервной системы. Несмотря на это историческое присутствие у животных, серотонин не был идентифицирован до 1940-х годов, и его обширная роль в функционировании ЖКТ стала описываться относительно недавно. Было обнаружено, что серотонин, секретируемый в кишечнике, модулирует развитие кишечной нервной системы и нейрогенез, стимулирует подвижность, секрецию, чувствительность и развитие эпителия [25].

Роль серотонина и чувствительных к нему рецепторов в развитии дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ) ЖКТ в настоящее время доказана на основании анализа результатов экспериментальных, клинических исследований и теоретических разработок – данная концепция является частью клинического синдрома серотониновой недостаточности [26]. Показательно это именно на примере хирургической патологии, характеризующейся частым развитием в послеоперационном периоде ФКН, в основе которой лежат нарушения взаимоотношений между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы, а также развитие сосудистой недостаточности, которая сопровождается нарушениями микроциркуляции, приводящими к ухудшению репаративных процессов в поврежденных в ходе оперативных вмешательств тканях [26–28].

Первое изучение роли серотонина и гистамина в организме проводилось в экспериментальных условиях на собаках в 1978 г. [33]. Позже, исходя из понимания развития дисфункции ГМ, были проведены эксперименты в лаборатории фармакологии, которую возглавлял М.Д. Машковский [33]. В условиях эксперимента добавление в питательный раствор с отрезком подвздошной кишки кролика антагонистов серотонина происходило нарушение функции ГМ вплоть до полного ее паралича, несмотря на то что раствор аэрировался 95% кислородом, а введение в питательный раствор серотонина адипината (лекарственной формы серотонина) восстанавливало нарушенную функцию ГМ [33]. Особо важно отметить дозозависимый характер угнетения сократительной активности ГМ: меньшие дозы антагонистов серотонина снижали амплитуду сокращений ГМ отрезка кишки на 10–50% от исходного

(нормального) сокращения, а введение тех же антагонистов в больших концентрациях вызывало угнетение ее сократительной активности до 100%, т.е. до полного паралича ГМ и отсутствия фармакологического ответа на введение серотонина адипината в физиологических концентрациях [33].

Согласно предложенной концепции, возникновение дисфункции ГМ в ЖКТ и сосудистом русле у больных в послеоперационном периоде может быть связано как с абсолютным, так и с относительным дефицитом серотонина [31–33].

Важным для понимания данной концепции является тот факт, что лекарственные препараты, применяемые в клинической практике до, во время и после операции (анестетики, антибиотики и др.) способны взаимодействовать с серотониновыми рецепторами ГМ, вызывая ее дисфункцию [26]. И чем тяжелее состояние пациента, тем большее количество экзо- и эндотоксинов циркулирует в крови, а количество и доза лекарственных препаратов, применяемых при лечении, возрастает. Соответственно увеличивается и количество химических веществ (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ и других тканей. Лиганды серотониновых рецепторов подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты серотонина при взаимодействии с серотониновыми рецепторами вызывают паралич гладкой мускулатуры. Агонисты напротив вызывают спазм гладкой мускулатуры. Согласно данной концепции, дисфункция гладкой мускулатуры, возникающая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей [13, 31–33]. В дальнейшем миоциты оказываются неспособными к восприятию нервных импульсов из-за выраженных метаболических сдвигов и внутриклеточного электролитного дисбаланса. Все это ведет к растяжению кишечных петель и повышению внутриполостного давления, приводя к повреждению как всей пищеварительной системы, так и других функциональных систем гомеостаза [13, 31–33].

Для восстановления нарушенной функции ГМ требуется экзогенное введение дополнительных доз серотонина, чтобы «очистить» серотониновые рецепторы и тем самым нормализовать биохимические процессы в ГМ. Таким образом, в данном случае речь идет о коррекции относительной недостаточности серотонина, которая в обычных условиях жизнедеятельности организма и при нормальном кровообращении в тканях в большинстве случаев компенсируется [31, 33, 34].

Обоснованием применения серотонина адипината в послеоперационном периоде у хирургических пациентов авторы концепции синдрома клинической серотониновой недостаточности считают также развитие тканевой гипоксии, обусловленной (при сохранении нормальной функции миокарда и системы дыхания) тремя взаимосвязанными факторами: анемией, уменьшением объема и качества циркулирующей плазмы и наруше-

ниями физиологической функции ГМ [13, 31, 35]. В литературе описано, что введение серотонина адипината способствует уменьшению исходного уровня тканевой гипоксии: уровень внутритканевого кислорода возрастал в среднем более чем на 50%, а в единичных случаях даже достигал нормальных величин [13, 36]. Уменьшение тканевой гипоксии при введении серотонина адипината способствовало также усилению репаративных процессов в области операционных ран, препятствовало развитию несостоятельности анастомозов, моно и полиорганной недостаточности [13, 36].

Серотонин адипинат положительным образом влияет на нарушенную функцию ГМ, локализованных как в ЖКТ, так и в сосудистой системе, что способствует улучшению проявлений сосудистой недостаточности даже в тех случаях, когда известные вазопрессоры неэффективны [34, 37].

Наличие тромбоцитопении и дисфункции ГМ может свидетельствовать об абсолютной серотониновой недостаточности, поскольку именно тромбоциты являются субстратом транспортировки серотонина в кровеносном русле. Поэтому в данном случае для коррекции дисфункции ГМ необходимо введение и серотонина, и тромбоцитов [26].

При возрастной и патологической деградации серотониновых рецепторов ГМ, количество циркулирующего в крови серотонина становится недостаточным для поддержания функции ГМ в физиологических параметрах. Таким образом, с возрастом в организме также развивается относительная серотониновая недостаточность [26].

Следует особо отметить, что биохимическими методами определить относительную серотониновую недостаточность в настоящее время не представляется возможным, поэтому она пока диагностируется и регистрируется лишь фармакологическими и клиническими методами [26].

Анализ результатов клинических исследований и наблюдений применения серотонина адипината в комплексной терапии послеоперационной функциональной кишечной непроходимости у хирургических пациентов

Применение серотонина адипината при послеоперационной ФКН у хирургических пациентов описано в разных литературных источниках.

Так, А.П. Симоненков и его коллеги из Института хирургии им. А.В. Вишневского описали следующую методику применения серотонина адипината для профилактики и лечения ФКН и сосудистой недостаточности: введение серотонина адипината в центральную вену со скоростью 5–10 мг/ч, предварительно растворяя содержимое ампулы (10 мг) в 100–200 мл физиологического раствора [38]. При введении в периферическую вену эту дозу серотонина предварительно растворяли в 200–400 мл физиологического раствора. Подбор скорости введения препарата при сосудистой недостаточности

проводился под контролем артериального давления, а при ФКН – до появления или усиления ослабленной перистальтики и клинических проявлений восстановления моторно-эвакуаторной функции. Для восстановления перистальтики в первые сутки послеоперационного периода использовалось введение в среднем 20–40 мг (10 мг × 2–4 раза в сутки). Если при введении серотонина адипината появлялась гиперемия кожных покровов, тахипноэ, это означало, что доза препарата несколько превышена. В этом случае приостанавливалось на 2–3 мин его введение и вновь продолжалось с меньшей скоростью. Применение серотонина адипината для профилактики и лечения ФКН и сосудистой недостаточности по данной методике было использовано более чем у 1 тыс. хирургических больных, что подтвердило его высокую эффективность [38].

И.А. Соловьев (г. Санкт-Петербург) и соавт. представили результаты собственного клинического наблюдения, целью которого являлось улучшение результатов лечения больных с послеоперационным парезом кишечника после выполнения комбинированных и расширенных плановых оперативных вмешательств при онкологических заболеваниях органов брюшной полости [39]. За период с 2012 по 2013 г. под наблюдением находились 57 пациентов с послеоперационным парезом кишечника. В 1-ю группу (контрольная группа) вошли больные, которым проводилась стимуляция перистальтики кишечника с использованием стандартных методов лечения послеоперационного пареза кишечника (коррекция водно-электролитного обмена, гипоксии, продленная эпидуральная блокада, сакроспинальная блокада, введение 1–2 мл 0,05% раствора прозерина, далее гипертонические клизмы 10% раствором натрия хлорида в количестве 100 мл, дренирование верхних и нижних отделов ЖКТ и т.д.). Во 2-ю группу (основная группа) вошли больные, которым помимо стандартных методов стимуляции перистальтики кишечника дополнительно назначался серотонин адипинат в дозировке 10 мг внутривенно капельно. Показанием к назначению серотонина адипината пациентам основной группы являлся стойкий послеоперационный парез кишечника, проявляющийся в виде клинической картины динамической кишечной непроходимости. Препарат серотонина адипината в дозе 10 мг в разведении на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия вводили внутривенно. Скорость введения препарата составила 20 капель в минуту. Через 1 ч после внутривенного введения 10 мг серотонина адипината у пациентов выполняли электрогастроинтестинографическое исследование. Также проводили динамическую оценку клинических симптомов [39].

Результаты данного наблюдения показали, что стандартная схема стимуляции послеоперационного пареза кишечника позволила в 76% добиться положительного клинического эффекта. А применение серотонина адипината, в дополнение к стандартной схеме лечения, в 93,8% случаев уже в ближайшие 3–5 ч после введения позволило добиться положительного клинического ре-

зультата. У остальных пациентов многократное введение препарата привело к восстановлению перистальтики на 3-и сутки после начала лечения. На фоне применения серотонина адипината аллергических реакций и побочных действий на введение препарата отмечено не было. Таким образом, применение серотонина адипината при развитии послеоперационного пареза кишечника позволило более эффективно, чем стандартная терапия, улучшить результаты лечения больных после обширных абдоминальных операций [39].

В основу диссертационной работы «Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника» положен ретроспективный анализ историй болезни 120 пациентов в возрасте от 18 до 92 лет, оперированных по поводу распространенного перитонита на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2001–2004 гг. [40]. У пациентов с распространенным перитонитом было установлено значительное снижение серотонина в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде, которое усугубляло течение послеоперационного пареза кишечника. Начиная с первых суток послеоперационного периода, после введения серотонина адипината были показаны достоверные отличия ($p < 0,001$) в суммарной мощности как базального, так и максимального уровня миоэлектрической активности ЖКТ между группой с традиционными способами введения и группой больных с эндолимфатическим способом введения серотонина адипината. Эти отличия прослеживались во все сутки послеоперационного периода, и к 5–7-м суткам показано достоверное отличие между суммарной мощностью базального и максимального уровня миоэлектрической активности ЖКТ у больных с традиционными и эндолимфатическим способами введения серотонина адипината. Использование эндолимфатического введения серотонина адипината в раннем послеоперационном периоде позволило раньше восстановить моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ по сравнению с внутримышечным и внутривенным введением препарата, что привело к значительному снижению интоксикации в послеоперационном периоде [38]. Таким образом, для комплексного лечения послеоперационного пареза кишечника у больных с распространенным перитонитом можно рекомендовать эндолимфатическое введение серотонина адипината в дозе 10 мг 1 раз в сутки с первых суток послеоперационного периода [40].

В настоящее время большинство исследователей возникающий при распространенном перитоните синдром энтеральной недостаточности (СЭН) рассматривают в качестве ведущего патологического симптомокомплекса, который сопровождается нарушением всех функций ЖКТ, когда кишечник становится основным источником эндотоксикоза и главным пусковым механизмом в развитии абдоминального сепсиса и тяжелых органных расстройств [41]. Б.М. Белик (г. Ростов-на-Дону) провел работу, целью которой было обосновать

патогенетическую целесообразность и оценить клиническую эффективность использования серотонина адипината в комплексной коррекции СЭН у пациентов с распространенным перитонитом [42]. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения 182 больных с распространенным перитонитом, которые по принципу подхода к коррекции СЭН в послеоперационном периоде были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 92 пациента, которые получали стандартную интенсивную терапию с использованием общепринятых методов стимуляции перистальтики кишечника. Во 2-ю группу были включены 90 пациентов, у которых на фоне стандартного лечения дополнительно осуществляли медикаментозную стимуляцию кишечной перистальтики серотонина адипинатом. Программа исследований включала оценку клинических параметров восстановления моторики кишечника, оценку тяжести состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II, определение содержания в крови серотонина и уровня основных биомаркеров системной воспалительной реакции (СВР), исследование объемного кровотока в сосудах спланхнического русла, измерение внутрибрюшного давления с вычислением значений брюшного перфузионного давления. В результате было установлено, что развитие и прогрессирование абдоминального воспалительного процесса сопровождаются резким уменьшением содержания серотонина в крови, уровень которого в III фазе перитонита снижается в 4,7 раза по сравнению с контрольной величиной. Показано, что применение серотонина адипината в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом способствует раннему восстановлению моторики кишечника и разрешению СЭН, ликвидации интраабдоминальной гипертензии и нарушений спланхнического кровотока, а также быстрому регрессу проявлений СВР и эндотоксикоза. Послеоперационная летальность в 1-й группе больных составила 28,3%, во 2-й группе – 20,0%. Таким образом, был сделан вывод, что включение серотонина адипината в стандарт комплексной корригирующей терапии в послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом является патогенетически обоснованным, так как это способствует раннему восстановлению моторной активности ЖКТ, ликвидации пареза кишечника и разрешению СЭН, что приводит к улучшению результатов хирургического лечения этой категории больных [42].

Таким образом, высокоэффективное действие серотонина адипината, применяемого в комплексной терапии ФКН у пациентов после операций на ЖКТ объясняется тем, что он способствует улучшению состояния нарушенной функции ГМ ЖКТ непосредственно во время его введения.

Заключение

1. Лечение послеоперационной ФКН является актуальной проблемой в хирургии, особенно при выполнении обширных абдоминальных операций.

2. Важная роль в развитии ФКН в хирургической практике придается нарушению нормальной сократительной функции ГМ ЖКТ в результате нарушения взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами – концепция серотониновой недостаточности. Согласно данной концепции, возникновение дисфункции ГМ в ЖКТ и сосудистом русле у пациентов в послеоперационном периоде связано с абсолютным или относительным дефицитом серотонина [26].

3. Результаты клинических исследований и наблюдений показывают, что применение серотонина адипината, начиная с первых часов в послеоперационном периоде, может значительно улучшить результаты и качество лечения пациентов с послеоперационной ФКН, являясь патогенетически обоснованным компонентом комплексной терапии данного состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Story SK, Chamberlain RS. A comprehensive review of evidence-based strategies to prevent and treat postoperative ileus. *Dig Surg* 2009; 26: 265–75. DOI: 10.1159/000227765
2. Lubawski J, Saclarides T. Postoperative ileus: strategies for reduction. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 913–7.
3. Дибиров М.Д., Родионов И.Е., Какубава М.Р. и др. Коррекция внутрибрюшной гипертензии и микроциркуляции у больных острой кишечной непроходимостью старческого возраста. *Московский хирургический журнал*. 2012; 3 (25): 9–14. [Dibirov M.D., Rodionov I.E., Kakubava M.R. et al. Korrekciya vnutribryushnoj gipertenzii i mikrocirkulyacii u bol'nyh ostroj kishechnoj neprohodimost'yu starcheskogo vozrasta. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal*. 2012; 3 (25): 9–14 (in Russian).]
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А. и др. Хирургическое лечение перитонита. *Инфекции в хирургии*. 2007; 5: 7–10. [Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Eryuhin I.A. et al. Hirurgicheskoe lechenie peritonita. *Infekcii v hirurgii*. 2007; 5: 7–10 (in Russian).]
5. Luckey A et al. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch. Surg* 2003; 138: 206–14.
6. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg* 1995; 221: 469–78.
7. Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. *Хирургия*. 2017; 3. DOI: 10.17116/hirurgia2017376-85. [Homyakov E.A., Rybakov E.G. Posleoperacionnyj parez zheludochno-kishechnogo trakta. *Hirurgiya*. 2017; 3. DOI: 10.17116/hirurgia2017376-85 (in Russian).]
8. Livingston EH, Passaro EP. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 121–32.
9. Baig MK, Wexner SD. Postoperative ileus: a review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 516–26.
10. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol* 2005; 174: 1231–37.
11. Ferraz AA, Cowles VE, Condon RE et al. Nonopioid analgesics shorten the duration of postoperative ileus. *Am Surg* 1995; 61: 1079–83.
12. Schwarz NT, Beer-Stolz D, Simmons RL, Bauer AJ. Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg* 2002; 235 (1): 31–40.
13. Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8 (2): 112–18. [Solov'ev I.A., Kolunov A.V. Posleoperacionnyj parez kishechnika – problema abdominal'noj hirurgii. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2013; 8 (2): 112–18 (in Russian).]
14. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kodde A et al. Activation of an adrenergic and vagally-mediated NANC pathway in surgery-induced fundic relaxation in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 1999; 11 (6): 467–74.
15. De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JG et al. Effect of adrenergic and nitergic blockade on experimental ileus in rats. *Br J Pharmacol* 1997; 120 (3): 464–8.
16. Tache Y, Monnikes H, Bonaz B et al. Role of CRF in stress-related alterations of gastric and colonic motor function. *Ann NY Acad Sci* 1993; 697: 233–43.
17. Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните. *Проблемы стоматологии*. 2016; 12 (4): 84–9. [Chernyad'ev S.A., Bulaeva E.I., Kubasov K.A. Patogeneticheskie aspekty razvitiya pareza kishechnika pri peritonite. *Problemy stomatologii*. 2016; 12 (4): 84–9 (in Russian).]
18. Курыгин А.А., Багаев В.А., Курыгин А.А. и др. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях. СПб.: Наука, 1994. [Kurygin A.A., Bagaev V.A., Kurygin A.A. et al. Motornaya funkciya tonkoj kishki v norme i pri nekotoryh patologicheskix sostojaniyah. *Saint Petersburg: Nauka*, 1994 (in Russian).]
19. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. М.: Медицина, 1999. [Petrov V.P., Eryuhin I.A. *Kishechnaya neprohodimost'*. Moscow: Medicina, 1999 (in Russian).]
20. Jones RS. Specific enhancement of neuronal responses to catecholamine by p-tyramine. *J Neurosci Res* 1981; 6 (1): 49–61.
21. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89 (5): 1070–7.
22. Espat NJ, Cheng G, Kelley MC. Vasoactive intestinal peptide and substance P receptor antagonists improve postoperative ileus. *J Surg Res* 1995; 58 (6): 719–23.
23. Kepser LJ, Homberg JR. The neurodevelopmental effects of serotonin: a behavioural perspective. *Behav Brain Res* 2015; 277: 3–13.
24. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20 (1): 14–21.
25. Terry N, Margolis KG. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 319–42.
26. Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (часть 3): 621–9. [Shur V.Yu., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V. et al. Serotonin: biologicheskie svoystva i perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7 (Part 3): 621–9 (in Russian).]
27. Симоненков А.П. Аргументы в пользу уточнения классификации гипоксических состояний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 2: 146–51. [Simonenkov A.P. Argumenty v pol'zu utochneniya klassifikacii gipoksicheskix sostojanij. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1999; 2: 146–51 (in Russian).]
28. Федоров В.Д., Симоненков А.П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных. *Вестник хирургии*. 1998; 3: 15–9. [Fedorov V.D., Simonenkov A.P. Konceptsiya klinicheskogo primeneniya serotoninu adipinata pri lechenii hirurgicheskix bol'nyh. *Vestnik hirurgii*. 1998; 3: 15–9 (in Russian).]
29. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. *Surgery [Hirurgija]*. 2003; 3: 76–80.
30. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. *Bulletin of intensive care [Vestnik intensivnoj terapii]*. 2005; 1: 53–7.
31. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии? *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997; 1: 103–10. [Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Yavlyetsya li hronicheskaya serotoninovaya nedostatatochnost' osnovoj diabeticheskoy i vozrastnoj angiopatii? *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1997; 1: 103–10 (in Russian).]
32. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных. *Хирургия*. 2003; 3: 76–80.

- [Simonenkov A.P., Fyodorov V.D. Profilaktika i lechenie serotoninovoj nedostatochnosti u hirurgicheskikh bol'nyh. *Hirurgiya*. 2003; 3: 76–80 (in Russian).]
33. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М. и др. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 1: 53–7. [Simonenkov A.P., Fyodorov V.D., Klyuzhev V.M. et al. *Primenenie serotoninina adipinata dlya vosstanovleniya narushennoj funktsii gladkoj muskulatury u hirurgicheskikh i terapevticheskikh bol'nyh. Vestnik intensivnoj terapii*. 2005; 1: 53–7 (in Russian).]
 34. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла. *Вестник РАМН*. 1994; 6: 11–5. [Simonenkov A.P., Fyodorov V.D., Fyodorov A.V. et al. *Mekhanizm endogennoj vazomotoriki i gladkomyshechnoj nedostatochnosti mikrotsirkulyatornogo rusla. Vestnik RAMN*. 1994; 6: 11–5 (in Russian).]
 35. Simonenkov A.P., Fyodorov V.D. *Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]*. 1997; 1: 103–10.
 36. Lazarenko V.A., Simonenkov A.P., Lazarev E.V. *Actual problems of medicine and pharmacy*. In: *Aktual'nye problemy mediciny i farmatsii. Kursk, 2001. Pp. 307–9*.
 37. Федоров В.Д., Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных. *Хирургия*. 2003; 3: 76–80. [Fyodorov V.D., Simonenkov A.P. *Profilaktika i lechenie serotoninovoj nedostatochnosti u hirurgicheskikh bol'nyh. Hirurgiya*. 2003; 3: 76–80 (in Russian).]
 38. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 1 (Клиническая фармакология). [Simonenkov A.P., Fyodorov V.D., Klyuzhev V.M., Ardashev V.N. *Primenenie serotoninina adipinata dlya vosstanovleniya narushennoj funktsii gladkoj muskulatury u hirurgicheskikh i terapevticheskikh bol'nyh. Vestnik intensivnoj terapii*. 2005; 1 (Klinicheskaya farmakologiya) (in Russian).]
 39. Соловьев И.А., Кабанов М.Ю., Луфт В.М. и др. Современный подход к комплексной терапии послеоперационного пареза кишечника у хирургических больных. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8 (4). [Solov'ev I.A., Kabanov M.YU., Luft V.M. et al. *Sovremennyy podhod k kompleksnoj terapii posleoperacionnogo pareza kishechnika u hirurgicheskikh bol'nyh. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2013; 8 (4) (in Russian).]
 40. Колунов А.В. Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника. Автореферат дис. по медицине. Дата доступа 10.11.2022. URL: <https://medical-diss.com/medicina/endolimfaticeskaya-infuziya-serotonina-adipinata-v-kompleksnom-lechenii-posleoperatsionnogo-paraiza-kishechnika> [Kolunov A.V. *Endolimfaticeskaya infuziya serotoninina adipinata v kompleksnom lechenii posleoperacionnogo paraiza kishechnika. Avtoreferat dis. po medicene. Data dostupa 10.11.2022. URL: https://medical-diss.com/medicina/endolimfaticeskaya-infuziya-serotonina-adipinata-v-kompleksnom-lechenii-posleoperatsionnogo-paraiza-kishechnika* (in Russian).]
 41. Власов А.П., Болотских В.А., Рубцов О.Ю. Прогностические критерии эндотоксикоза по энтеральной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3. [Vlasov A.P., Bolotskih V.A., Rubcov O.Yu. *Prognosticheskie kriterii endotoksikoza po enteral'noj nedostatochnosti. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3 (in Russian).]
 42. Белик Б.М. Оценка клинической эффективности препарата серотонина адипинат в лечении и профилактике синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните. *Хирургия*. 2016; 9. Дата доступа 10.11.2022. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2016/9/downloads/ru/1002312072016091076> [Belik B.M. *Otsenka klinicheskoy effektivnosti preparata serotoninina adipinat v lechenii i profilaktike sindroma enteral'noj nedostatochnosti pri rasprostranennom peritonite. Hirurgiya*. 2016; 9. Data dostupa 10.11.2022. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2016/9/downloads/ru/1002312072016091076 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Магомедов Марат Адессович – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1972-7336

Marat A. Magomedov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Chief doctor, Pirogov City Clinical Hospital №1 Moscow Health Care Department. ORCID: 0000-0002-1972-7336

Гришина Людмила Александровна – зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии №2, ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4712-2414

Lyudmila A. Grishina – Head of the Department, Pirogov City Clinical Hospital №1 Moscow Health Care Department. ORCID: 0000-0002-4712-2414

Масолитин Сергей Викторович – зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии №1, ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6809-6163

Sergey V. Masalitin – Head of the Department, Pirogov City Clinical Hospital №1 Moscow Health Care Department. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Колерова Ирина Владимировна – врач-анестезиолог-реаниматолог отд.-ния реанимации и интенсивной терапии №2, ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2183-1765

Irina V. Kolerova – Anesthesiologist, Pirogov City Clinical Hospital №1 Moscow Health Care Department. ORCID: 0000-0002-2183-1765

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

При поддержке компании ТДС-Фарма

Сравнительное биофармацевтическое исследование твердых лекарственных форм фебуксостата

М.В. Ларский, Д.С. Золотых, А.С. Чиряпкин, В.В. Верниковский

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия
larsky.mikhail@gmail.com

Аннотация

Цель. Биофармацевтическая оценка лекарственных препаратов фебуксостата в виде различных твердых лекарственных форм (капсул и таблеток, покрытых оболочкой), включающая сравнение используемых в их составе вспомогательных веществ, процессов распадаемости в статических условиях и профилей кинетики растворения.

Материалы и методы. Объектом исследования стали покрытые оболочкой таблетки Азурикс® и твердые желатиновые капсулы Подагрель, содержащие фебуксостат в дозировке 80 мг. Для оценки процесса распадаемости лекарственных форм использовалась модель распадаемости в статических условиях. Количественное определение фебуксостата в пробах при исследовании сравнительной кинетики растворения проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. При оценке морфологических изменений лекарственных форм в статических условиях, моделирующих среду желудка, установлены различные характеры и скорости их распадаемости, подкрепленные отличиями в качественном составе использованных вспомогательных веществ. Изучение сравнительной кинетики растворения также показало разную скорость высвобождения фебуксостата из исследуемых лекарственных форм.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии композиции вспомогательных веществ на поведение лекарственных форм в средах организма и, в частности, на их распадаемость, что, в свою очередь, определяет скорость и степень высвобождения действующего компонента. Таким образом, тест демонстрирует выраженные отличия в биофармацевтических параметрах двух лекарственных форм фебуксостата, которые могут влиять на биодоступность изучаемых препаратов.

Ключевые слова: фебуксостат, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, высвобождение *in vitro*, распадаемость в статических условиях, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Для цитирования: Ларский М.В., Золотых Д.С., Чиряпкин А.С., Верниковский В.В. Сравнительное биофармацевтическое исследование твердых лекарственных форм фебуксостата. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 78–95. DOI: 10.47407/kr2022.3.4.0012090p

The comparative biopharmaceutical study of febuxostat solid dosage forms

Mikhail V. Larsky, Denis S. Zolotych, Aleksei S. Chiriapkin, Vladislav V. Vernikovskiy

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, Russia
larsky.mikhail@gmail.com

Abstract

Aim. Biopharmaceutical assessment of various solid dosage forms (capsules and coated tablets) of febuxostat formulations including comparison of excipients used in these dosage forms, disintegration pathways under static conditions, and dissolution kinetic profiles.

Methods. The Azurix® coated tablets and Podagrel hard gelatin capsules containing 80 mg of febuxostat were the object of the study. The model of disintegration under static conditions was used to assess disintegration of the dosage forms. Quantification of febuxostat in the samples during the comparative study of dissolution kinetics was performed by high-performance liquid chromatography.

Results. When assessing morphological changes of dosage forms in the static model developed to simulate gastric environment, various disintegration patterns and rates confirmed by the differences in the qualitative composition of the excipients used were defined for these dosage forms. The comparative kinetics study showed different rates of febuxostat release from the studied dosage forms.

Conclusion. The findings demonstrate a significant impact of the excipient composition on the behavior of dosage forms in the body environment, particularly on the dosage form disintegration, which in turn defines the rate and degree of the active ingredient release. Thus, the test shows pronounced differences in biopharmaceutical parameters, capable of affecting the studied drugs bioavailability, between two febuxostat dosage forms.

Key words: febuxostat, coated tablets, capsules, *in vitro* release, disintegration under static conditions, high-performance liquid chromatography.

For citation: Larsky M.V., Zolotych D.S., Chiriapkin A.S., Vernikovskiy V.V. The comparative biopharmaceutical study of febuxostat solid dosage forms. Clinical review for general practice. 2022; 6: 78–95. DOI: 10.47407/kr2022.3.4.0012090p

Введение

Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия), вызванное рядом факторов, как алиментарных, так и генетических, может приводить к отложению кристаллов мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях и внутренних органах –

подагре, которая является в настоящее время распространенным заболеванием [1]. Длительный повышенный уровень мочевой кислоты в крови связывается также с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) и

уровня смертности от всех причин [2]. Результаты многолетних исследований указывают также на то, что высокий уровень мочевой кислоты является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии [3]. Все это показывает на необходимость контроля и управления концентрацией мочевой кислоты в плазме крови человека.

Фебуксостат представляет собой 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильную кислоту и является селективным непуриновым ингибитором ксантиноксиредуктазы (КОР) – фермента, участвующего в обмене пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов. Стойко и длительно подавляя активность КОР, фебуксостат блокирует превращение ксантина в мочевую кислоту, что приводит к снижению концентрации уратов в сыворотке крови [4].

Фармакокинетика фебуксостата изучена в основном с точки зрения его биодоступности (относительной), а также вопросов скорости и путей выведения из организма человека [1, 4, 5]. В то же время вопросы абсорбции фебуксостата освещены в литературе недостаточно, однако имеются сведения о том, что скорость достижения и величина максимальной концентрации в плазме крови прямо пропорциональна дозе фебуксостата в диапазоне от 10 до 240 мг [6]. Исходя из этого, на скорость всасывания фебуксостата может оказывать влияние скорость и степень его высвобождения из лекарственной формы.

В настоящее время при изучении биодоступности лекарственных препаратов внимание привлекают процессы, протекающие непосредственно после приема лекарственной формы, т.е. ее поведение в момент контакта с жидкостями пищеварительной системы. При этом отмечается, что характер и кинетика распадаемости имеют решающее значение для качества и эффективности пероральных твердых лекарственных форм.

Распад таблеток или капсул приводит к образованию твердых фрагментов и частиц в водной среде и предшествует растворению и высвобождению действующего компонента. Таким образом, процесс распадаемости твердой лекарственной формы предвещает дальнейшее поведение лекарственного средства в организме, описываемого классической схемой LADME(R). Вместе с тем констатируется, что закрепленные в нормативной документации методы оценки распадаемости и растворения не позволяют оценить протекающие при этом микропроцессы, например смачивание, проникновение влаги в лекарственную форму, а также набухание, что особенно важно при оценке эффективности введения в состав лекарственных форм супердизинтегрантов [7].

Для оценки способности таблеток высвобождать заключенный в них действующий компонент в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания (ГФ) включен тест «Распадаемость» на модели так называемой «качающейся корзинки». Колебательные движения, создаваемые в емкости прибора для определения распадаемости, происходят в вертикальной плос-

кости при частоте 28–32 цикла в 1 мин (т.е. примерно 1 колебание каждые 2 с) и призваны моделировать перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако, как и любая другая модель, «качающаяся корзинка» достаточно условна, а интенсивное механическое воздействие динамических потоков жидкости мешает в полной мере оценить процесс распада таблетки и влияние на него используемых вспомогательных веществ и технологических приемов.

В литературе описана модель изучения процесса распадаемости (дизинтеграции) твердых лекарственных форм в статичных условиях, в которых исключается искусственное движение жидкости, не позволяющее фиксировать отличия протекающих изменений для разных объектов исследования [8, 9].

Согласно данным литературы, величина pH среды в желудке составляет от 1,0 до 3,0, а время прохождения этого отдела ЖКТ лекарственным препаратом составляет 30–40 мин [10, 11]. Согласно рекомендациям ГФ таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы должны распадаться в течение 30 мин. Исходя из этого, можно заключить, что процесс распада лекарственных форм (за исключением кишечнорастворимых) происходит именно в желудке человека. Таким образом, модель распадаемости в статичных условиях в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной описывает типичную ситуацию приема лекарственного препарата в виде твердой лекарственной формы (таблетки или капсулы), которая после проглатывания находится в состоянии относительного покоя в желудочном соке [12].

Целью настоящего исследования является сравнительная биофармацевтическая оценка лекарственных препаратов фебуксостата в виде различных твердых лекарственных форм (капсул и таблеток, покрытых оболочкой), включающая сравнение используемых вспомогательных веществ, процессов распадаемости лекарственных форм в статических условиях и профилей кинетики растворения.

Материалы и методы исследования

Процесс распадаемости твердых лекарственных форм в статических условиях изучали в соответствии с методиками, описанными в литературе [8, 9]. Для этого в стеклянную емкость объемом 1000 мл наливали модельную среду. Систему термостатировали при $37,0 \pm 0,1$ °С в течение 30 мин, затем в среду помещали изучаемую твердую лекарственную форму (таблетку, капсулу) и визуально контролировали процесс распадаемости. Фиксацию результатов вели с помощью цифровой зеркальной фотокамеры Nikon D5100 с объективом для макросъемки.

В качестве среды распадаемости был выбран 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (pH 1,2), имитирующий желудочный сок. Растворы с pH 4,5 и pH 6,8, моделирующие среду отделов кишечника, не использовались, поскольку распадаемость твердых лекарственных форм немедленного высвобождения происходит в среде желудка [10].

Для изучения кинетики растворения использовали тестер растворения РС-1 типа «Лопастная мешалка». Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [13]. Объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения мешалки – 75 об/мин.

В качестве сред растворения выбраны фосфатные буферные растворы с pH 6,0 (среда контроля качества) и pH 6,8 (имитирует среду в среднем отделе тонкой кишки). Использование кислых сред с pH 4,5 и pH 1,2, также рекомендуемых для проведения теста сравнительной кинетики растворения, не является репрезентативным в отношении изучения высвобождения фебуксостата из его лекарственных форм в связи с его низкой растворимостью при данных значениях pH [14].

Перед использованием среды растворения деаэрировали нагреванием до температуры 41 °С при осторожном перемешивании и фильтрованием под вакуумом через нейлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм при энергичном перемешивании. После фильтрования продолжали воздействие вакуумом в течение 5 мин.

Для испытания в сосуд для растворения помещали единицу лекарственной формы (таблетку или капсулу). Для предупреждения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения использовали грузило из инертного материала, удерживающее лекарственную форму на дне сосуда. Через 5, 10, 15, 30 и 45 мин отбирали аликвоту раствора объемом 10,0 мл и фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первую порцию фильтрата. Объем среды сразу после отбора каждой пробы восполняли внесением по 10,0 мл свежей среды растворения и продолжали перемешивание.

Количественное определение фебуксостата в пробах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Dionex Ultimate 3000 с УФ-детектором VWD-3000 (Thermo Scientific, США) с колонкой Luna C18(2) размером 250×4,6 мм, зернение сорбента 5 мкм (Phenomenex, США). Подвижная фаза А – 0,1 М водный раствор аммония ацетата с pH 4,0, подвижная фаза В – ацетонитрил. Режим элюирования изократический, объемное соотношение подвижных фаз А и В 1:1.

Количество действующего вещества (фебуксостата), высвободившегося в среду растворения относительно заявленного содержания, в процентах (X), рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{S \times \alpha_o \times 900 \times 1 \times P}{S_o \times L \times 10 \times 10} = \frac{S \times \alpha_o \times P \times 9}{S \times L},$$

где S – площадь пика фебуксостата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_o – площадь пика фебуксостата на хроматограмме стандартного раствора;

α_o – навеска стандартного образца (СО) фебуксостата в миллиграммах;

P – содержание основного вещества в СО фебуксостата в процентах;

L – заявленное содержание фебуксостата в таблетке (капсуле) в миллиграммах.

Результаты и их обсуждение

При оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов значительное внимание уделяется различиям по качественному и сопоставимости по количественному составу используемых вспомогательных веществ [15]. Для проведения данной оценки было проведено изучение свойств вспомогательных веществ, использованных в изучаемых лекарственных препаратах. Результаты, полученные при использовании литературных источников [10, 11, 16], представлены в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, композиции изучаемых лекарственных препаратов в основных аспектах схожи, что объясняется близостью используемых лекарственных форм. При некотором упрощении обе исследуемые лекарственные формы можно рассматривать как варианты «твердой лекарственной формы, заключенной в оболочку». С этой точки зрения становятся заметны аналогичные подходы в создании обеих композиций: использование микрокристаллической целлюлозы в качестве наполнителя, кроскармеллозы натрия в качестве разрыхлителя и сочетания кремния диоксида коллоидного и магния стеарата как веществ, способствующих скольжению. Вместе с тем в составах имеются и существенные различия.

В связи с тем, что в доступных открытых источниках не удалось обнаружить количественные составы изучаемых лекарственных препаратов, было проведено только качественное сравнение составов. При этом в случае, если вспомогательное вещество выполняет несколько функций, то, в соответствии с рекомендациями «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза», его относили к той группе вспомогательных веществ, отличия в содержании для которой указаны как наиболее критичные [15]. Результаты представлены в табл. 2.

Качественное сопоставление составов изучаемых препаратов (см. табл. 2) позволяет выявить ряд отличий, которые могут оказывать значительное влияние на процессы распадаемости и растворения. Так, в качестве наполнителя в лекарственном препарате Подагрель использован лактозы моногидрат – «стандартный» наполнитель, основными технологическими преимуществами которого является хорошая сыпучесть и низкая гигроскопичность. В качестве наполнителя в лекарственном препарате Азурикс® используется маннитол, более характерный для жевательных таблеток из-за приятного вкуса. Однако для ряда модификаций маннитола указывается способность обеспечивать ускоренную распадаемость таблеток [10, 11].

В качестве разрыхлителя в состав таблеток Азурикс® включен натрия гидрокарбонат, который при контакте с хлористоводородной кислотой желудочного сока образует бинарную газообразующую смесь «кислота – гидрокарбонат», вызывающую быструю распадаемость

Таблица 1. Характеристика вспомогательных веществ, использованных в составе исследуемых лекарственных препаратов фебуксостата <i>Table 1. Characteristics of excipients used in the studied febuxostat formulations</i>	
Наименование	Свойства
<i>Подагрель (содержимое капсулы)</i>	
Лактозы моногидрат	В производстве таблеток и капсул используется в качестве наполнителя. Низкая гигроскопичность. Легко растворим в воде. Обладает относительно слабыми связывающими свойствами. Хорошо сочетается с микрокристаллической целлюлозой
Целлюлоза микрокристаллическая	Выполняет ряд функций: связующий агент, наполнитель в таблетках и капсулах, дезинтегрант (разрыхлитель) слабого набухания в таблетках. Снижает трение при таблетировании. Практически нерастворима в воде и разбавленных кислотах. Хорошо сочетается с лактозой
Гипролоза	Связующее вещество, разрыхлитель, суспенгатор. Образует матрицы со скоростью высвобождения, регулируемой за счет изменения вязкости
Кроскармеллоза натрия	Супердезинтегрант (разрыхлитель) сильного набухания. Увеличивает биодоступность за счет ускорения распадаемости. Дезинтеграция обусловлена контактом с жидкостью, поэтому количество скользящих веществ должно быть минимальным
Кремния диоксид коллоидный	Скользкое вещество. Разрыхлитель. Препятствует слеживанию. Сокращает время распадаемости таблеток, облегчает гидрофилирование липофильных веществ (так называемый не набухающий увлажнитель). Противостоит негативному действию стеаратов
Магния стеарат	Смазывающее вещество. Несколько снижает текучесть таблетлируемых масс. Замедляет распадаемость, препятствуя проникновению растворяющей среды в таблетку. При растворении таблеток дает агломерацию («пену»)
<i>Подагрель (стенки капсулы)</i>	
Титана диоксид	Пигмент
Железа оксиды (красный, желтый, черный)	Пигменты
Желатин	Образует стенку капсулы
<i>Азурик® (ядро таблетки)</i>	
Маннитол (маннит)	Наполнитель в таблетках. Обладает высокой пластичностью и низкой гигроскопичностью. Отдельные модификации способствуют ускоренной дезинтеграции таблеток (обеспечивают распадаемость таблеток в течение 4 мин). Улучшает растворимость
Кроскармеллоза натрия	Супердезинтегрант (разрыхлитель) сильного набухания. Увеличивает биодоступность за счет ускорения распадаемости. Дезинтеграция обусловлена контактом с жидкостью, поэтому количество скользящих веществ должно быть минимальным
Натрия гидрокарбонат	Разрыхлитель. При контакте с желудочным соком образует с хлористоводородной кислотой бинарную газообразующую смесь, что приводит к диспергированию таблеток. Улучшает растворение слабых кислот
Целлюлоза микрокристаллическая	Выполняет ряд функций: связующий агент, наполнитель в таблетках и капсулах, дезинтегрант (разрыхлитель) слабого набухания в таблетках. Снижает трение при таблетировании. Практически нерастворима в воде и разбавленных кислотах. Хорошо сочетается с лактозой
Магния стеарат	Смазывающее вещество. Несколько снижает текучесть таблетлируемых масс. Замедляет распадаемость, препятствуя проникновению растворяющей среды в таблетку. При растворении таблеток дает агломерацию («пену»)
Натрия лаурилсульфат	Анионное ПАВ. Улучшает смачиваемость и водонепроницаемость как в кислой, так и в щелочной среде. Синергетически действует с разрыхлителями
Тальк	Скользкое и смазывающее вещество. Увеличивает прочность и время распадаемости таблеток. Оказывает травмирующее действие на слизистую ЖКТ
Кремния диоксид коллоидный	Скользкое вещество. Разрыхлитель. Препятствует слеживанию. Сокращает время распадаемости таблеток, облегчает гидрофилирование липофильных веществ (так называемый не набухающий увлажнитель). Противостоит негативному действию стеаратов
<i>Азурик® (оболочка таблетки)</i>	
Гипромеллоза (ОПМЦ или ГПМЦ)	В оболочках используется как адгезив и пленкообразователь (образует желудочнорастворимые пленки). Обладает высокой скоростью гидратации
Макрогол 6000 (ПЭГ 6000)	Адгезив и пластификатор пленочных оболочек. Применяют при получении полимерных суспензий пигментов для оболочек таблеток и как усилитель блеска. Растворим в воде, при растворении формирует каналы в матрицах
Титана диоксид	Пигмент
Тальк	В оболочках используется как структуро- (каркасо-) образующий компонент. Также препятствует склеиванию
Железа оксид (желтый)	Пигмент

Таблица 2. Сопоставление составов таблетированного и капсулированного препаратов фебуксостата
Table 2. Comparison of the composition of febuxostat tablets and capsules

Наименование компонента	Подагрель капсулы	Азурикс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Наполнители	Лактозы моногидрат	Маннитол
Разрыхлители	Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза
	Кроскармеллоза натрия	Кроскармеллоза натрия
	–	Натрия гидрокарбонат
	–	Натрия лаурилсульфат
Связующие вещества	Гипролоза	–
Вещества, способствующие смазыванию (лубриканты)	Магния стеарат	Магния стеарат
Вещества, способствующие скольжению	Кремния диоксид коллоидный	Кремния диоксид коллоидный
	–	Тальк

таблетки [16]. Кроме того, в составе лекарственного препарата Азурикс® используется смачивающее поверхностно активное вещество – натрия лаурилсульфат, также способствующее распадаемости. Таким образом, следует отметить, что Подагрель содержит только разрыхлители набухающего действия со слабым (микрокристаллическая целлюлоза) и сильным (кроскармеллоза натрия) набуханием. Лекарственный препарат Азурикс® дополнительно к указанным двум разрыхлителям содержит газообразующее вещество (натрия гидрокарбонат) и смачивающее вещество (натрия лаурилсульфат), что позволяет сделать предположение о более высокой скорости распадаемости данного лекарственного препарата, а значит прогнозировать более высокую биодоступность.

Вспомогательным веществом, для которого известно препятствование процессу смачивания, и, следовательно, растворению и распадаемости, является магния стеарат, представленный в композициях обоих лекарственных препаратов. Для снижения адгезии порошков и гранул к поверхностям оборудования магния стеарат в настоящее время наносят опудриванием поверхности частиц. Образующийся тонкий слой способствует скольжению частиц при контакте, однако одновременно препятствует смачиванию и проникновению воды.

Для нейтрализации негативного эффекта магния стеарата применяется другое известное скользящее вспомогательное вещество – коллоидный диоксид кремния, или аэросил. Для аэросила описано гидрофилирующее действие в отношении липофильных поверхностей, благодаря чему улучшается смачиваемость, что, в свою очередь, ведет к ускорению процессов распадаемости и растворения.

Оболочки, используемые в изучаемых лекарственных препаратах, также значительно отличаются. Лекарственный препарат Подагрель представляет собой твердые капсулы с крышечкой, оболочка которых образована желатином. Желатин растворяется в воде, проходя через стадию предварительного набухания. Оптимальной температурой для его растворения является температура выше 40 °C [16], что выходит за пределы физиологической нормы. В лекарственном препарате Азу-

рикс® таблетки-ядра покрыты комбинированной оболочкой из гипромеллозы и макрогола 6000. Оба эти полимера достаточно быстро растворяются в воде, при этом для гипромеллозы указывается способность к быстрой гидратации, а для макрогола 6000 известна способность формировать в матрице, в которой он распределен, каналы, по которым может проникать вода [10]. Таким образом, качественные составы оболочек позволяют предположить более быстрое растворение пленочной оболочки таблеток Азурикс® по сравнению с желатиновой оболочкой капсул Подагрель.

В фармакологии этапы взаимодействия ЛС с организмом характеризуются аббревиатурой LADME, т.е. «высвобождение, всасывание, распределение, метаболизм и выведение». Все эти критерии влияют на кинетику воздействия ЛС на ткани и, следовательно, влияют на действие и фармакологическую активность соединения как ЛС. Однако критерий «высвобождение» в случае использования твердых ЛФ обусловлен двумя процессами – распадаемостью и растворением. Эти процессы тесно связаны, протекают в основном одновременно, однако имеют различный характер.

Распадаемость подразумевает механическое нарушение целостности твердой ЛФ (таблетки, капсулы и т.д.) и обусловлено технологическими особенностями получения конкретной ЛФ (способ и параметры получения, используемые ингредиенты).

Растворение, т.е. переход действующего вещества в форму отдельных молекул или ионов, является процессом физико-химическим и обусловлено свойствами и состоянием растворяемого вещества (кристалличность частиц, их размеры, объем распределения и др.) и условиями растворения (температуры, состава растворителя, pH и др.).

Для подтверждения гипотезы о различиях в скорости и характере распадаемости исследуемых лекарственных препаратов было проведено изучение распадаемости в статических условиях. Для фиксации процесса распадаемости использовалась фото- и видеосъемка на цифровую камеру с макрообъективом, позволяющая оценить происходящие морфологические изменения лекарственных форм при распаде в статических условиях (pH 1,2; 37,0±0,1 °C) и обеспечить визуализацию

Рис. 1. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях.

Fig. 1. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.

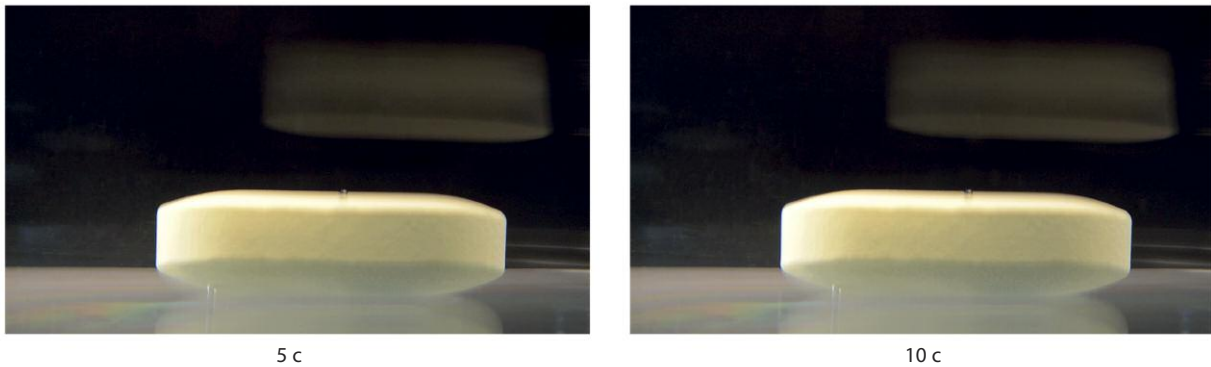


Рис. 2. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 2. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

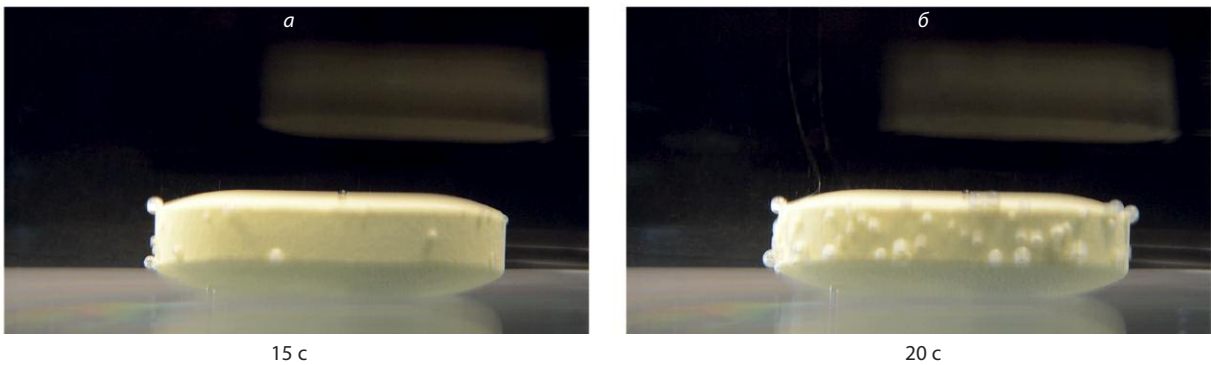
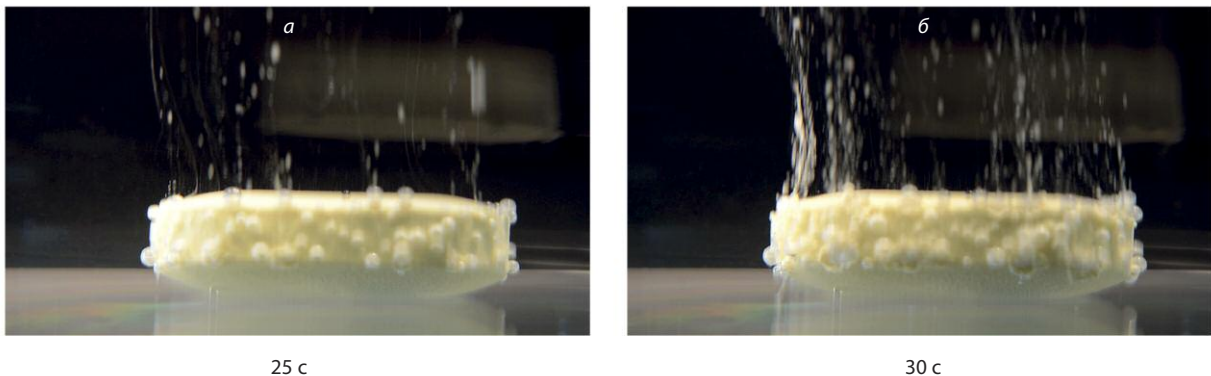


Рис. 3. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 3. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



процесса распада изучаемых лекарственных препаратов.

При изучении лекарственного препарата Азурикс® (таблетки, покрытые оболочкой) были получены следующие результаты.

Таблетки, как объекты, обладающие высокой плотностью, полностью погружаются в среду, моделирующую желудочный сок.

В течение первых десяти с небольшим секунд (рис. 1) визуально не отмечается каких-либо изменений, однако в это время протекает процесс гидратации и частичного растворения оболочки.

На 15-й секунде (рис. 2, а) на поверхности оболочки начинают появляться пузырьки газа. С высокой долей

вероятности это объясняется возникновением в пленочной оболочке таблетки микроканалов, через которые жидкая среда вступает в контакт с ядром таблетки. Формирование микроканалов в пленке, образованной гипромеллозой, может протекать благодаря наличию в ее составе молекул макрогиола 6000, которые быстро гидратируются и служат своеобразным «проводником» жидкой фазы. Поступившая по микроканалу среда контактирует с корпусом таблетки, в результате чего одновременно запускается ряд процессов. Ключевую роль в дальнейшем распаде таблетки, по-видимому, играет процесс химического взаимодействия натрия гидрокарбоната с хлористоводородной кислотой, в результате чего и начинается газообразование.

Рис. 4. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях.

Fig. 4. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.

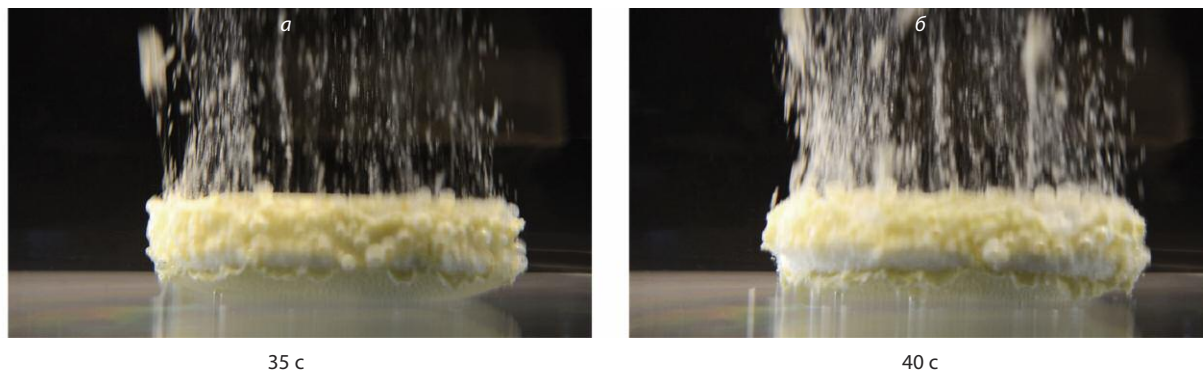


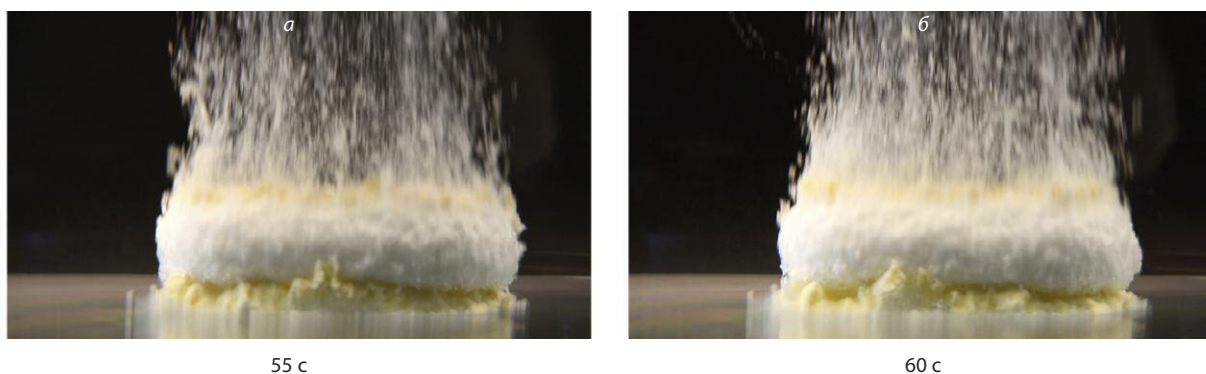
Рис. 5. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 5. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



Рис. 6. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 6. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



На 20-й секунде (рис. 2, б) количество пузырьков газа на поверхности таблетки увеличивается, что свидетельствует об увеличении количества микроканалов в пленочной оболочке. Можно заметить, что пузырьки газа сосредоточены преимущественно на боковых гранях таблетки. Возможно, причина этого явления состоит в меньшей толщине оболочки на боковых поверхностях по сравнению с верхней и нижней плоскостями таблетки.

На 25-й секунде (рис. 3, а) газообразование усиливается настолько, что начинается отрыв пузырьков газа от поверхности таблетки. Кроме того, становится заметным процесс растворения оболочки, его можно зафиксировать визуально по окрашенным микропотокам жидкости.

На 30-й секунде (рис. 3, б) процессы газообразования и растворения приводят к нарушению целостности оболочки, которое происходит на боковых поверхностях таблетки.

На 35-й секунде (рис. 4, а) можно зафиксировать практически полный разрыв между нижней пленкой оболочки и ее боковыми частями из-за интенсивного газообразования. Отдельные фрагменты пленки при этом захватываются восходящим газо-жидкостным потоком и уносятся от таблетки.

На 40-й секунде (рис. 4, б) боковые поверхности таблетки обнажаются наполовину, газообразование протекает чрезвычайно активно, становится заметным начинающийся процесс деформации ядра таб-

Рис. 7. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях.

Fig. 7. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.

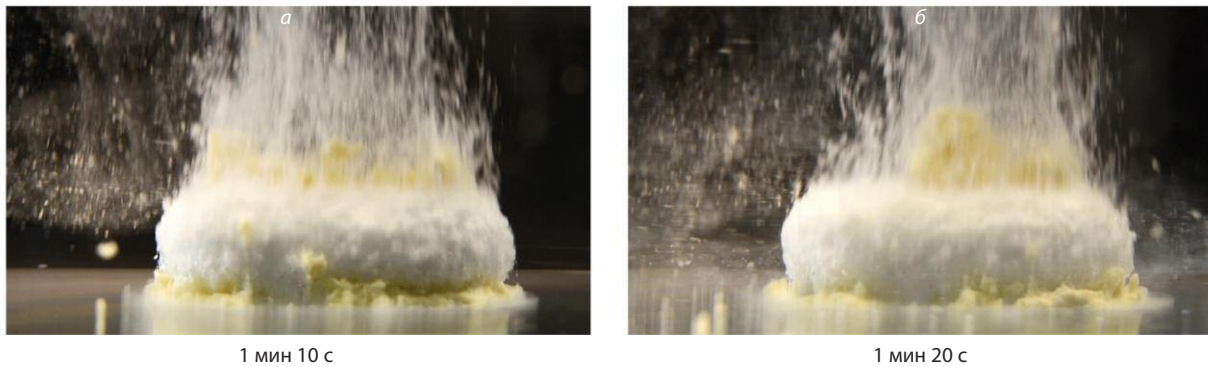


Рис. 8. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 8. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

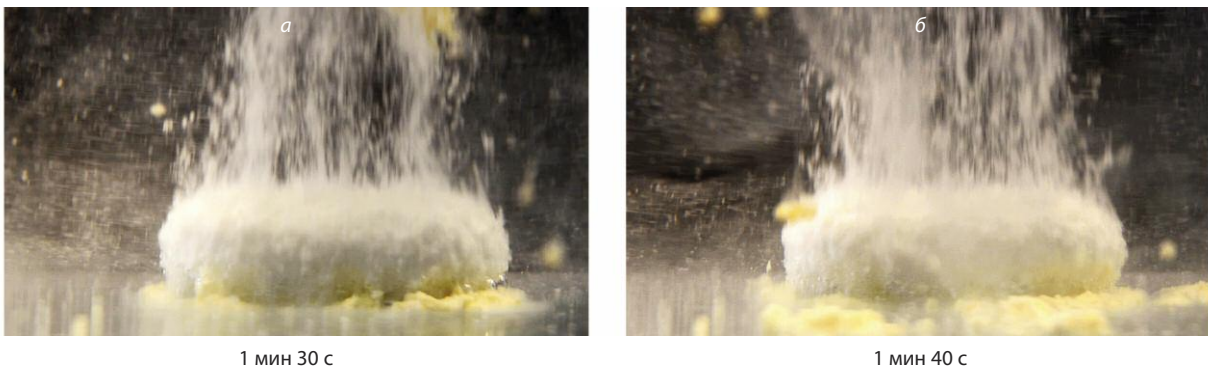
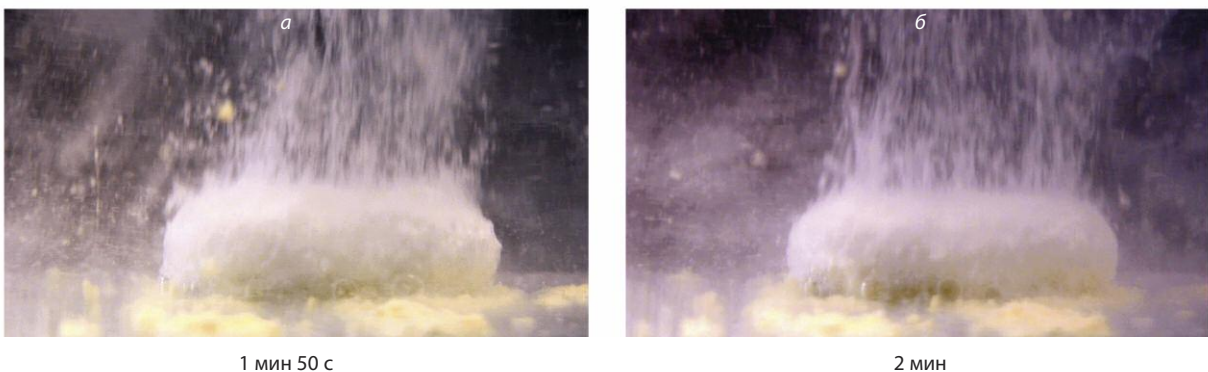


Рис. 9. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 9. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



летки в местах непосредственного контакта с жидкой средой.

На 45-й секунде (рис. 5, а) на боковой поверхности оболочки формируется второй разрыв – с пленкой верхней поверхности. Процесс газообразования протекает бурно с продолжающейся деформацией боковых стенок таблетки и уносом образующихся частиц восходящим газо-жидкостным потоком.

На 50-й секунде (рис. 5, б) процесс газообразования захватывает боковые поверхности практически полностью. Не растворившиеся остатки пленочной оболочки отрываются пузырьками газа и отслаиваются от поверхности таблетки. Следует отметить, что пленка нижней поверхности таблетки, контакт с жидкостью

которой ограничен, формирует под таблеткой «подложку» со складчатым краем.

На 55-й секунде (рис. 6, а) боковые поверхности таблетки полностью лишены оболочки. Процесс распада таблетки идет быстро, благодаря активному газообразованию.

К концу 1-й минуты (рис. 6, б) корпус таблетки заметно деградировал и лежит на нижней пленке. Пленка верхней плоскости таблетки сильно деформирована за счет активного газообразования.

Через 1 мин 10 с (рис. 7, а) становится заметно разрушение остатков пленки на верхней плоскости таблетки. Модельная среда начинает насыщаться частичками таблетки, ранее унесенными газо-жидкостным пото-

Рис. 10. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях.

Fig. 10. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.

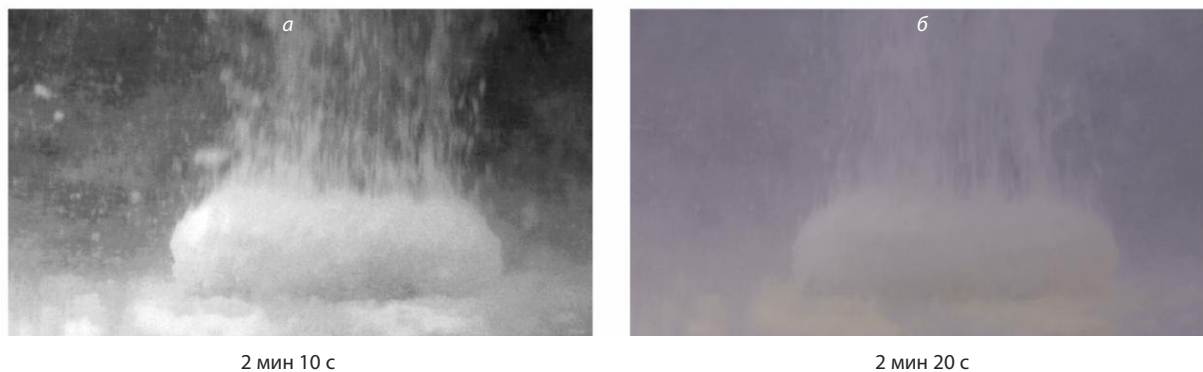


Рис. 11. Процесс распадаемости таблеток, покрытых оболочкой, Азурикс® в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 11. Disintegration of the Azurix® coated tablets in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

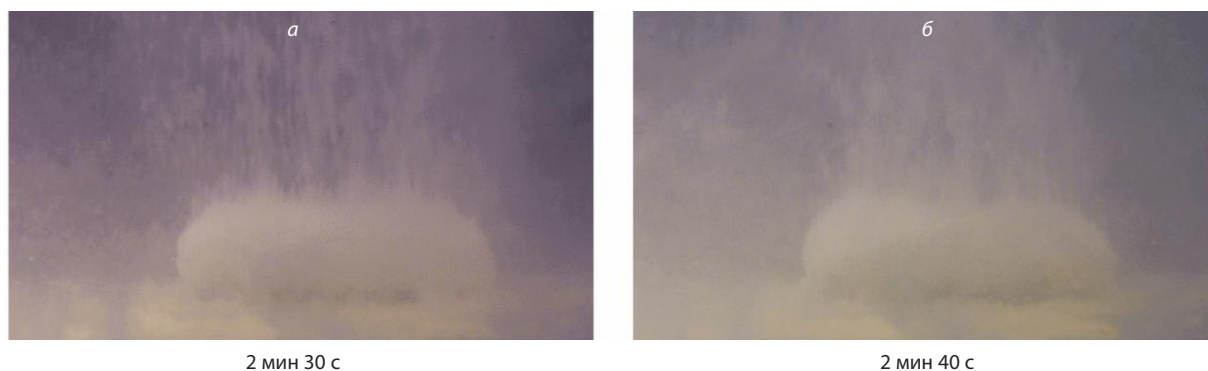
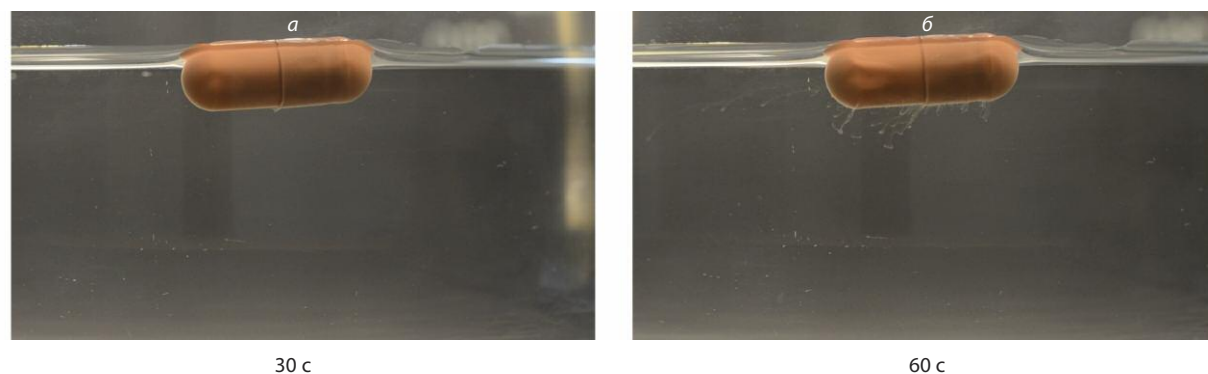


Рис. 12. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях.

Fig. 12. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.



ком, а теперь оседающими. При этом активизируется процесс растворения образовавшихся изолированных частиц, из-за чего начинает нарастать мутность приемного раствора.

Через 1 мин 20 с (рис. 7, б) газо-жидкостный поток, формирующийся при взаимодействии натрия гидрокарбоната с хлористоводородной кислотой модельной среды, механически разрушает остатки пленочной оболочки на верхней плоскости таблетки. Процесс сопровождается отрывом фрагментов пленки и их уносом от таблетки.

Через 1,5 мин после внесения таблетки в модельную среду (рис. 8, а) происходит окончательное освобождение верхней поверхности таблетки от остатков пленоч-

ной оболочки (часть уносимого фрагмента можно заметить в верхней части фото).

Через 1 мин 40 с (рис. 8, б) таблетка практически полностью освобождена от пленочной оболочки (за исключением прилегающей к нижней части). Процесс распада сопровождается газообразованием, из-за чего в модельной среде формируются конвективные потоки, распределяющие отделяющиеся от таблетки частицы по всему объему. Мутность системы повышается, что обусловлено параллельно протекающим процессом распределения в среде высокомолекулярных компонентов таблетки.

В течение последующих 20 с вплоть до конца 2-й минуты (рис. 9, а и б) процесс распада таблетки протекает

Рис. 13. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 13. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

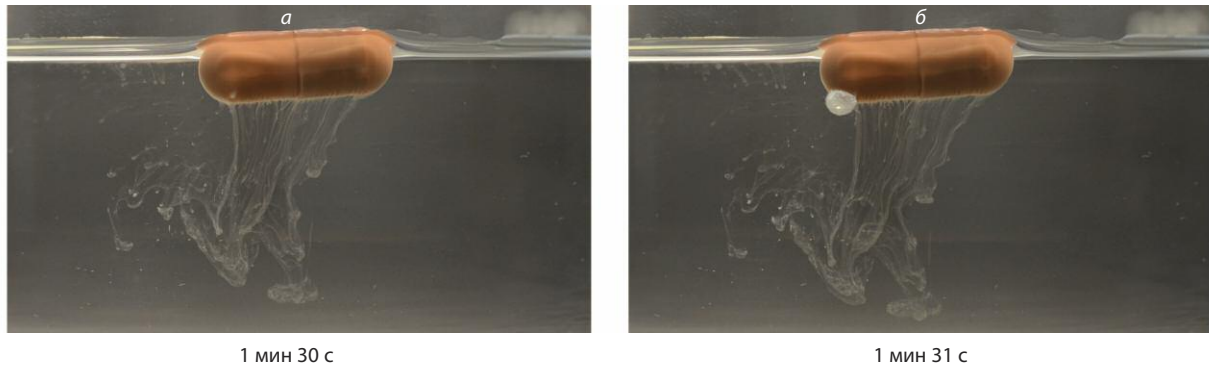


Рис. 14. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 14. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

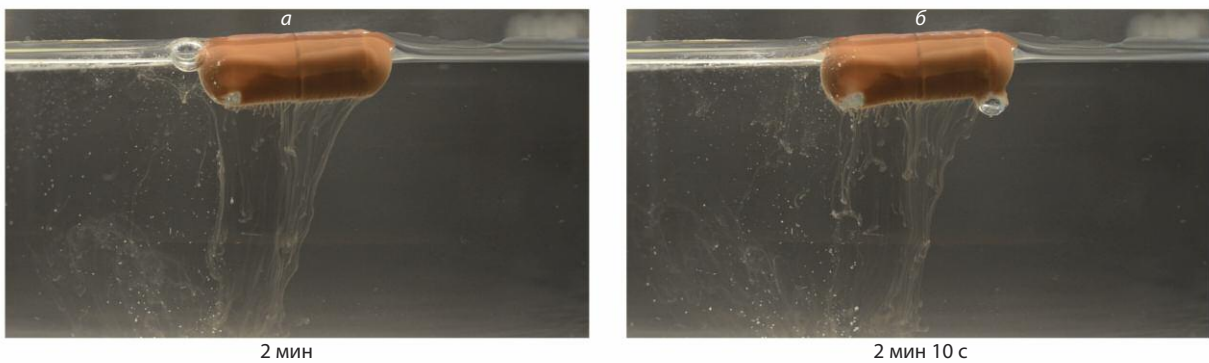
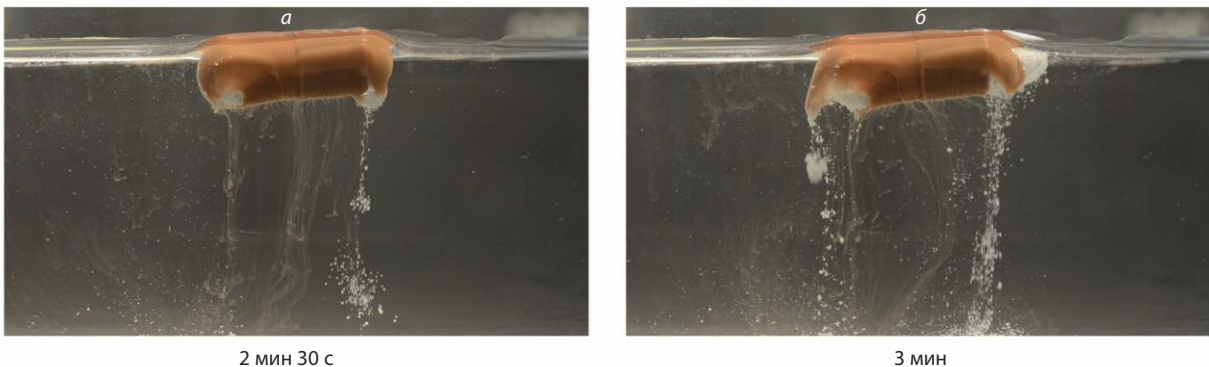


Рис. 15. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 15. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



без изменений, сопровождается интенсивным газообразованием и отрывом от корпуса таблетки мелких частиц. Силуэт таблетки сохраняет контур в виде прямоугольника с закругленными краями.

После 2-й минуты (рис. 10) модельная среда приобретает вид тонкой суспензии с характерной опалесценцией, серьезно затрудняющей визуальное наблюдение за процессом распадаемости таблетки.

Через 2,5 мин (рис. 11, а) процесс распада таблетки продолжался совместно с газообразованием. Корпус таблетки заметно деформировался. Из-за восходящего тока жидкости, образуемого поднимающимися пузырьками газа, процесс разрушения не сопровождался «рассыпанием», так как отделяющиеся частицы захватыва-

лись и уносились от таблетки. Однако нарастающая мутность среды сделала невозможной дальнейшую фотосъемку (рис. 11, б).

Визуальное наблюдение позволило установить, что разрушение корпуса таблетки на отдельные фрагменты происходило после 4 мин выдерживания в модельной смеси, однако при этом сохранялось очаговое газообразование. Газообразование в модельных условиях прекращалось после 10 мин, что свидетельствовало о полном расходовании натрия гидрокарбоната в ходе реакции с хлористоводородной кислотой.

Таким образом, изучение распадаемости таблеток Азурик® в статических условиях позволило установить, что ведущую роль в этом процессе играет газооб-

Рис. 16. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 16. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions.

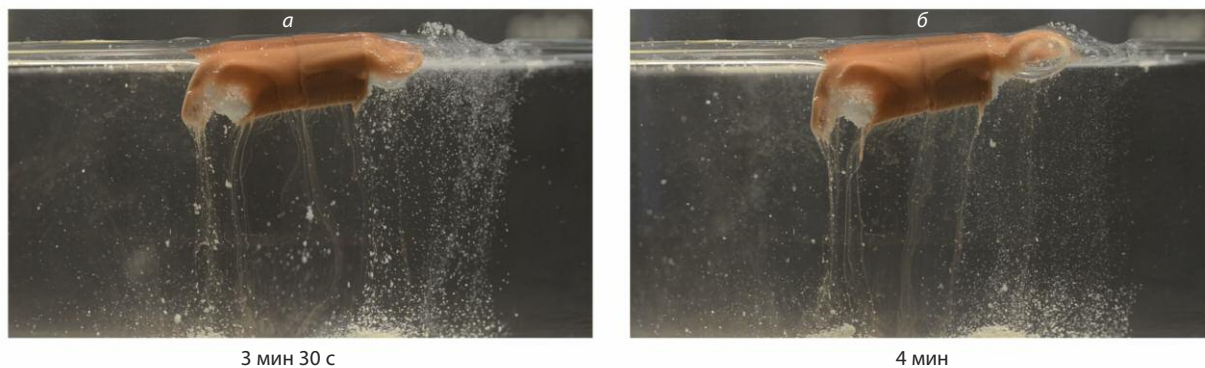


Рис. 17. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 17. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

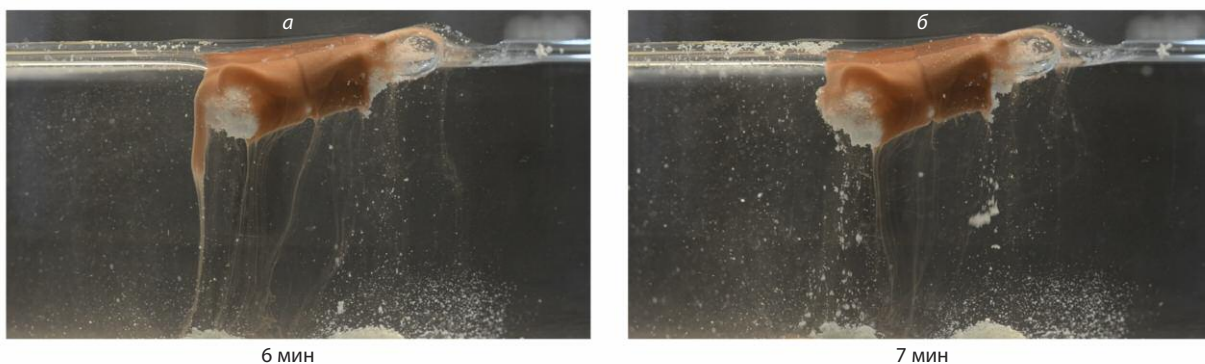
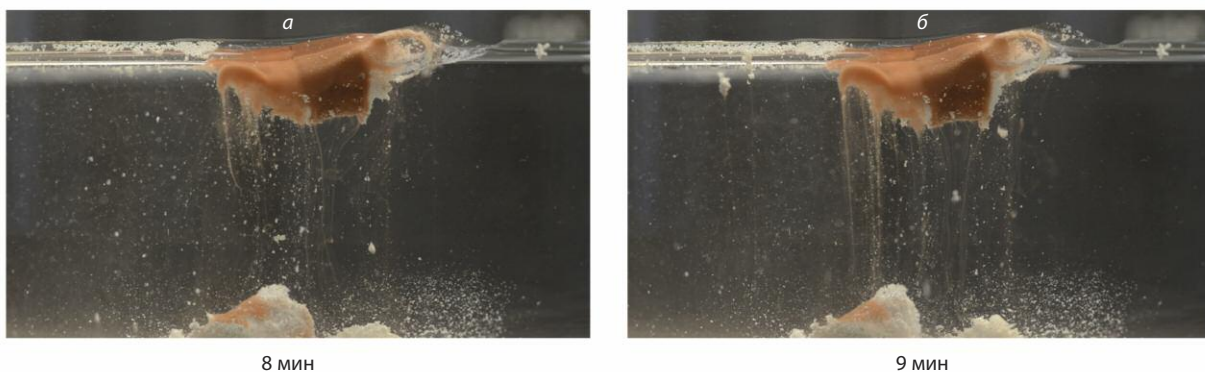


Рис. 18. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 18. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



разование, начинающееся с 10-й секунды попадания таблетки в среду, моделирующую желудочный сок, и протекающее в течение всего времени распада таблетки (примерно 4 мин) и далее, до полной нейтрализации натрия гидрокарбоната.

Из полученных данных можно сделать вывод, что после приема внутрь таблетки Азурик® полностью распадаются в желудке по типу шипучих таблеток, и дальнейшее высвобождение (растворение) действующего компонента происходит уже из диспергированного состояния.

Изучение распадаемости лекарственного препарата Подагрель показало иную кинетику этого процесса. При попадании капсул в желудок они ведут себя иден-

тично пищевым комкам, плавая в слое желудочного сока и на его поверхности. Идентичное поведение капсул Подагрель было зафиксировано в ходе эксперимента. При внесении в модельную среду капсулы плавали на поверхности, при этом постепенно набухала желатиновая оболочка.

Через 30 с (рис. 12, а) становится заметной набухание части капсулы, погруженной в модельную среду. На корпусе капсулы появляются небольшие деформации.

Через 1 мин (рис. 12, б) по окрашенным потокам жидкости можно зафиксировать начало процесса растворения оболочки и усилившуюся деформацию корпуса капсулы.

Рис. 19. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 19. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).

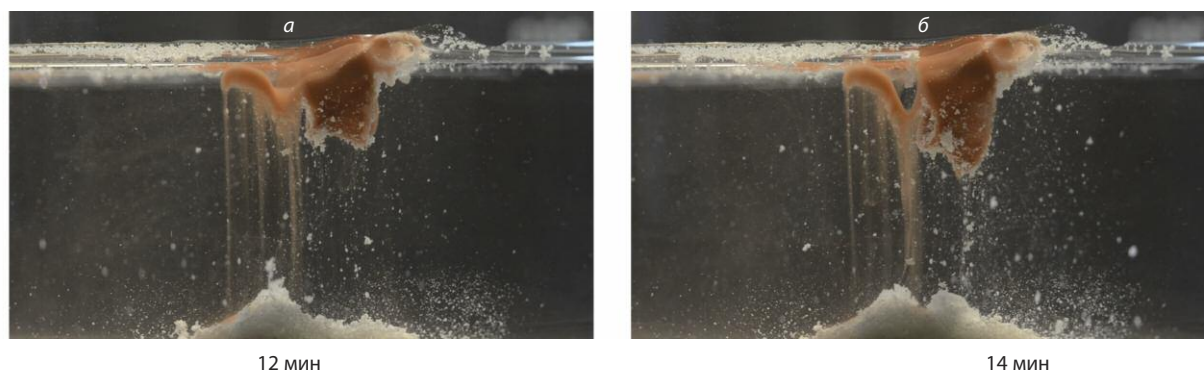
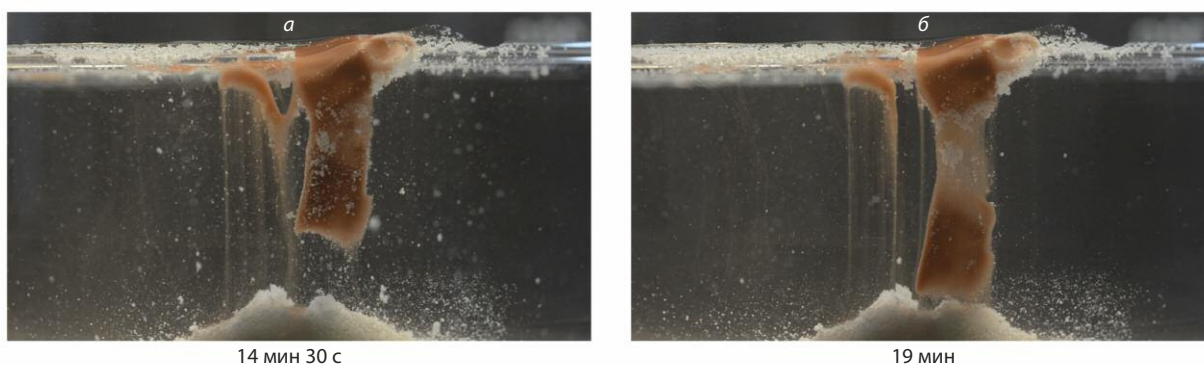


Рис. 20. Процесс распадаемости капсул Подагрель в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в статических условиях (продолжение).

Fig. 20. Disintegration of the Podagrel capsules in the 0.1 M hydrochloric acid solution under static conditions (continued).



Через 1,5 мин (рис. 13, а) продолжающегося растворения и деформации оболочки в стенке капсулы появляется отверстие (белое пятно в левой нижней части капсулы на фото). Буквально через 1 с (рис. 13, б) сквозь образовавшееся отверстие начинает выходить воздух из капсулы, захватывая часть порошкообразного содержимого.

Через 2 мин (рис. 14, а) в сформировавшееся отверстие в левой части капсулы продолжает поступать среда. Становится заметным набухание видимой части содержимого капсулы. Внутренняя газовая среда смещается в правую часть капсулы, о чем свидетельствует небольшой перекокс.

Через 2 мин 10 с (рис. 14, б) в оболочке капсулы формируется второе отверстие, в правой части.

Через 2,5 мин (рис. 15, а) из отверстия в правой части капсулы с пузырьками газовой среды выдавливается содержимое, которое в виде отдельных частиц оседает.

К 3-й минуте (рис. 15, б) отверстия формируют разрывы в капсуле. Отходят полукруглые части корпуса капсулы и ее крышечки. Через оба разрыва начинается эвакуация содержимого капсулы в виде отдельных крупинок, причем через правый, находящийся выше, содержимое выдавливается пневматически, за счет выхода газовой фазы.

Особенно хорошо пневматический характер выталкивания содержимого капсулы становится виден в ходе 4-й минуты (рис. 16), в конце которой заметен газовый

пузырек, освободившийся от частиц порошка и удерживаемый частью крышечки капсулы. Через нижнее отверстие в капсуле видно, что ее содержимое набухло при контакте с жидкостью (рис. 16, б).

Дальнейший процесс распадаемости капсулы происходит за счет постепенного растворения желатиновой оболочки с увеличивающейся при этом поверхностью контакта между содержимым капсулы и окружающей жидкостью.

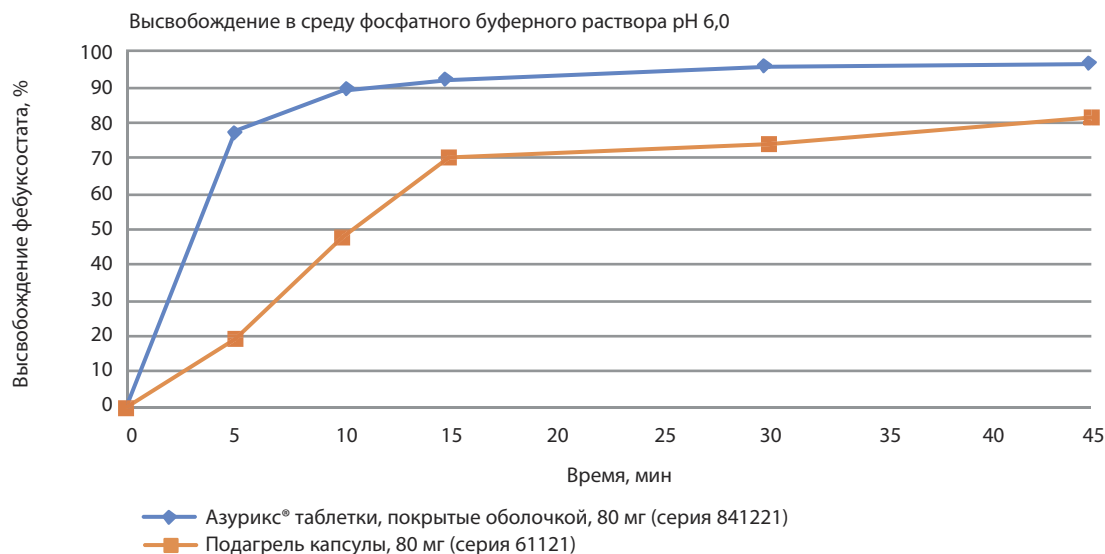
Через 6 мин (рис. 17, а) сохраняющая плавучесть капсула растворилась еще сильнее. Содержимое капсулы сильно набухло, скорее всего, за счет входящих в состав разрыхлителей. Высвобождение содержимого происходит в виде отдельных частиц, оседающих на дно емкости с формированием характерных «горок».

Через 7 мин (рис. 17, б) процесс продолжается без изменений. Оболочка капсулы продолжает постепенно растворяться, в результате чего в ней формируется новое отверстие в области края прилегания крышечки к корпусу. Содержимое продолжает высвобождаться из внутренней полости в виде отдельных частиц, часть из которых всплывает на поверхность, однако основная масса оседает.

Через 8 мин (рис. 18, а) основная масса содержимого нижней части капсулы вместе с не растворившимся фрагментом оболочки падает на дно в виде единого агломерата, по-видимому, за счет адгезии частиц содержимого между собой.

Рис. 21. Зависимость высвобождения фебуксостата из таблеток Азурикс® и капсул Подагрель от времени в фосфатном буферном растворе pH 6,0.

Fig. 21. Febuxostat release from the Azurix® tablets and Podagrel capsules in phosphate buffer (pH 6.0) as a function of time.



Через 9 мин (рис. 18, б) менее крупный агломерат отделяется и от верхней части капсулы. Становится заметным, что остатки содержимого располагаются в части, где толщина оболочки была наибольшей за счет наложения стенок крышечки и корпуса капсулы.

В течение следующих 3 мин (рис. 19, а) процесс распада капсулы развивается по сложившимся направлениям. Оболочка капсулы продолжает растворяться и за счет этого деформироваться. Этот процесс ускоряется за счет оставшейся части содержимого капсулы, своим весом оказывающего дополнительное воздействие на размягчившуюся оболочку. На 12-й минуте деформация кольцевидного остатка капсулы под механическим воздействием набухшего порошка хорошо заметна.

Через 14 мин (рис. 19, б) деформация кольцевидной части капсулы принимает такую форму, что за счет внутреннего откоса содержимое начинает соскальзывать и высыпаться.

Еще через 0,5 мин (общее время 14 мин 30 с) деформация оставшейся части капсулы приобретает характер разрыва, кольцевидный фрагмент раскрывается, полностью высвобождая остатки содержимого (рис. 20, а).

Через 19 мин от начала эксперимента (рис. 20, б) капсула разрушилась практически полностью, нижняя часть погружается, одновременно растворяясь, а верхний фрагмент с небольшой частью содержимого сохраняет плавучесть за счет удерживаемых пузырьков газовой фазы. При этом продолжается процесс медленного оседания порошка в виде отдельных частиц.

Следует отметить, что основная масса высвободившегося из капсул содержимого осела на дно модельной емкости и только незначительная часть была распределена в объеме в виде суспензионных частиц либо находилась на поверхности.

При сравнении кинетики распадаемости изучаемых лекарственных препаратов в статических условиях

сразу становится видна значительная разница в характере и скорости протекания этих процессов. Согласно требованиям ГФ и таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы должны распадаться в течение 30 мин. Однако таблетки Азурикс® за счет включения в их состав газообразующего натрия гидрокарбоната распадаются очень быстро, в течение 4 мин, при этом образуя взвесь частиц, распределенных во всем объеме модельной жидкости. Высокая мутность образующейся системы указывает на образование тонкодисперсных частиц и, возможно, активно протекающий процесс растворения компонентов таблетированной смеси.

Капсулы Подагрель распадаются значительно медленнее, проходя через стадию набухания и постепенного растворения желатиновой оболочки, за счет чего в ней формируются отверстия, через которые и начинает высвобождаться содержимое. Процесс эвакуации содержимого из капсулы при этом обеспечивается несколькими механизмами: разрушением оболочки капсулы в процессе ее растворения; взаимного выталкивания частиц из полости капсулы за счет увеличения их объема при набухании; выдавливания и уноса части содержимого при выходе из внутреннего объема капсулы газовой фазы. Высвобождающиеся при этом частицы преимущественно оседают, сохраняя достаточно плотное агломерированное состояние, в объеме приемной жидкости распределена незначительная их часть.

Исходя из результатов проверки распадаемости в статических условиях, можно выдвинуть гипотезу о более высоких биофармацевтических качествах лекарственного препарата Азурикс® в части времени наступления фармакотерапевтического эффекта за счет более высокой скорости распадаемости лекарственной формы и, как следствие, потенциально более быстрого растворения фебуксостата, т.е. высвобождения действующего компонента.

Кинетика процесса высвобождения *in vitro* фебуксостата из таблеток Азурикс® и капсул Подагрель в фосфатный буферный раствор с pH 6,0 графически отражена на рис. 21.

Как видно из представленных на рис. 21 кривых, отражающих кинетику процесса растворения (т.е. высвобождения) фебуксостата из изучаемых лекарственных препаратов, она значительно различается для таблеток и капсул. Кривая таблеток Азурикс® имеет значительный угол роста, что отражает высвобождение более 77% от дозы действующего вещества уже через 5 мин после помещения лекарственной формы в приемную среду. Во второй контрольной точке (10 мин) количество высвободившегося фебуксостата достигает величины 89% от дозы, а в третьей (15 мин) – превышает 90%, плавно нарастая в дальнейшем и достигая к 45 мин величины около 97% от дозы.

Иной характер имеет высвобождение фебуксостата из капсул. Первые 15 мин, в течение которых происходит распадаемость лекарственной формы, концентрация действующего вещества в приемной среде растет с равномерной скоростью, обеспечивая к 15-й мин высвобождение около 70% от дозы. Далее кривая выходит на «плато»: к 45-й минуте эксперимента степень высвобождения лишь немного превышает 80%.

Таким образом, следует отметить, что вид кинетических кривых высвобождения для таблеток Азурикс® и капсул Подагрель отличается значительно: точки «перелома» кривых разнесены по времени (5 мин для таблеток Азурикс® и 15 мин для капсул Подагрель), уровни «плато» также не совпадают (около 89–97% для таблеток Азурикс® и примерно 70–80% для капсул Подагрель).

Статистическую обработку результатов тестов сравнительной кинетики растворения осуществляли путем расчета среднего значения процента высвобождения фебуксостата и величин стандартного отклонения (S) и относительного стандартного отклонения (RSD). Все полученные данные были валидированы в соответствии с установленными требованиями. Для оценки эквивалентности кинетики высвобождения исследуемых лекарственных препаратов использовались следующие стандартные критерии [15, 17]:

1. Значение критерия f_2 должно находиться в пределах от 50 до 100.

Фактор сходимости (коэффициент подобия) f_2 рассчитывают по формуле (2):

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\},$$

где n – число временных точек,

\bar{R}_i – количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из препарата сравнения (референтного препарата) в i -той временной точке, %;

\bar{T}_i – количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из испытуемого препарата в i -той временной точке, %.

Если в течение 15 мин в раствор высвободилось более 85% действующего вещества, то кинетика растворения

признается сопоставимой без дальнейшего математического анализа данных.

2. Величина стандартного отклонения результатов, полученных для первой временной точки, не должна превышать 20%; для последующих точек не должна превышать 10%.

В результате было установлено, что при использовании в качестве среды растворения фосфатного буферного раствора pH 6,0 рассчитанное значение величины фактора сходимости f_2 для лекарственного препарата Азурикс® и лекарственного препарата Подагрель составило 21,5, что находится вне диапазона от 50 до 100. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о неэквивалентности кинетики перехода действующего вещества в данную среду, что подтверждает превосходство таблетированной формы фебуксостата по данному показателю.

Величина RSD, рассчитанная по значениям процента высвобождения фебуксостата для лекарственных препаратов Азурикс® и Подагрель, составляла 2,4% и 19,6% соответственно, для первой временной точки, и 1,9% и 4,5% для остальных точек, что соответствует требованиям.

Данные исследования свидетельствуют о том, что высвобождение фебуксостата из лекарственного препарата Азурикс® и лекарственного препарата Подагрель в среду, моделирующую содержимое среднего отдела тонкого кишечника, происходило схожим образом. Так как значение степени высвобождения фебуксостата в раствор при использовании фосфатного буферного раствора с pH 6,8 превышало 85% через 15 мин во всех 12 использованных образцах, то кинетика перехода действующего вещества может быть признана эквивалентной без расчета фактора сходимости f_2 . При этом в случае лекарственного препарата Азурикс® за указанный промежуток времени полностью высвобождалась вся доза фебуксостата, в то время как для лекарственного препарата Подагрель – только около 90%.

Величина RSD, рассчитанная по значениям процента высвобождения фебуксостата для лекарственных препаратов Азурикс® и Подагрель, составляла 1,6% и 19,2% соответственно, для первой временной точки, и 1,0% и 5,3% для остальных точек, что соответствует требованиям.

Как следует из результатов сравнительного изучения кинетики растворения лекарственных препаратов Азурикс® (таблетки, покрытые оболочкой) и Подагрель (твердые желатиновые капсулы), показатели высвобождения фебуксостата из таблетированного препарата превосходили аналогичные показатели для капсул. Объяснение может заключаться в используемых композициях вспомогательных веществ, оказывающих значительное влияние на предшествующий растворению действующего компонента (т.е. собственно «высвобождение») процесс распадаемости лекарственной формы.

В результате изучения распадаемости исследуемых препаратов было установлено, что в таблетированном

препарате пленочная оболочка, благодаря использованным вспомогательным веществам (гипромеллоза и макрогол 6000), быстро гидратируется, обеспечивая доступ жидкой среды к ядру таблетки. Контакт жидкой среды с ядром, в свою очередь, запускает химическую реакцию с одним из использованных в составе разрыхлителей – натрия гидрокарбонатом. Вступая во взаимодействие с компонентами модельных сред (кислотой хлористоводородной или гидрофосфатом) во всех поверхностях контакта, натрия гидрокарбонат выделяет углекислый газ. Именно газообразование с высокой долей вероятности обуславливает быструю распадаемость таблетки, что наряду с эффектом других использованных вспомогательных веществ (например, быстро растворимого наполнителя маннитола) обеспечивает переход применяемой лекарственной формы из твердого состояния в высокодисперсное. Находясь в форме микросуспензии, фебуксостат быстрее растворяется в приемной среде, что и фиксируется при дальнейшем химическом анализе.

При распадаемости капсулированного препарата процесс идет значительно медленнее. Это связано как с вспомогательным веществом, образующим стенки капсулы (желатин относится к высокомолекулярным веществам с ограниченной набухаемостью), так и собственно со строением капсулы. Так, при визуальном наблюдении за морфологией капсулы в ходе изучения распадаемости в статических условиях было установлено, что капсула распадается не равномерно, а на начальных этапах «раскрывается» по торцевым граням, где, по-видимому, толщина слоя желатина минимальна. При этом формируется «трубка», из которой содержимое капсулы высвобождается за счет нескольких механизмов: пневматически выталкивается выходящей газовой фазой при проникновении во внутренний объем капсулы жидкости; выталкивается за счет набухания и увеличения собственного объема; «высыпается» под действием силы тяжести за счет большего по сравнению с окружающей жидкостью удельного веса. Содержимое эвакуируется из капсулы в виде относительно компактных агломератов, формирующихся во внутренней полости капсулы при набухании разрыхляющих вспомогательных веществ в механически ограниченном стенками пространстве. Таким образом, после высвобождения из оболочки содержимое капсулы обладает относительно низкой удельной поверхностью, что и сказывается на скорости процесса растворения фебуксостата.

В случае рассматриваемых в статье ЛП следует учитывать два фактора:

1. Фебуксостат является веществом, растворимым в водной среде при pH 6 и выше.
2. ЛФ, в которых выпускается фебуксостат, относятся к пероральным формам «немедленного высвобождения», т.е. начинают распадаться и растворяться сразу после контакта с водными средами организма.

После приёма внутрь обе ЛФ начинают распадаться уже в желудке, а полученные экспериментальные ре-

зультаты позволяют сделать вывод о полном механическом разрушении ЛФ за время нахождения в этом участке ЖКТ. Однако из физико-химических свойств фебуксостата следует, что его растворения при этом практически не происходит, т.к. растворимость фебуксостата при данных значениях pH (кислая среда) пренебрежимо мала.

Растворение фебуксостата происходит при pH 6 и выше, что соответствует условиям среднего отдела тонкого кишечника, куда ЛФ попадает уже в распавшемся состоянии. В этом случае на скорость растворения (а, следовательно, и всасывания растворённого вещества) будет оказывать влияние физическое состояние распавшейся ЛФ (размер частиц, наличие их агломератов и т.д.). Растворение фебуксостата из мелкодисперсного состояния будет протекать быстрее, чем из частиц крупного размера, объединённых в агломераты (комки), что подтверждалось тестами растворения.

Таким образом, можно заключить, что:

- с точки зрения реальной кинетики в ЖКТ поведение исследуемых ЛФ может быть описано следующим образом: желудок (распадаемость ЛФ) -> тонкий кишечник (растворение и всасывание фебуксостата);
- за время нахождения в среде желудка оба ЛП переходят в диспергированное состояние, однако растворимость фебуксостата в данных условиях пренебрежимо мала;
- в кишечник (место всасывания фебуксостата) оба препарата поступают в диспергированном состоянии, однако на кинетику растворения будет влиять характер образующихся в результате распадаемости частиц.

Заключение

В результате проведенных исследований было установлено, что кинетика распадаемости в статических условиях (*in vitro*) лекарственного препарата Азурикс® (таблетки, покрытые оболочкой) и лекарственного препарата Подагрель (твердые желатиновые капсулы) при использовании в качестве модельной среды 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной (аналогична желудочному соку) значительно различалась.

Благодаря композиции вспомогательных веществ таблетки Азурикс® полностью распались в течение примерно 4 мин с образованием высокодисперсной системы (микросуспензии), обеспечивая, таким образом, в дальнейшем более высокую скорость перехода фебуксостата в раствор, что может рассматриваться как фактор, повышающий биодоступность действующего компонента. Капсулы Подагрель распались значительно медленнее (около 14 мин) с образованием относительно плотных агломератов частиц. Кинетика растворения (*in vitro*) лекарственного препарата Азурикс® и лекарственного препарата Подагрель при использовании в качестве среды растворения фосфатного буферного раствора pH 6,0 (среда контроля качества) не являлась эквивалентной (фактор подобия составлял 21,5), при этом значения RSD, рассчитанные для первой и последующих точек, не превышали предельно допустимых значений.

При использовании в качестве среды растворения фосфатного буферного раствора pH 6,8 (имитирует среду среднего отдела тонкой кишки) кинетика растворения (in vitro) исследуемых лекарственных препаратов могла быть признана эквивалентной без расчета фактора сходимости f_2 по факту высвобождения более 85% действующего вещества в течение 15 мин, однако в случае лекарственного препарата Азурикс® за указанный промежуток времени полностью высвобождалась вся доза фебуксостата, в то время как для лекарственного препарата Подагрель – только около 90%. Значения RSD, рассчитанные для первой и последующих точек, также не превышали предельно допустимых значений.

Выводы

Различные лекарственные средства, содержащие в качестве главного действующего вещества фебуксостат, демонстрируют отличные биофармацевтические параметры, в частности общее количество действующего вещества, высвобождаемого в течение периода распадаемости лекарственной формы. Так, таблетка препарата Азурикс® показывает равномерный процесс распадаемости за более короткое время, а также большее количество действующего вещества, высвобождаемого из нее за все время проводимого теста растворения. Сочетание этих факторов позволяет прогнозировать более

высокий уровень биодоступности действующего компонента у таблетированного препарата по сравнению с лекарственным препаратом в виде капсул и более быстрое время наступления фармакологического эффекта.

Как показало исследование процесса распадаемости, таблетированная форма в среде, моделирующей желудочный сок, образует тонкодисперсную систему, обеспечивая высокую удельную поверхность растворения и всасывания фебуксостата, что приводит к быстрому и полному переходу действующего компонента в раствор. Капсулированный препарат, в свою очередь, высвобождает композицию вспомогательных веществ и действующего компонента в виде крупнозернистых агломератов, обладающих относительно низкой удельной поверхностью, что может негативно влиять на параметры биодоступности.

Высокая скорость высвобождения действующего компонента лекарственного препарата является одним из факторов, обеспечивающих быстрое достижение уровня биодоступности, позволяющего врачу своевременно получать отклик на медикаментозную терапию в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Петрова М.С., Мазуров В.И., Инамова О.В. Фебуксостат для лечения хронической гиперурикемии у пациентов, страдающих подагрой. *Медицинский Совет.* 2017; 17: 114–22. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-17-114-122 [Petrova M.S., Mazurov V.I., Inamova O.V. Febuksostat dlia lecheniia khronicheskoi giperurikemii u patsientov, stradauiushchikh podagroi. *Meditsinskii Sovet.* 2017; 17: 114–22. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-17-114-122 (in Russian).]
- Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (2): 102–8. DOI: 10.17116/profmed202023021102 [Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Znachenie povyshennogo urovnia mochevoi kisloty v razvitiu i profilaktike khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii. *Profilakticheskaiia meditsina.* 2020; 23 (2): 102–8. DOI: 10.17116/profmed202023021102 (in Russian).]
- Подпалова О.В., Деев А.Д., Журова О.Н. и др. Повышенный уровень мочевой кислоты как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (по данным 5-летнего проспективного исследования). *Кардиология в Беларуси.* 2019; 11 (4): 567–75. [Podpalova O.V., Deev A.D., Zhurova O.N. et al. Povyshennyi uroven' mochevoi kisloty kak nezavisimyi faktor riska razvitiia arterial'noi gipertenzii (po dannym 5-letnego prospektivnogo issledovaniia). *Kardiologiiia v Belarusi.* 2019; 11 (4): 567–75 (in Russian).]
- Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. *Современная ревматология.* 2017; 11 (4): 83–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-4-83-88 [P'inykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Febuksostat v terapii podagry: ot teorii k praktike. *Sovremennaiia revmatologiiia.* 2017; 11 (4): 83–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-4-83-88 (in Russian).]
- Kamel B, Graham GG, Stocker SL et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic study of a single dose of februxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 2486–96. DOI: 10.1111/bcp.14357
- Kamel B, Graham GG, Williams KM et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of februxostat. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 459–75. DOI: 10.1007/s40262-016-0466-4
- Berardi A, Bisharat L, Quodbach J et al. Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon – An update on recent studies. *International Journal of Pharmaceutics* 2021; 598. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120390
- Deng L, Fu Y. Seeing Is Believing: Time-Lapse Macro-Imaging of Morphological Changes of Solid Dosages as a Teaching and Research Tool. *Pharmaceutical Research* 2022; 39: 1019–24. DOI: 10.1007/s11095-022-03271-5
- Malallah O, Rashid Z, Li CL et al. Digital Image Disintegration Analysis: A Novel Quality Control Method for Fast Disintegrating Tablets. *AAPS PharmSciTech* 2021; 22 (219). DOI: 10.1208/s12249-021-02080-0
- Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. и др. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. Под ред. С.А. Кедика. М.: Изд-во ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 2011. [Aleksseev K.V., Kedik S.A., Blynskaia E.V. et al. *Farmatsevticheskaiia tekhnologiiia. Tverdye lekarstvennye formy. Pod red. S.A. Kedika. Moscow: Izd-vo ZAO "Institut farmatsevticheskikh tekhnologii", 2011 (in Russian).]*
- Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. и др. Фармацевтическая технология. Таблетки. Под ред. С.А. Кедика. М.: ЗАО ИФТ, 2015. [Aleksseev K.V., Kedik S.A., Blynskaia E.V. et al. *Farmatsevticheskaiia tekhnologiiia. Tabletki. Pod red. S.A. Kedika. Moscow: ZAO IFT, 2015 (in Russian).]*
- Ураков А.Л., Николенко В.Н., Решетников А.П. и др. Физико-химические характеристики таблеток: факторы местного раз-

- дражающего действия. Фармация. 2019; 68 (8): 52–6. DOI: 10.29296/25419218-2019-08-09 [Uraikov A.L., Nikolenko V.N., Reshetnikov A.P. et al. Fiziko-khimicheskie kharakteristiki tabletok: faktory mestnogo razdrazhaushchego deistviia. Farmatsiia. 2019; 68 (8): 52–6. DOI: 10.29296/25419218-2019-08-09 (in Russian).]
13. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Т. 2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.4.2.0014.15. М., 2018. С. 2164–82. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> [Rastvorenie dlia tverdykh dozirovannykh lekarstvennykh form. T. 2. Gosudarstvennaia farmakopeia Rossiiskoi Federatsii XIV izd. OFS.1.4.2.0014.15. Moscow, 2018. P. 2164–82. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (in Russian).]
14. ФС «Фебуксостат, таблетки» (проект). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС_Фебуксостат__таблетки_08.12.2020.docx?1607683123 [FS "Febuksostat, tabletki" (proekt). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС_Фебуксостат__таблетки_08.12.2020.docx?1607683123 (in Russian).]
15. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85; в ред. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 №67). URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/> [Pravila provedeniia issledovani bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza (utv. Resheniem Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 №85; v red. Resheniia Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 04.09.2020 №67). URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/> (in Russian).]
16. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. Handbook of pharmaceutical excipients. Eighth edition. London: Pharmaceutical Press, 2017.
17. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Полиграф-Плюс, 2014. С. 217–24. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom III. Moscow: Poligraf-Plus, 2014. P. 217–24 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларский Михаил Владимирович – канд. фарм. наук, доц. каф. фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: larsky.mikhail@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4406-7165

Mikhail V. Larsky – Cand. Sci. (Farm.), Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University. E-mail: larsky.mikhail@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4406-7165

Золотых Денис Сергеевич – канд. фарм. наук, доц. каф. токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: metronidazol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6186-1611

Denis S. Zolotykh – Cand. Sci. (Farm.), Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University. E-mail: metronidazol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6186-1611

Чиряпкин Алексей Сергеевич – аспирант каф. органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8207-2953

Aleksei S. Chiriapkin – Graduate Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University. E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8207-2953

Верниковский Владислав Владиславович – канд. биол. наук, доц. каф. фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: v.v.vernikovsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0324-1999

Vladislav V. Vernikovsky – Cand. Sci. (Biol.), Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University. E-mail: v.v.vernikovsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0324-1999

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.10.2022