

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

---

Мультидисциплинарный взгляд  
на COVID-19

Злоупотребление алкоголем  
в условиях пандемии

Мультиморбидность  
и рациональная фармакотерапия

Острая жировая печень беременных

Хронический простатит:  
к вопросу о патогенезе

Заболевания опорно-двигательного  
аппарата: возможности терапии



2020 / Том 1 / №2

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. (Moscow, Russia)**

*Sechenov First Moscow State Medical University of the*

*Ministry of Health of the Russian Federation*

**ММА «МедиаМедика»**

**Адрес:** 115054, Москва, Жуков проезд, 19

**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. Шулгина

**По вопросам рекламы:**

Телефон: +7 (495) 926-29-83

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.

Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

Адрес типографии:

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

Периодичность: 6 номера в год.

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

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. 2020 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Генерализованный саркоидоз и тяжелая  
тромбоцитопеническая пурпура:  
клиническое наблюдение и обзор  
литературы

Л.А. Пономарева, Л.А. Панченко,

А.Б. Пономарев, Е.Н. Попова,

Ю.В. Путинцев

### CLINICAL CASE

Generalized sarcoidosis and severe  
thrombocytopenic purpura:  
clinical observation and literature review  
L.A. Ponomareva, L.A. Panchenko,  
A.B. Ponomarev, E.N. Popova,  
Yu.V. Putincev

6

### ОБЗОР

Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема,  
выходящая за пределы наркологии  
и психиатрии

Ю.П. Сиволап

### REVIEW

COVID-19 pandemic and alcohol:  
a problem beyond addiction  
and psychiatry

Yu.P. Sivolap

11

### ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эпидемия COVID-19.

Стресс-связанные последствия

Е.С. Акарачкова, А.А. Беляев и др.

### REVIEW AND CASE REPORTS

COVID-19 pandemic.

Effects of stress

E.S. Akarachkova, A.A. Beliaev et al.

16

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Острая жировая печень беременных.

Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий, В.В. Резван,

Н.В. Афанасьева

### CLINICAL CASE

Acute fatty liver of pregnancy.

Case report

L.I. Dvoretzky, V.V. Rezvan,

N.V. Afanaseva

25

### ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рациональная фармакотерапия в реальной  
клинической практике сквозь призму  
мультиморбидности и лекарственной  
безопасности

Д.И. Трухан

### REVIEW AND CASE REPORTS

Rational pharmacotherapy in real clinical  
practice through the prism  
of multimorbidity and drug safety

D.I. Trukhan

29

### ОБЗОР

Нейротропные витамины группы В:  
фокус на обезболивающий  
и противовоспалительный эффекты

А.А. Беляев, О.В. Котова,

Е.С. Акарачкова

### REVIEW

Neurotropic B vitamins:  
analgesic and anti-inflammatory effects

A.A. Beliaev, O.V. Kotova,

E.S. Akarachkova

40

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Хронический простатит: инфекционный  
или неинфекционный?

(экспериментальное исследование)

А.Г. Горбачев, С.Ю. Боровец,

М.А. Рыбалов, А.Г. Тюрин

### ORIGINAL ARTICLE

Chronic prostatitis:  
infectious or non-infectious?  
(experimental study)

A.G. Gorbachev, S.Yu. Borovets,

M.A. Rybalov, A.G. Tiurin

46

### РЕЗЮМЕ АКТУАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

Актуальные статьи в профильных  
зарубежных журналах

### ABSTRACT

Relevant articles published in the specialized  
foreign journals

52

## 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

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

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

**Пиманов Сергей Иванович,**  
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)  
**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)  
**Тамразова Ольга Борисовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов» (Москва, Россия)

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

**Батырбеков Канат Умирзакович,**  
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»  
(Нур-Султан, Казахстан)  
**Сивокозов Илья Владимирович,**  
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

### КАРДИОЛОГИЯ

**Карпов Юрий Александрович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)  
**Остроумова Ольга Дмитриевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»,  
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Ежов Марат Владиславович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии (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 Кенсаринович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов» (Москва, Россия)

### НЕВРОЛОГИЯ

**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)

**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 «Государственный научный центр социальной  
и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»  
(Москва, Россия)

**Медведев Владимир Эрнстович,**  
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
(Москва, Россия)

**Морозов Петр Викторович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(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., ГВКГ имени 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

**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)

---

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

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

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

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

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

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

**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 VENEREOLOGY

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

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

### CARDIOLOGY

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

**Olga D. Ostroumova,**  
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
(Moscow, Russia)

**Marat V. Ezhov,**  
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology  
(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 (Nur-Sultan, 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

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

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

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

**Petr V. Morozov,**  
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

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

### PULMONOLOGY

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

**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)

### UROLOGY

**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)

---

# Генерализованный саркоидоз и тяжелая тромбоцитопеническая пурпура: клиническое наблюдение и обзор литературы

Л.А. Пономарева<sup>1</sup>, Л.А. Панченко<sup>2</sup>, А.Б. Пономарев<sup>1</sup>, Е.Н. Попова<sup>1\*</sup>, Ю.В. Путинцев<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Консультативно-диагностический центр ЧУЗ ЦКБ «РЖД-МЕДИЦИНА», Москва, Россия

\*[ela12@yandex.ru](mailto:ela12@yandex.ru)

## Аннотация

Саркоидоз относится к заболеваниям с неуточненной природой и характеризуется широким спектром клинических проявлений, обусловленных гранулематозным процессом в легких и других органах. Гематологические нарушения при саркоидозе представлены различными вариантами панцитопении, тогда как аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура встречается редко. Дебют геморрагического синдрома, возникшего на фоне критического снижения тромбоцитов в периферической крови у больной с системным саркоидозом легких хронического течения (поражение легких, нервной системы, кожи) совпал с эпизодом вирусной инфекции с патогномоничными для COVID-19 симптомами и обнаружением в крови повышенного титра антител к SARS-CoV-2. Описаны особенности клинической картины заболевания, лечение, обсуждаются вопросы ведения больных саркоидозом в период пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, саркоидоз, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

**Для цитирования:** Пономарева Л.А., Панченко Л.А., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Путинцев Ю.В. Генерализованный саркоидоз и тяжелая тромбоцитопеническая пурпура: клиническое наблюдение и обзор литературы. 2020; 2: 6–10. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00011

## Generalized sarcoidosis and severe thrombocytopenic purpura: clinical observation and literature review

L.A. Ponomareva<sup>1</sup>, L.A. Panchenko<sup>2</sup>, A.B. Ponomarev<sup>1</sup>, E.N. Popova<sup>1\*</sup>, Yu.V. Putincev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Consultative and Diagnostic Center of the private healthcare institution «Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

\*[ela12@yandex.ru](mailto:ela12@yandex.ru)

## Abstract

Sarcoidosis is a disease of an unknown etiology and is characterized by a wide range of clinical manifestations due to granulomatous damage of the lungs and other organs. Hematologic disorders in sarcoidosis are represented by different variants of pancytopenia, while autoimmune thrombocytopenic purpura is rare. Hemorrhagic syndrome with critical thrombocytopenia in blood of a patient with systemic sarcoidosis (damage to the lungs, nervous system, skin) coincided with an episode of a viral infection with symptoms of COVID-19 and the detection of an increased titer of antibodies to SARS-CoV-2 in the blood. In our paper we described the clinical features of the disease, medical treatment. The issues of managing patients with sarcoidosis during a pandemic time are discussed.

**Key words:** COVID-19, sarcoidosis, autoimmune thrombocytopenic purpura.

**For citation:** Ponomareva L.A., Panchenko L.A., Ponomarev A.B., Popova E.N., Putincev Yu.V. Generalized sarcoidosis and severe thrombocytopenic purpura: clinical observation and literature review. Clinical review for general practice. 2020; 2: 6–10. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00011

С аркоидоз относится к интерстициальным заболеваниям легких и характеризуется образованием эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах с преобладающим поражением органов дыхания. В зависимости от особенностей клинических проявлений выделяют острое и хроническое течение заболевания. Признаки острого течения саркоидоза хорошо известны: возникают

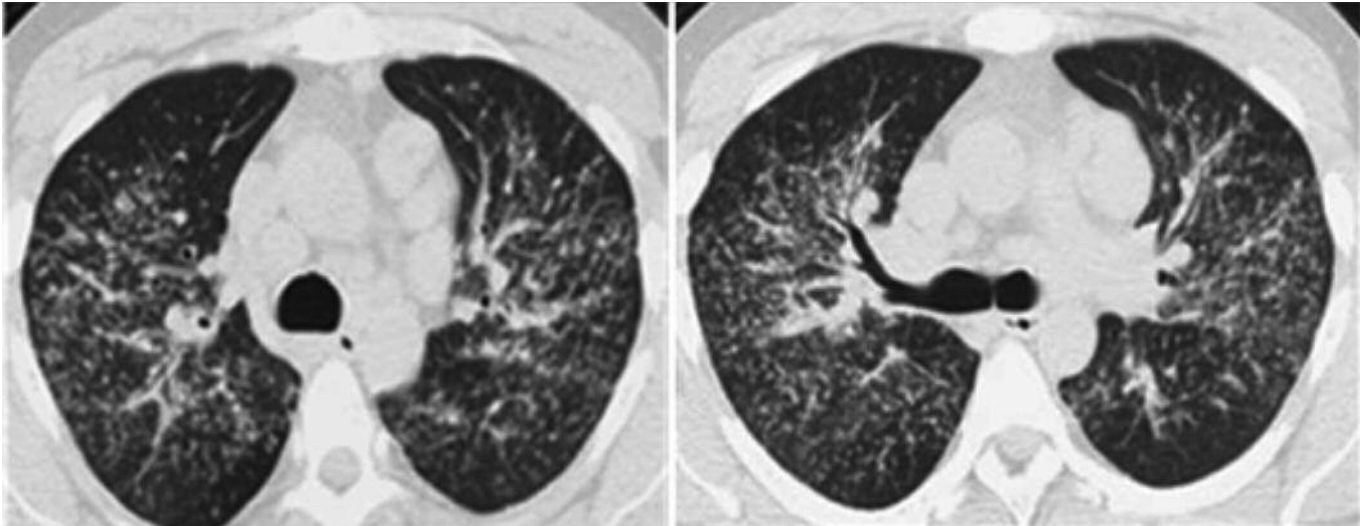
артралгии, повышение температуры тела, изменения на коже в виде узловатой эритемы, сочетающиеся с увеличением внутригрудных лимфатических узлов [1]. Саркоидоз легких хронического течения отличается многообразием клинических проявлений, которые определяются не только поражением органов дыхания, но и нарушением функций почек, сердца, печени, неврологическими рас-

**Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки больной Н.**

Двусторонняя симметричная тотальная мелкоочаговая диссеминация. Очаги размерами 1–2 мм, с четкими контурами, расположены перилимфатически в междольковых перегородках, вдоль междолевой плевры, сосудов и бронхов. В субплевральных отделах очаги формируют зоны «матового стекла» в пределах нескольких вторичных долек. Определяются увеличенные перитрахеобронхиальные лимфоузлы размерами от 5 до 15 мм, с четкими контурами, однородной структуры, хорошо отграниченные друг от друга.

*Fig. 1. Chest CT of patient N.*

*Bilateral microfocal dissemination with symmetrical location of the foci. Lesions 1–2 mm in size with sharp margins, perilymphatic lesions occur along the interlobular septa, interlobar pleura, blood vessels and bronchi. In the subpleural regions, lesions form areas of "frosted glass" within some secondary lobules. Well-defined enlarged peri-tracheobronchial lymph nodes, size 5–15 mm with sharp margins, homogenous internal structure.*



стройствами, разнообразными изменениями со стороны формулы крови, включающими анемию, лейколимфопению, эозинофилию, тромбоцитопению и панцитопению вплоть до развития жизнеугрожающих состояний [2].

Согласно данным систематического обзора 2767 статей, приведенного в практическом руководстве по диагностике саркоидоза (American Thoracic Society – ATS), у 22–57% больных при анализе формулы крови регистрируется лейкопения. Полный анализ клеток в материале периферической крови выявил анемию у 22% (95% доверительный интервал – ДИ 14–30%) пациентов, что сочеталось с обнаружением гранулем в костном мозге – до 38% (95% ДИ 13–64%). Полный подсчет клеток крови также выявил лимфопению – от 27%, в одном исследовании – до 55%. К вероятным причинам анемии и цитопении относят гранулематозное поражение костного мозга, но обсуждаются снижение уровня эритропоэтина вследствие саркоидной нефропатии, нарушение кроветворения по причине поражения печени и селезенки и лекарственно-индуцированные состояния, в особенности при назначении метотрексата [3].

В условиях пандемии COVID-19 больные саркоидозом подвергаются большому риску прогрессирования болезни за счет развития под влиянием вирусассоциированной тромботической микроангиопатии. Мы представляем клиническое наблюдение больной с тяжелым течением саркоидоза, очередное обострение заболевания у которой на момент начала пандемии проявилось тяжелой тромбоцитопенической пурпурой.

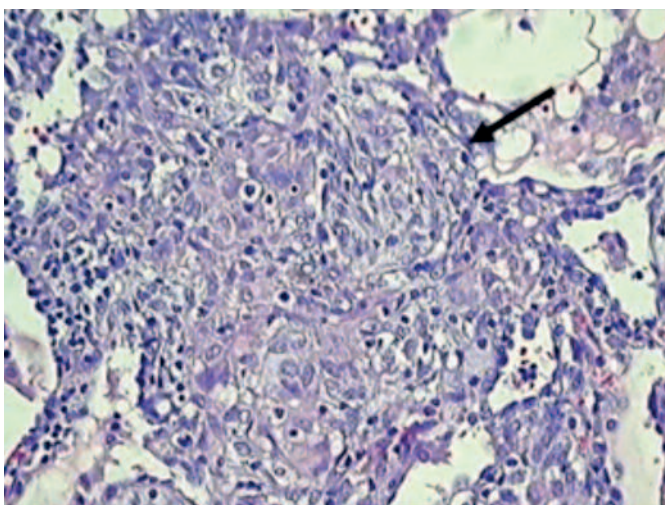
*Больная Н.*, 27 лет, по данным анамнеза, росла и развивалась без особенностей, вакцинация проводилась соответственно возрасту. Социально благополучна. За-

мужем, детей нет. Из перенесенных заболеваний отмечает частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острые респираторные заболевания.

Считает себя больной с 24 лет, когда впервые отметила подъем температуры тела до фебрильных показателей, возникли изменения на коже по типу узловатой эритемы, снижение зрения, ощущение песка в глазах, кашель. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в легких выявлены увеличение внутригрудных лимфатических узлов, усиление легочного рисунка, очаговые изменения с вовлечением верхних долей (рис. 1). Диагностирован подострый иридоциклит. Обследована на предмет туберкулеза – диаскин-тест отрицательный, микобактерии в посевах бронхоальвеолярной лаважной жидкости не обнаружены. Учитывая распространенность внутригрудных изменений, выраженность лимфаденопатии и лихорадку, для исключения онкопроцесса как причины легочной диссеминации в марте 2017 г. проведена торакоскопическая биопсия легкого, диагноз был морфологически верифицирован на основании общепринятого гистологического исследования. Выявлены неказеозные саркоидоподобные гранулемы (рис. 2). Была назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в дозе 16 мг/сут с хорошим эффектом, доза метипреда была снижена до 8 мг. С декабря 2018 г. вновь стала нарастать общая слабость, одышка, повысилась температура тела до фебрильных показателей, что сочеталось с узловатой эритемой, летучими болями в суставах, снижением массы тела. Вновь были назначены ГКС в режиме субмаксимальных доз (500 мг внутривенно капельно, общий курс 1500 мг) с хорошим эффектом. Состояние улучшилось, зарегистрирована положительная

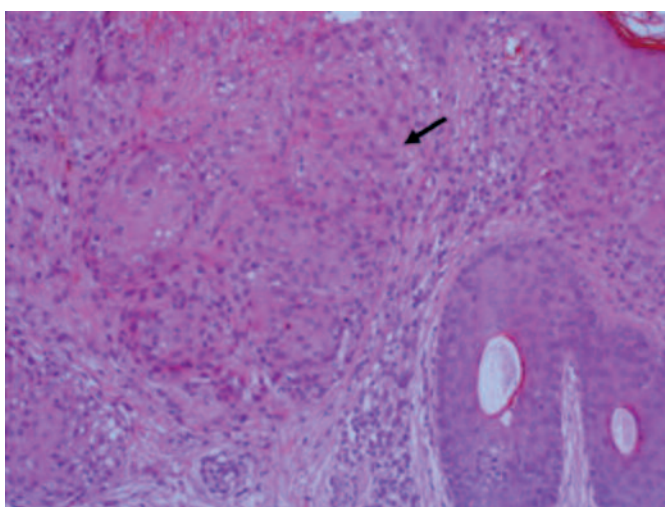
**Рис. 2. Биопсия легкого больной Н.** Неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема в ткани легкого; гематоксилин-эозин,  $\times 200$ .

*Fig. 2. Lung biopsy of patient N. Non-caseating epithelioid cell granuloma in the lung tissue; hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$ .*



**Рис. 3. Биопсия кожи у больных с саркоидозом.** В дерме конгломерат дискретных эпителиоидно-клеточных гранулем без казеозного некроза. В некоторых гранулемах определяются многоядерные гигантские клетки; гематоксилин-эозин,  $\times 100$ .

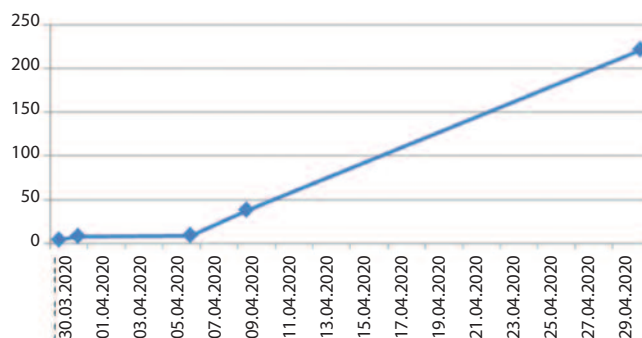
*Fig. 3. Skin biopsies of patients with sarcoidosis. Conglomeration of discrete epithelioid cell granulomas without caseous necrosis found in the dermis of the skin. Multinucleated giant cells observed in certain granulomas; hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$ .*



динамика внутригрудных и внелегочных проявлений. С сентября 2018 г. лечение было ограничено приемом пентоксифиллина и витамина Е. В середине февраля 2019 г. на протяжении недели отмечала повышение температуры тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , нарастающий протозооз левого века и разлитую боль за левым глазом, слабость правой половины лица, приступы судорог в туловище и конечностях. Пациентка была обследована в специализированном неврологическом отделении, проводился дифференциальный диагноз с менингитом, в том числе микобактериальной природы, рассеянным склерозом. На основании полученных данных, включая специфические тесты на туберкулез, посева спинномозговой жидкости, особенности неврологических расстройств

**Рис. 4. Изменение уровня тромбоцитов больной Н. в процессе лечения.**

*Fig. 4. Changes in platelet count during treatment, patient N.*



(парез лицевого нерва, нарушения координации, полинейропатия), с учетом роста в сыворотке содержания ангиотензинпревращающего фермента (повышение до 2,5 раз выше нормы), состояние больной расценено как нейросаркоидоз, назначены ГКС в общей дозе 3000 мг, антиагреганты, пентоксифиллин. Общее состояние улучшилось, неврологические проявления разрешились, хотя и сохранились слабость, снижение зрения. В последующем получала поддерживающую дозу метипреда – 8 мг, общее состояние сохранялось стабильным вплоть до марта 2020 г.

31.03.2020 обратилась за медицинской помощью с жалобами на обильную геморрагическую сыпь на туловище, конечностях, слизистой оболочке языка (рис. 3), носовое кровотечение, подъем температуры тела до  $37,2^{\circ}\text{C}$ , повышенную слабость, утомляемость, диарею, головокружения, плохой сон, снижение обоняния. В последующем у больной обнаружен повышенный титр (КП=2,15) антител к COVID-19. Со слов пациентки перед появлением вышеуказанных симптомов не исключает контакт с больным ОРВИ, у которого впоследствии диагностировали инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Состояние при поступлении средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, на коже рук, ног, туловища множественные геморрагии, экхимозы, на слизистой полости рта множественные геморрагии и подслизистые гематомы, склеры чистые, отеков нет. Доступные пальпации периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы не деформированы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 84 уд/мин. Артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки, по данным перкуссии, не увеличены. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. При проведении электрокардиографии обнаружены выраженные изменения миокарда левого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При поступлении в клиническом анализе крови выявлена изолированная выраженная тромбоцитопения до  $8 \times 10^9/\text{л}$ , биохимический анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. Антинейтрофильные антитела и

маркеры системных заболеваний обнаружены не были. Исследование антител к тромбоцитам показало повышенный результат – 1:80 (при норме 1:10). В результате введения «пульсовых» доз ГКС (2000 мг на курс) с назначением препарата в инициальной дозе 40 мг/сут и последующим медленным снижением до 12 мг/сут геморрагический синдром был купирован, в общем анализе крови зарегистрирован прирост тромбоцитов до  $37 \times 10^9/\text{л}$ , спустя три недели –  $222 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 4). В дальнейшем сохраняется стабильное состояние, на данный момент получает поддерживающие дозы ГКС.

## Обсуждение

Описания критической тромбоцитопении, ассоциированной с саркоидозом, в литературе немногочисленны. Еще в 1960 г. опубликовано исследование 381 случая тромбоцитопении с подтвержденным в 5 случаях саркоидозом. А в серии из 324 случаев саркоидоза у 2% пациентов наблюдалась тромбоцитопения меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$  [2, 4]. По данным французских исследователей G. Moulis и соавт., из 3771 случая иммунной тромбоцитопении (ИТП) саркоидоз составил 0,62% пациентов с ИТП и 3,47% – пациентов с вторичной ИТП [5].

Существует три механизма тромбоцитопении при саркоидозе. Первый механизм связывают с гиперспленизмом и спленоmegалией. К спленоmegалии относится 10% случаев ИТП [6]. В серии аутопсий гранулемы селезенки выявлены в 60% случаев [7]. Секвестрация в селезенке приводит к разрушению тромбоцитов. В некоторых случаях спленоmegалия связана с гиперспленизмом, вторичным по отношению к портальной гипертензии и периферической панцитопении. Иногда спленоmegалия сочетается с аутоиммунным компонентом, что приводит к разрушению тромбоцитов [2, 8]. К аутоиммунной тромбоцитопении относят варианты заболевания с подтвержденным саркоидозом, когда количество тромбоцитов сохраняется менее 100, что не связано с побочным эффектом лекарственных препаратов, отсутствием спленоmegалии/гиперспленизма [7].

Гранулематозная инфильтрация костного мозга при саркоидозе как причина гематологических аномалий встречается редко и, как правило, не связана с тромбоцитопенией. В исследовании Access Research Group у 29 (3,9%) из 736 пациентов обнаружены гранулемы в костном мозге, но изменений в количестве клеток крови не зарегистрировано [9].

Обсуждаются также аутоиммунные нарушения, характеризующиеся повышением активности Т-хелперов и избыточным синтезом медиаторов повреждения. Имеются сообщения об аутоиммунной гемолитической анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре при саркоидозе. В 1985 г. Джеффри Лоуренс и Бернард Гринберг обнаружили повышение уровня IgG, ассоциированного с тромбоцитами, у пациента с тромбоцитопенией и саркоидозом и предположили, что повреждение тромбоцитов опосредовано появлением антител [10].

Особенность прогрессирования саркоидоза у нашей больной была представлена присоединением внелегочных поражений при отсутствии динамики со стороны легочного процесса. В дебюте клиническая картина соответствовала острому варианту саркоидоза, описанного С.Х. Лёфгренем в виде внутригрудной лимфаденопатии и узловой эритемы. Следующий эпизод обострения болезни был представлен сочетанием кожных изменений с нейросаркоидозом, воспроизводящим клинику острого неврита, с поражением черепно-мозговых нервов. При этом взаимосвязь с потенциальными триггерами болезни отсутствовала. Развитие тромбоцитопении можно, с одной стороны, расценивать как проявление саркоидоза, но факт наличия у больной симптомов ОРВИ, хронологически совпавших с гематологическими сдвигами, и антитела к коронавирусной инфекции дают основание рассматривать вирус SARS-CoV-2 как триггер гематологических нарушений.

Обсуждаются следующие гипотезы влияния SARS-CoV-2 на тромбоцитарное звено. Во-первых, воздействие вируса на костный мозг, опосредованное через CD13-рецепторы, а также медиаторы в процессе развития «циткинового шторма» индуцируют апоптоз клеток костного мозга. Во-вторых, усиление агрегации тромбоцитов в ответ на вирусное повреждение эндотелия легких с формированием микротромбов и развитием тромбоцитарной микроангиопатии [11]. Следует отметить, что у больной отсутствовала значимая динамика МСКТ-признаков саркоидоза легких за исключением нескольких участков «матового стекла», что может быть аргументом в пользу вирусиндуцированного генеза тромбоцитопении.

В настоящее время нет рекомендаций по лечению тромбоцитопении при саркоидозе. Хороший эффект в ответ на ГКС позволяет рекомендовать их как препарат выбора в режиме высоких доз в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина (intravenous immunoglobulin – IVIg) 1 г/кг в день в течение 3 дней и, при необходимости, переливания тромбоцитов. Спленэктомия следует выполнять только пациентам, у которых тромбоцитопения не контролируется терапией стероидами или IVIg. Также имеются данные об эффективности ритуксимаба и аналогичных препаратов на основе моноклональных антител к CD20 [1].

В литературе описаны случаи тяжелой резистентной к терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ассоциированной с саркоидозом, осложнившейся обильным кровотечением, и повлекшей смерть у 15% пациентов. Среди факторов, усугубляющих тяжесть геморрагического синдрома, следует учитывать позднее начало лечения либо недостаточные дозы препаратов. Учитывая риск жизнеугрожающих последствий у больных саркоидозом, при снижении тромбоцитов тромбоцитопенией менее чем  $30 \times 10^9/\text{л}$  обосновано назначение высоких доз стероидов, по показаниям – введение IVIg, при отсутствии эффекта – назначение моноклональных антител [7].

Таким образом, при тромбоцитопении у больных саркоидозом возможны тяжелые изменения со стороны системы крови. Тромбоцитопения при саркоидозе встречается редко, механизмы ее недостаточно расшифрованы, и обсуждаются, прежде всего, аутоиммунные нарушения. В период пандемии риск гематологических аномалий и геморрагического синдрома у боль-

ных саркоидозом возрастает. При этом стероиды остаются наиболее эффективным препаратом в рамках первой линии терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 pt. 1): 1885–9.
- Kayar Y, Kayar NB, Unver N, Ekinci I. Sarcoidosis Presenting with Severe Thrombocytopenia. *Int J Respir Pulm Med* 2016; 3: 056. DOI: 10.23937/2378-3516/1410056
- Пономарева Л.А., Гурова Д.В., Попова Е.Н. и др. Метотрексат – индуцированное поражение легких у больной ревматоидным артритом: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2021; 3. [Ponomareva L.A., Gurova D.V., Popova E.N. et al. Metotrexat – induced pulmonary damage in a patient with rheumatoid arthritis: clinical observation and literature review. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 3 (in Russian).]
- Larner AJ, Dollery CT, Cox TM et al. Life threatening thrombocytopenia in sarcoidosis. *BMJ* 1990; 300 (6720): 317–9. DOI: 10.1136/bmj.300.6720.317
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; 124 (22): 3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336. PMID: 25305203.
- Fordice J, Katras T, Jackson RE et al. Massive splenomegaly in sarcoidosis. *South Med J* 1992; 85 (7): 775–8. DOI: 10.1097/00007611-199207000-00028. PMID: 1631702.
- Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90 (4): 269–78. DOI: 10.1097/MD.0b013e31822618b3
- Mahévas M, Le Page L, Salle V et al. Thrombocytopenia in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23 (3): 229–35. PMID: 18038923.
- Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 19–27.
- Lawrence HJ, Greenberg BR. Autoimmune thrombocytopenia in sarcoidosis. *Am J Med* 1985; 79 (6): 761–4. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90528-5. PMID: 4073111.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99 (6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
- Crouser ED, Lozanski G, Fox CC et al. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Chest* 2010; 137: 1432–5.
- Nagaharu K, Masuya M, Kawakami K, Katayama N. Successful Management of Immune Thrombocytopenia Presenting with Lethal Alveolar Hemorrhage. *Case Rep Hematol* 2019; 2019: 5170282. DOI: 10.1155/2019/5170282
- Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16 (1): 75–86.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пономарева Л.А.** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

**L.A. Ponomareva** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

**Панченко Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Lyudmila A. Panchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Пономарев Андрей Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Andrei B. Ponomarev** – Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Попова Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru

**Elena N. Popova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru

**Путинцев Юрий Викторович** – рук. консультативно-диагностического центра ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: y\_putincev@mail.ru

**Yury V. Putintsev** – Chief of the consultative and diagnostic center of the private healthcare institution “Central clinical hospital “RZD-Medicine”. E-mail: y\_putincev@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2020

# Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема, выходящая за пределы наркологии и психиатрии

Ю.П. Сиволап

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
yura-sivolap@yandex.ru

## Аннотация

Рост употребления алкоголя в период пандемии COVID-19 представляет одну из серьезных проблем мирового здравоохранения. Злоупотребление алкоголем вызывается многими причинами, включая стресс, связанный с пандемией. Проблема злоупотребления алкоголем усугубляется затрудненным доступом к медицинской помощи, а карантинные ограничения, включающие запрет на продажу алкоголя, способны приводить к появлению многочисленных случаев тяжелой отмены алкоголя, алкогольных психозов и самоубийств. Чрезмерное употребление алкоголя снижает иммунитет, увеличивает восприимчивость к инфекции, в том числе SARS-CoV-2, и способствует тяжелому течению COVID-19, повышая вероятность осложнений и смертельного исхода. Предполагается, что злоупотребление алкоголем во время пандемии будет иметь долгосрочные неблагоприятные последствия в виде значительного ухудшения общественного здоровья, увеличения числа пациентов с алкогольной зависимостью и алкогольной болезнью печени и чрезмерной нагрузки на мировое здравоохранение. Эксперты обосновывают необходимость применения во время пандемии специальных программ помощи людям с расстройствами употребления алкоголя и разработки комплекса превентивных мер для предотвращения неблагоприятных отдаленных последствий чрезмерного употребления алкоголя.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, расстройства употребления алкоголя, расстройства, вызванные алкоголем, алкогольная болезнь печени, состояние отмены алкоголя, алкогольный делирий, суицид.

**Для цитирования:** Сиволап Ю.П. Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема, выходящая за пределы наркологии и психиатрии. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 11–15. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00012

## COVID-19 pandemic and alcohol: a problem beyond addiction and psychiatry

Yury P. Sivolap

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
yura-sivolap@yandex.ru

## Abstract

The increase in alcohol use during the COVID-19 pandemic is one of the major global health problems. Alcohol abuse is caused by many causes, including the stress associated with the pandemic. The problem of alcohol abuse is getting worse by the difficult access of patients to medical care, and lockdown, including a restrained sale of alcohol, can lead to numerous cases of severe alcohol withdrawal, alcohol psychosis and suicide. Excessive alcohol consumption reduces the immune system, increases susceptibility to infection, including SARS-CoV-2, and contributes to the severe course of COVID-19, increasing the likelihood of complications and death. It is assumed that alcohol abuse during the pandemic will have long-term adverse consequences in the form of significant deterioration of public health, an increase in the number of patients with alcohol dependence and alcoholic liver disease, and an excessive burden on global health. Experts justify the need to apply special programs to help people with alcohol use disorders during the pandemic and develop a set of preventive measures to prevent the adverse long-term consequences of excessive alcohol use.

**Key words:** COVID-19 pandemic, alcohol use disorders, alcohol-induced disorders, alcohol liver disease, alcohol withdrawal, delirium tremens, suicide.

**For citation:** Sivolap Yu.P. COVID-19 pandemic and alcohol: a problem beyond addiction and psychiatry. Clinical review for general practice. 2020; 2: 11–15. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00012

Алкоголь представляет собой одно из наиболее распространенных психоактивных веществ (ПАВ), и его употребление ассоциировано с ухудшением здоровья и повышением смертности вследствие медицинских причин, а также в связи с общественной опасностью: агрессией, насильственными преступлениями,

бытовыми пожарами, дорожными авариями и другими несчастными случаями.

Медицинские проблемы, связанные с алкоголем, объединяются в две категории: расстройства употребления алкоголя и расстройства, вызванные алкоголем.

Расстройства употребления алкоголя (alcohol use disorders) включают злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость<sup>1</sup> и относятся к преимущественной компетенции наркологов и психиатров.

Расстройства, вызванные алкоголем (alcohol-induced disorders), представляют совокупность соматических, неврологических и психических нарушений, связанных с его чрезмерным потреблением, и составляют предмет деятельности врачей многих специальностей, включая гастроэнтерологов, кардиологов, неврологов и хирургов.

Приблизительно 15% госпитализированных пациентов обнаруживают расстройства, непосредственно вызванные чрезмерным употреблением алкоголя, тогда как еще 15% пациентов превышают пределы безопасного потребления либо обнаруживают другие медицинские проблемы, связанные с алкоголем [1].

Алкоголь является причиной 20% травм и 11,5% не связанных с травмами поступлений в отделения неотложной помощи [2].

Чрезмерное употребление алкоголя относится к ведущим факторам глобального бремени болезней (global disease burden) и к основным причинам преждевременных смертей [3, 4].

По данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) о влиянии алкоголя на здоровье, примерно 3 млн ежегодных смертей во всем мире связаны с употреблением алкоголя [4].

Неблагоприятное влияние алкоголя на здоровье усиливается в пожилом возрасте. Употребление алкоголя людьми старше 65 лет ассоциировано с ухудшением сна, повышенным травматизмом, обострением хронических болезней внутренних органов и повышением риска суицида [5].

В период пандемии COVID-19 глобальная проблема расстройств, связанных с алкоголем, приобретает особый характер.

Распространение коронавирусной инфекции во многих странах, в том числе в США, государствах Евросоюза и Российской Федерации, сопровождается увеличением потребления алкоголя<sup>2</sup>. Вероятные причины этого роста включают психотравмирующие факторы, связанные с пандемией: опасность заражения и страх за близких; санитарные ограничения; вынужденное продолжительное совместное пребывание людей в условиях карантина либо, напротив, социальное отчуждение и одиночество; трудности в получении медицинской помощи при расстройствах, не связанных с коронавирусом; финансовые и экономические трудности; неопределенность эпидемиологических и экономических прогнозов.

Уменьшение или прекращение торговли спиртными напитками вследствие закрытия магазинов, баров и ресторанов привело к бурному росту продаж алкоголя в интернет-магазинах многих западных стран [6].

I. Finlay и I. Gilmore (2020 г.) в статье с красноречивым заголовком «Covid-19 and alcohol – a dangerous cocktail» («Ковид-19 и алкоголь – опасный коктейль») сообщают, что многие жители Великобритании в ответ на закрытие пабов и ресторанов создавали домашние запасы спиртных напитков, и за первую неделю карантина продажи алкоголя выросли на 67%, при том что общий объем продаж в супермаркетах увеличился всего на 43% [7].

W.V. Lechner и соавт. (2020 г.) сообщают об увеличении потребления алкоголя в студенческой среде вскоре после того, как в разгар эпидемии коронавируса американские университеты резко закрыли свои кампусы и перешли на дистанционное обучение.

Наблюдение 1958 студентов показало корреляцию между степенью увеличения потребления алкоголя, с одной стороны, и симптомами депрессии и тревоги, с другой, а также обратное соотношение между количественными показателями потребления алкоголя и уровнем социальной поддержки.

Исследование завершается выводами о необходимости предоставления студентам в период пандемии и карантинных ограничений специальных услуг и программ, сводящих к минимуму факторы риска и усиливающих действие потенциальных защитных факторов [8].

J.M. Clay и M.O. Parker (2020 г.) объясняют увеличение потребления алкоголя в период пандемии у predisposed индивидов неспецифической реакцией на сопряженные с ней стрессовые факторы.

Систематическое поступление алкоголя в организм сопровождается нейроадаптивными изменениями в проводящих путях, связанных со стрессом и системой награды, с последующей дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-адренормедуллярной оси, нарушением обмена кортизола и недостаточной эмоциональной регуляцией.

В свою очередь, возникающие нейроадаптивные сдвиги приводят к повышенной потребности в алкоголе под влиянием стресса, в том числе вызванного продолжительной изоляцией и другими травмирующими факторами, ассоциированными с пандемией.

В завершение статьи авторы замечают, что наряду с предпринятыми правительствами ряда стран, включая правительство Великобритании, ограничительными мерами для предотвращения распространения эпидемии, необходимы специальные программы помощи уязвимым индивидам, для которых длительная изоляция служит триггером рецидива алкогольной зависимости и чрезмерного употребления алкоголя [9].

J. Chick (2020 г.) в передовой статье одного из номеров ведущего профильного журнала «Alcohol and Alcoholism», ссылаясь на средства массовой информации, сообщает о связи между ростом потребления спиртных напитков и вспышками случаев алкогольного отравле-

<sup>1</sup>В американской классификации психических нарушений DSM-5 разграничение между злоупотреблением алкоголем и алкогольной зависимостью не проводится, и понятие «расстройства употребления алкоголя» используется в единственном числе: alcohol use disorder.

<sup>2</sup>Некоторые эксперты данные о количественных показателях потребления алкоголя в период пандемии считают противоречивыми.

ния в некоторых странах (включая Иран, Таиланд, Грузию и несколько государств Восточной Европы) и мифическим представлением о способности алкоголя повышать устойчивость к коронавирусной инфекции [6].

Во многих странах отмечается ассоциация между ростом потребления алкоголя и учащением случаев домашнего насилия в период пандемии [7, 10–12].

V.L. Da и соавт. (2020), констатируя глобальное влияние пандемии, подчеркивают повышенную уязвимость отдельных популяций по отношению к SARS-CoV-2 и указывают на то, что с точки зрения гепатологии особой опасности подвергаются пациенты с расстройствами употребления алкоголя и алкогольным поражением печени. Причинами этого является снижение иммунитета, повышенная склонность как к инфицированию коронавирусом, так и тяжелому течению коронавирусной инфекции, в том числе со смертельным исходом, а также сопутствующие заболевания высокого риска.

Помощь пациентам с алкогольными расстройствами осложняется затрудненным доступом к медицинским ресурсам, не связанным с COVID-19 и социальной изоляцией, приводящей к психологической декомпенсации, увеличению потребления алкоголя и рецидивам алкогольной зависимости.

Авторы прогнозируют резкий рост рецидивов алкоголизма и алкогольной болезни печени с повышением удельной доли ее тяжелых форм, а также увеличение числа новых пациентов с алкогольными расстройствами и их поступления в клиники после завершения пандемии.

По мнению авторов, уже сейчас<sup>3</sup> необходимы упреждающие стратегии, использование телемедицины и максимальный охват пациентов для обуздания ожидаемой волны алкогольной заболеваемости и последующей госпитализации [13].

Особый риск злоупотребление алкоголем в период пандемии создает для пожилых людей, нередко ограниченных в физических возможностях и острее более молодых индивидов переживающих социальную изоляцию. Как уже говорилось выше, алкоголь в позднем возрасте, особенно в сочетании с депрессией и тревогой, повышает риск суицида, ухудшает физическое здоровье, повышает восприимчивость к инфекции и увеличивает вероятность пневмонии, в том числе вызванной коронавирусом [5].

Санитарные ограничения, введенные во многих странах в начале пандемии с целью предотвращения распространения инфекции, включали снижение объема торговли, в том числе продажу спиртных напитков, что повлекло за собой всплеск случаев серьезной отмены алкоголя в отсутствие возможности получения медицинской помощи, поскольку наряду с закрытыми магазинами многие больницы были закрыты либо резко ограничили доступ пациентов [6, 14].

I. Finlay и I. Gilmore (2020 г.) сообщают, что если до пандемии медицинскую помощь в Великобритании по-

лучал лишь каждый 5-й пациент с расстройствами употребления алкоголя, то в настоящее время эта доля становится еще ниже.

Отмечается также появление немалой части пациентов, утративших в условиях локдауна возможность получения традиционной медицинской помощи и в то же время лишенных нормального доступа к телемедицинским услугам [7].

Драматическое повышение случаев тяжелой отмены алкоголя, алкогольного галлюциноза и алкогольного делирия вследствие запрета продажи алкоголя и закрытия многих медицинских служб было отмечено вскоре после введения локдауна в Индии [14].

Именно негативный опыт Индии показал, что отсутствие доступа к алкоголю в условиях карантина наряду с отсутствием возможности получения врачебной помощи способно приводить к неожиданным трагическим последствиям.

Весной 2020 г. в штате Керала на юго-западе Индии зарегистрированы 6 суицидов у пациентов с тяжелым состоянием отмены алкоголя; причиной трагедии стало почти повсеместное закрытие винных магазинов при одновременном отсутствии специализированной медицинской помощи [15].

К 5 мая число завершенных суицидов в связи с отменой алкоголя достигло 23 случаев и еще несколько человек пытались покончить с собой. Самоубийства зарегистрированы в Керале и трех других штатах юга Индии; все погибшие были мужчинами в возрасте 28–70 лет, и 15 из них покончили с собой в течение первых 7 дней изоляции.

Предупреждение самоубийств, суицидальных попыток и других опасных осложнений синдрома отмены алкоголя требует принятия особых мер, включающих специальные программы амбулаторной помощи с облегченным доступом пациентов к лечению, широкое оповещение населения об опасностях отмены алкоголя в средствах массовой информации, телефон горячей линии для пациентов с алкогольной зависимостью, средства телемедицины для дистанционных врачебных консультаций и разъяснительную работу с родственниками пациентов (создание атмосферы заботы и сострадания, недопустимость критического отношения к больным) [16].

J. Sher (2020 г.) подчеркивает значение такого важного, но обойденного вниманием экспертов аспекта проблемы пандемии, как алкогольный синдром плода, и прогнозирует возможное увеличение случаев алкогольных фетальных повреждений в связи с ростом употребления алкоголя в период пандемии в сочетании с ограниченным доступом к контрацепции и непреднамеренными беременностями [17].

Риски, связанные с пандемией, особенно высоки для маргинализированных групп населения, в том числе людей с зависимостью от алкоголя и наркотиков, что объясняется снижением иммунитета, особой восприимчивостью к заражению SARS-CoV-2 и высокой

<sup>3</sup>Статья датируется 5 мая текущего года.

вероятностью летального исхода инфекции, затрудненным доступом к медицинской помощи, значительным психосоциальным бременем и ограниченными финансовыми возможностями.

Предполагается (и уже подтверждается предварительными данными), что пандемия и ее социальные и экономические последствия будут оказывать непропорционально разрушительное влияние на жизнь и здоровье людей, зависимых от алкоголя и других ПАВ [18–20].

По мнению D. Wasserman и соавт. (2020 г.), пандемия COVID-19 повышает риск самоубийств на каждом уровне социально-экологической модели. Суицидальному поведению способствуют следующие факторы: экономический спад; затрудненный доступ к психологической и медицинской помощи и, напротив, облегченный доступ к средствам самоубийства; неадекватное освещение проблемы пандемии в средствах массовой информации, повышение уровня тревоги и панические настроения; конфликты, пренебрежение и насилие в межличностных отношениях; безработица, бедность, одиночество и безнадежность.

Перечисленные переменные способствуют росту депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства, злоупотребления алкоголем и, в конечном счете, риска самоубийства [21].

Следует заметить, что алкоголь у самых разных индивидов, в том числе не страдающих психическими расстройствами, повышает риск самоубийства, способствуя трансформации латентной суицидальности в суицидальное поведение; в первую очередь это объясняется нарушением контроля поведения, импульсивностью и агрессией (в том числе аутоагрессией), связанными с алкогольным опьянением.

Отдельную проблему представляет коморбидное употребление алкоголя у пациентов с психическими расстройствами.

S. Haddadi и соавт. (2020 г.) сообщают, что в период пандемии злоупотребление алкоголем, наряду с трудностями в общении, привело к росту заболеваемости и смертности среди пациентов с психическими расстройствами.

Злоупотребление алкоголем у пациентов с психическими расстройствами, особенно с шизофренией, может способствовать переходу легких форм COVID-19 в тяжелые.

С другой стороны, пациенты с психическими заболеваниями играют активную роль в распространении коронавируса в обществе из-за более низкого соблюдения профилактических мер и трудностей с выполнением стандартных рекомендаций по предотвращению инфекции [22].

Употребление алкоголя (как и других ПАВ) ухудшает иммунную защиту, повышает восприимчивость к COVID-19, способствует более тяжелому течению коронавирусной инфекции, повышает вероятность осложнений и повышает риск неблагоприятного, в том числе смертельного, исхода [18, 23].

Показано, в частности, что злоупотребление алкоголем, наряду с другими факторами, служит предиктором легочного фиброза у пациентов с коронавирусной инфекцией [24].

Обобщая данные различных исследований, G. Testino (2020 г.) выделяет категорию пациентов, особо уязвимых («fragile») в отношении SARS-CoV-2, склонных к заражению и таким серьезным осложнениям COVID-19, как атипичная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, и включает в эту категорию пациентов с расстройствами употребления алкоголя, подверженных повышенному риску бактериальных и вирусных инфекций, а также ухудшению течения инфекционных болезней, в том числе вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции; отмечается, например, связь между алкоголем и вероятностью трансформации ВИЧ в СПИД.

Ссылаясь на исследования разных лет, автор сообщает о нарушении различных звеньев как гуморального, так и клеточного иммунитета под влиянием алкоголя.

Приводятся данные о связи между хроническим употреблением алкоголя и повышением провоспалительных факторов (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли альфа, интерлейкином-6) и, напротив, подавлением синтеза противовоспалительных цитокинов и нарушением функции альвеолярных макрофагов, что играет существенную роль в патогенезе поражения легких.

Автор обосновывает настоятельную необходимость мотивирования населения к отказу от алкоголя в период пандемии или сведению его потребления к минимуму, что особенно важно для пожилых людей и индивидов с высокой подверженностью к неблагоприятному течению коронавирусной инфекции [23].

Многие эксперты высказывают предположение, что злоупотребление алкоголем в период пандемии COVID-19 окажет значительное неблагоприятное влияние на общественное здоровье и серьезные долгосрочные испытания для глобального здравоохранения в постковидную эпоху, и максимальное предотвращение этих испытаний возможно лишь при своевременно принятых интенсивных превентивных мерах [13].

«Мы не можем претендовать на то, чтобы быть нацией, выздоравливающей после COVID-19, если мы не будем адекватно поддерживать наиболее уязвимых из нас», – считают I. Finlay и I. Gilmore (2020 г.), имея в виду пациентов с алкогольными расстройствами [7].

D. Wasserman и соавт. (2020 г.) считают, что, несмотря на некоторые данные, свидетельствующие о том, что уровень самоубийств снижается во время кризисов, он возрастет, как только непосредственный кризис – в данном случае пандемия COVID-19 – окажется позади, и предотвращение суицидов также требует своевременных и эффективных превентивных мер [21].

По нашему мнению, основанному на данных многочисленных исследований, снижение потребления алкоголя может в значительной степени способствовать уменьшению суицидальных рисков, связанных с пандемией.

Большое значение в решении многих вопросов пандемии, включая проблему злоупотребления алкоголем и других психических нарушений, ассоциированных с COVID-19, придается развитию телемедицинских технологий с видеоконсультациями пациентов, возможностью дистанционного консилиума, системой электронных рецептов и пересмотром соотношения амбулаторных и стационарных видов медицинской помощи [25].

Резюмируя приведенные данные, следует заключить, что злоупотребление алкоголем в период пандемии COVID-19 представляет серьезную проблему мирового

общественного здравоохранения, выходящую далеко за пределы наркологии и психиатрии, создает предпосылки для ухудшения психического и физического здоровья населения многих стран, способствует распространению и тяжелому течению коронавирусной инфекции и требует безотлагательного применения рациональных профилактических и терапевтических, в том числе дистанционных, вмешательств.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Saunders JB, Conigrave KM, Latt NC et al (Editors). *Addiction Medicine (Oxford Specialist Handbooks)*. Second Ed. Oxford: Oxford University Press, 2016.
2. Stockwell T, Andreasson S, Cherpitel C et al. The burden of alcohol on health care during COVID-19. *Drug-Alcohol-Rev* 2020. DOI: 10.1111/dar.13143; online ahead of print.
3. Manthey J, Shield KD, Rylett M et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet* 2019; 393 (10190): 2493–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2
4. WHO Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2019.
5. Satre DD, Hirschtritt ME, Silverberg MJ, Sterling SA. Addressing problems with alcohol and other substances among older adults during the COVID-19 pandemic. *Am-J-Geriatr-Psychiatry* 2020; 28 (7): 780–3. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.04.012
6. Chick J. Alcohol and COVID-19. *Alcohol-Alcohol* 2020; 55 (4): 341–2. DOI: 10.1093/alcalc/agaao39
7. Finlay I, Gilmore I. Covid-19 and alcohol—a dangerous cocktail. *BMJ* 2020; 369: m1987. DOI: 10.1136/bmj.m1987
8. Lechner WV, Laurene KR, Patel S et al. Changes in alcohol use as a function of psychological distress and social support following COVID-19 related University closings. *Addict-Behav*, 2020; 110: 106527. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106527
9. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: A potential public health crisis? *Lancet Pub Health* 2020; 5 (5): e259. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8
10. Barbara G, Facchin F, Micci L et al. COVID-19, lockdown, and intimate partner violence: Some data from an Italian service and suggestions for future approaches. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29 (10): 1239–42. DOI: 10.1089/jwh.2020.8590
11. Fatke B, Hölzle P, Frank A, Förstl H. COVID-19 crisis: early observations on a pandemic's psychiatric problems. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145 (10): 675–81. DOI: 10.1055/a-1147-2889
12. Silva AFD, Estrela FM, Soares CFS et al. Marital violence precipitating/intensifying elements during the Covid-19 pandemic. *Cien Saude Colet* 2020; 25 (9): 3475–80. DOI: 10.1590/1413-81232020259.16132020
13. Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatol* 2020. DOI: 10.1002/hep.31307. Online ahead of print.
14. Narasimha VL, Shukla L, Mukherjee D et al. Complicated alcohol withdrawal—an unintended consequence of COVID-19 lockdown. *Alco Alcohol* 2020; 55 (4): 350–3. DOI: 10.1093/alcalc/agaao42
15. Varma RP. Alcohol withdrawal management during the Covid-19 lockdown in Kerala. *Indian J Med Ethics* 2020; 2: 105–6. DOI: 10.20529/IJME.2020.042
16. Ahmed S, Khaium MO, Tazmeem F. COVID-19 lockdown in India triggers a rapid rise in suicides due to the alcohol withdrawal symptoms: Evidence from media reports. *Int J Soc Psychiatry* 2020; 66 (8): 827–9. DOI: 10.1177/0020764020938809
17. Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: preventing collateral damage from COVID-19. *Lancet Public Health* 2020; 5 (8): e424. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30159-6
18. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S et al. COVID-19 and addiction. *Rev Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (5): 817–23. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.008
19. López-Pelayo H, Aubin H-J, Drummond C et al. “The post-COVID era”: challenges in the treatment of substance use disorder (SUD) after the pandemic. *BMC Med* 2020; 18 (1): 241. DOI: 10.1186/s12916-020-01693-9
20. Melamed OC, Hauck TS, Buckley L et al. COVID-19 and persons with substance use disorders: Inequities and mitigation strategies. *Subst-Abus* 2020; 41 (3): 286–91. DOI: 10.1080/08897077.2020.1784363
21. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A, Carli V. Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2020; 19 (3): 294–306. DOI: 10.1002/wps.20801
22. Haddadi S, Murthi M, Salloum I, Mirsaeidi MS. COVID-19: Risk of alcohol abuse and psychiatric disorders. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101222. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101222
23. Testino G. Are patients with alcohol use disorders at increased risk for Covid-19 infection? *Alco Alcohol* 2020; 55 (4): 344–6. DOI: 10.1093/alcalc/agaao37
24. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Review Pulm Med* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964
25. Ohannessian O, Duong TA, Odone A. Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: A call to action. *JMIR Public Health Surveill* 2020; 6 (2): e18810. DOI: 10.2196/18810

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Сиволан Юрий Павлович** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yura-sivolap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4494-149X

**Yury P. Sivolap** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: yura-sivolap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4494-149X

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.11.2020

# Эпидемия COVID-19. Стресс-связанные последствия

Е.С. Акарачкова<sup>1,4</sup>, А.А. Беляев<sup>2</sup>, Д.В. Блинов<sup>3</sup>, Е.В. Бугорский<sup>4</sup>, Л.Р. Кадырова<sup>5</sup>,  
О.В. Котова<sup>1,6</sup>, Д.И. Лебедева<sup>7</sup>, А.С. Орлова<sup>8</sup>, Е.В. Травникова<sup>9</sup>, Е.В. Царева<sup>10</sup>, О.Н. Яковлев<sup>11</sup>

<sup>1</sup> АНО «Международное общество “Стресс под контролем”», Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Реабилитационный центр Rehaline, Красногорск, Россия;

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>8</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

<sup>10</sup> Медицинский центр «Унисон», Москва, Россия;

<sup>11</sup> Клиника «Медиан», г. Трир, Федеративная Республика Германия

ol\_kotova@mail.ru

## Аннотация

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила вспышку COVID-19 пандемией. Страх перед болезнью, самоизоляция/карантин, снижение качества жизни резко повысили уровень стресс-связанных расстройств среди населения. В этой связи необходимо внедрение лечебно-профилактических мероприятий для снижения риска ранних и отдаленных последствий, вызванных эпидемией COVID-19, и содействия социальной стабильности.

**Ключевые слова:** COVID-19, дистресс, стресс-связанные расстройства, лечение, профилактика.

**Для цитирования:** Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Блинов Д.В. и др. Эпидемия COVID-19. Стресс-связанные последствия. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 16–24. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00013

## COVID-19 pandemic. Effects of stress

Elena S. Akarachkova<sup>1,4</sup>, Anton A. Beliaev<sup>2</sup>, Dmitrii V. Blinov<sup>3</sup>, Evgenii V. Bugorskii<sup>4</sup>,  
Lidiya R. Kadyrova<sup>5</sup>, Olga V. Kotova<sup>1,6</sup>, Jinna I. Lebedeva<sup>7</sup>, Alexandra S. Orlova<sup>8</sup>,  
Elena V. Travnikova<sup>9</sup>, Elena V. Tsareva<sup>10</sup>, Oleg N. Yakovlev<sup>11</sup>

<sup>1</sup>International Society “Stress under Control”, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Rehabilitation center Rehaline, Krasnogorsk, Russia;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>8</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>9</sup>The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

<sup>10</sup>Medical center Unison, Moscow, Russia;

<sup>11</sup>Rehabilitation center Median, Trier, Germany

ol\_kotova@mail.ru

## Abstract

World Health Organization declared COVID-19 outbreak a pandemic on March 11, 2020. Fear of illness, self-isolation/quarantine, and reduced quality of life dramatically increased the prevalence of stress-related disorders in the population. Therefore, it is necessary to implement the preventive health-care measures aimed at short-term and long-term COVID-19 pandemic consequences reduction and promotion of social stability.

**Key words:** coVid-19, distress, stress-related disorders, treatment, prevention.

**For citation:** Akarachkova E.S., Beliaev A.A., Blinov D.V. et al. COVID-19 pandemic. Effects of stress. Clinical review for general practice. 2020; 2: 16–24. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00013

Эпидемия COVID-19 стала новым мощным психосоциальным стрессом для населения всего мира. Наблюдаемые ранние стресс-связанные последствия не заканчиваются в момент снятия режима самоизоляции и дистанцирования. Ожидается, что отдаленные последствия еще длительное время будут наблюдаться у населения и негативно влиять на общее соматическое и психическое здоровье людей.

По результатам анализа ранних последствий эпидемии COVID-19 установлено, что отрицательные эмоции (например, тревога, депрессия, возмущение, отрицание) усиливались с течением времени, повышалась чувствительность к социальным рискам, в то время как количество положительных эмоций (например, ощущение счастья) и удовлетворенность жизнью уменьшились. Люди больше заботились о своем здоровье и семье, но меньше заботились об отдыхе (табл. 1) [1].

Благодаря китайскому опыту преодоления эпидемии COVID-19, были выделены 6 групп населения по первоочередности оказания психологической или медицинской помощи [2, 3]:

1. Пациенты с установленным COVID-19.
2. Лица с подозрением на COVID-19.
3. Работники здравоохранения.
4. Лица, непосредственно контактирующие с пациентами с COVID-19.
5. Больные лица с COVID-19, которые отказываются обращаться за помощью.
6. Остальное население.

Ключевым моментом снижения уровня психосоциального напряжения населения в условиях самоизоляции/карантина является донесение достоверной информации о коронавирусной инфекции, особенно в условиях «инфодемии» (переизбыток информации в социальных сетях и средствах массовой информации, что представляет серьезный риск для психического здоровья населения во время эпидемии) [4]:

- вирус может поражать пациентов всех возрастов;
- COVID-19 может проявляться как бессимптомное носительство, острое респираторное заболевание и пневмония;

- тяжелые случаи с большей вероятностью будут среди людей старшего поколения и людей с сопутствующими заболеваниями;
- плохие прогностические факторы: мужской пол, возраст  $\geq 60$  лет, исходная диагностированная тяжелая пневмония и задержка в постановке диагноза, множественная инфильтрация легких, лимфопения, бактериальная коинфекция, курение, гипертония;
- на сегодняшний день эффективное лечение SARS-CoV-2 отсутствует;
- в настоящее время самоизоляция/карантинные меры являются единственным способом предотвращения распространения SARS-CoV-2 [5].

### Психофизиология стресса и клинические проявления стресса

Во время экстренных стрессовых ситуаций требуется мобилизация ресурсов, чтобы справиться с воздействием стрессоров. Но подобные реакции начинают представлять риск для здоровья, если они поддерживаются в течение длительного периода, случаются часто или с высокой интенсивностью, приводя к развитию соматических, поведенческих и психологических расстройств. Стресс, особенно хронический, рассматривается в качестве высокого фактора риска для развития различных заболеваний и расстройств [6].

Длительно сохраняющийся стресс повреждает механизмы саморегуляции организма. Это приводит к нарушениям биоритмов (сон и бодрствование, суточные колебания уровня гормонов, ритмов дыхания и сердцебиения, проницаемости различных тканевых барьеров), угнетению иммунной системы и подавлению неспецифических защитных реакций. Дистресс и последующая депрессия ослабляют иммунитет и осложняют течение и прогноз любого соматического заболевания, включая инфекционные [7, 8].

Пандемия COVID-19 дала повод вспомнить о так называемой «поведенческой иммунной системе» (the behavioral immune system), которая играет важную роль как в развитии, так и выходе из пандемии. Поведенчес-

Таблица 1. Ранние и отдаленные эмоционально-поведенческие последствия эпидемии  
Table 1. Short-term and long-term emotional and behavioral consequences of the pandemic

Ранние последствия (до, во время карантина/самоизоляции и 4 нед после)	Отдаленные последствия (через 4 нед после завершения карантина/самоизоляции)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Страх</li> <li>• Отрицание</li> <li>• Гнев</li> <li>• Дистресс</li> <li>• Инсомния</li> <li>• Тревога</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Стигматизация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тревожные расстройства (ПТСР, панические атаки и др.)</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Злоупотребление алкоголем и другими психотропными веществами</li> <li>• Избегание медработниками общения с пациентами и отказ от работы</li> </ul>

кая иммунная система – это набор психологических и поведенческих механизмов, позволяющих организму человека, с одной стороны, опознавать инфекции, вредные вещества или вызывающие болезни паразитов, с другой – проявить профилактическое поведение для предотвращения заболеваний, в частности избегать контакта с этими объектами. Люди могут испытывать отрицательные эмоции (например, брезгливость, отвращение, беспокойство и т.д.) и демонстрировать негативную когнитивную оценку для самозащиты. Столкнувшись с потенциальной угрозой заболевания, люди склонны развить избегающее поведение (например, избегать контактов с людьми с симптомами, напоминающими пневмонию) и строго соблюдать социальные нормы (например, социальное дистанцирование) [9].

Текущая психосоциальная ситуация с эпидемией COVID-19 является мощным хроническим стрессом для населения. В этой связи ожидается рост возникновения и/или обострений хронических **соматических заболеваний**, а также психических **стресс-связанных расстройств**, среди которых:

1. Тревожные расстройства, включая острое стрессовое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), паническое расстройство, агорафобию, социальную фобию, обсессивно-компульсивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство.
2. Различные степени депрессии.
3. Выгорание. Медицинские работники в условиях пандемии коронавирусной инфекции являются наиболее уязвимой категорией населения из-за чрезмерной рабочей нагрузки, опасности физического истощения, формирования страха, эмоциональных расстройств и проблем со сном [10].
4. Конверсионные реакции.

В США в ситуации с эпидемией COVID-19 почти 1/2 людей испытывали серьезный уровень тревоги и 40% опасались, что они сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть. При этом все симптомы чаще встречались у женщин и отрицательно коррелировали с возрастом [11]. Близкие результаты были получены ранее в КНР: симптомы выраженной тревоги отмечались у 30% населения, депрессии – у 17% [12], а травматические стрессовые симптомы – у 35%. И также эта симптоматика чаще наблюдалась у женщин и учащейся молодежи [13].

**ПТСР** – частое стресс-связанное состояние при эпидемиях. Введенный в США карантин привел к существенному стрессу среди населения, и его длительность коррелировала с развитием симптомов ПТСР [14]. Симптомы фрустрации, страха, чувство одиночества, социальной отгороженности и отчуждения, разочарования и бесперспективности, ожидание угрозы, оживление негативных переживаний из прошлой жизни (флешбэки), яркие образные представления о собственном заражении коронавирусной инфекцией, ночные кошмары, бессонница, раздражительность и

вспышки гнева, домашнее насилие, поведение избегания, иррациональные поступки, включая покупку оружия и военной амуниции, и импульсивные решения бегства из находящихся на карантине населенных пунктов – вот неполный список симптомов ПТСР, массово наблюдающихся в США в период эпидемии COVID-19 [15] и являющихся значимыми факторами риска для развития хронического ПТСР [16].

Онлайн-скрининг по нескольким специальным шкалам и опросникам среди более 18 тыс. человек в Италии в период эпидемического пика COVID-19 с 26 марта по 5 апреля 2020 г., т.е. находящихся на карантине уже в течение 3–4 нед, обнаружил, что клинически значимые симптомы ПТСР наблюдались у 37% опрошенных, выраженного стресса – у 22,8%, расстройства адаптации – 21,8%, тревоги – 20,8%, депрессии – 17,3% и бессонницы – у 7,3% респондентов [17].

Наиболее частые среди населения стресс-связанные нарушения поведения:

- Злоупотребление психоактивными веществами: табак, алкоголь и наркотики.
- Насилие, непредумышленное убийство.
- Суицид. Ограничение социальной активности, вынужденная изоляция, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем (абзусы), бессонница, нагнетаемая тревожная информация и негативные переживания являются известными факторами повышенного суицидального риска [18].
- Повышенная восприимчивость к несчастным случаям.
- Расстройства пищевого поведения: переедание приводит к ожирению, которое ассоциировано с сердечно-сосудистыми и мышечно-скелетными проблемами; недоедание может привести к анорексии, которая часто связана с депрессией.
- 7. Сексуальные дисфункции. Некоторые люди отмечают, что сохранение баланса в семейной жизни в период самоизоляции для них является мощным источником стресса.

#### **Основание для консультации и ведения пациента психиатром:**

- наличие у пациента суицидальных мыслей (даже если пациент утверждает, что никогда не совершит суицид, например по религиозным соображениям);
- наличие у пациента суицидальных действий и намерений (например, пациент подбирает метод реализации суицида: оценка высоты падения, количество определенных таблеток и т.д.);
- наличие продуктивной симптоматики (бредовые идеи, галлюцинации), психические заболевания в анамнезе [6].

#### **Терапия стресс-связанных последствий эпидемии COVID-19**

**Фармакотерапия** – важный элемент лечения и профилактики рецидива стресс-связанных расстройств. Далее приводится алгоритм по выбору фармакологической терапии (см. рисунок) [6].

К современным эффективным психотропным средствам относятся: анксиолитики, антидепрессанты, нейролептики.

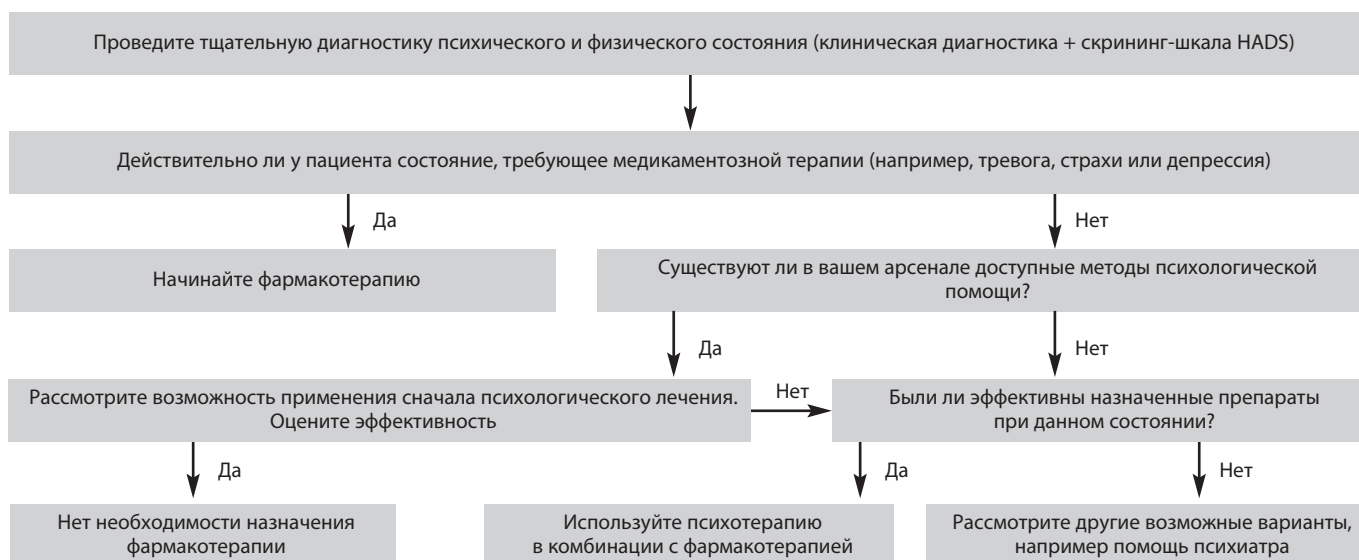
**1. Анксиолитики.** Бензодиазепины по профилю переносимости и безопасности не являются средствами первой линии выбора, назначаются коротко (не более 1 мес) и, скорее всего, будут полезны лицам, испытывающим период острого кризиса или необычно сильный стресс. Бензодиазепины противопоказаны пациентам с коронавирусной инфекцией, так как есть вероятность тяжелого течения инфекции с дыхательными нарушениями, что может усугубиться при назначении бензодиазепинов. Кроме того, лечение бензодиазепинами может ослабить мотивацию личности к поиску эффективного решения для выхода из сложившейся стрессорной ситуации. Задача терапии – сформировать адекватную физиологическую реакцию пациента на стресс и активизировать собственные противотревожные механизмы без истощения ресурсов нервной системы. Неселективные бензодиазепины из-за своего неселективного связывания с бензодиазепиновыми рецепторами 2 и 3-го подтипа могут вызвать множество побочных эффектов [19]. Атипичные бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, лоразепам) имеют в 3 раза выше сродство к бензодиазепиновым рецепторам по сравнению с таковым у типичных бензодиазепинов, поэтому оказывают более мощное влияние. Они не вызывают инициального обострения тревоги. Однако по профилю переносимости и безопасности данные препараты не являются средствами 1-й линии выбора. Применение атипичных бензодиазепинов, так же как и типичных, должно проводиться короткими курсами, иногда они рекомендованы в качестве «бензодиазепинового моста» в первые 2–3 нед инициального периода терапии антидепрессантами.

**ГАМКергические анксиолитики.** Барбитураты. Фенобарбитал – мощный ГАМКергический препарат, эффективно купирует тревогу. Входит в состав многих лекарственных препаратов (Валокордин, Корвалол, Валосердин, Седалгин Нео, Пенталгин Плюс, Андипал, Беллатаминал). Однако побочные эффекты препарата настолько выражены, что ограничивают его применение. Одновременное применение фенобарбитала с другими действующими седативно-гипнотическими препаратами приводит к усилению седативно-гипнотического эффекта и может сопровождаться угнетением дыхания и гипотонией (вплоть до коллапса при совместном применении с гипотензивными средствами). Вызывает привыкание (выявляется примерно через 2 нед лечения), лекарственную зависимость (психическую и физическую), синдром отмены и «отдачи». Постановлением Правительства Российской Федерации от 4 февраля 2013 г. №78 фенобарбитал внесен в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ (Список II – психотропные вещества, оборот которых в РФ ограничен).

Популярные в России препараты из группы ГАМКергических наряду с положительным эффектом могут оказывать негативное влияние. Например, при длительном применении  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты (производное  $\gamma$ -аминомасляной кислоты со свойствами транквилизатора) необходимо контролировать показатели функции печени и картину периферической крови. В последние годы в зарубежной литературе появились данные о возможном развитии зависимости и синдрома отмены [20].

**Анксиолитики с другим механизмом.** В комплексной терапии активно и успешно применяются лекарственные средства на основе лекарственных трав, гомеопатические препараты, небензодиазепиновые транквилизаторы.

Общие принципы фармакотерапии стресс-связанных расстройств [6].  
General principles of stress-related disorders pharmacological treatment [6].



Примечание. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Они оказывают хороший поддерживающий эффект в случае постепенной отмены психотропного лечения.

**2. Антидепрессанты** – класс психотропных препаратов с широким спектром не только антидепрессивной, но и противотревожной активности (в отличие от анксиолитиков и транквилизаторов, которые не влияют на симптомы депрессии). Антидепрессанты могут эффективно купировать симптомы стресс-связанных расстройств, особенно если их применять в комбинации с психотерапией.

В настоящее время известно, что наиболее мощное влияние оказывают трициклические антидепрессанты (ТЦА). Но у пациентов с соматическими заболеваниями ТЦА – это не препараты 1-й линии выбора в лечении тревоги и депрессии, что связано с негативным лекарственным взаимодействием и широким спектром их побочных эффектов (снижение секреции бронхиальных желез, угнетение кроветворения, эозинофилия, ортостатическая гипотензия, проаритмогенный эффект, нарушение проводимости, синусовая тахикардия, снижение сократимости миокарда, гиперсекреция пролактина, гипогликемия, сексуальные расстройства, атония мочевого пузыря, увеличение массы тела, снижение секреции слюнных желез, ослабление перистальтики кишечника, гепатотоксическое действие, снижение активности кислотно-пептического действия). К современным средствам первого выбора для лечения как патологической тревоги, так и депрессии относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [21]. Они рекомендованы к широкому применению и имеют преимущества перед ТЦА: наряду с клиническим эффектом (противотревожный, антидепрессивный, антипанический, анальгетический) они лишены большинства побочных эффектов ТЦА. Спектр побочных эффектов СИОЗС ограничивается гипогликемией, сексуальными расстройствами, снижением массы тела, снижением секреции слюнных желез. Есть риск обострения тревоги, усиления перистальтики кишечника, тошноты, других диспепсических расстройств в течение первых нескольких недель лечения, нивелировать которые можно приемом препарата после полноценного приема пищи и назначением противотревожных препаратов коротким курсом.

У пожилых людей СИОЗС могут приводить к нежелательным взаимодействиям. СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, так как увеличивается риск гастроинтестинального кровотечения, а также пациентам, принимающим варфарин, гепарин, так как усиливается антитромботический эффект с угрозой кровотечения [21].

**3. Нейролептики** могут применяться в комплексной терапии таких видов патологической тревоги, как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство и др. Нейролептики рекомендуются для усиления эффектов СИОЗС – стратегия аугментации.

Нейролептики нуждаются в титрации дозы: начиная с 1/3–1/4 начальной дозы и доводя постепенно каждые 3–7 дней при необходимости до максимальной ежедневной дозы.

Длительность терапии составляет в среднем 2 мес, при необходимости более длительного приема следует проводить оценку уровня пролактина [6].

#### **Продолжительность курсового лечения:**

- через 2 нед от начала использования полноценной терапевтической дозы СИОЗС необходимо оценить начальную эффективность и наличие побочных эффектов от лечения. В этот период возможно применение «нейролептического моста»;
- при хорошей и умеренной переносимости, а также при признаках положительной динамики в состоянии пациента необходимо продолжить терапию сроком до 12 нед. В этот период обязательно обучение базовым навыкам стрессоустойчивости;
- через 12 нед следует решать вопрос о продолжении терапии (минимум еще на 6 мес) или поиске альтернативных методов. Цель терапии – достижение ремиссии, которую можно определить, как отсутствие симптомов тревоги и/или депрессии (абсолютный критерий ремиссии  $\leq 7$  баллов по шкале Гамильтона) с возвращением к состоянию, которое было до начала заболевания. Для пациента наиболее важным критерием ремиссии является улучшение настроения, появление оптимистического настроения, уверенности в себе и возвращение к нормальному уровню социального и личностного функционирования, характерного данному человеку до начала заболевания [6].

**Тактика отмены психотропного препарата** зависит в первую очередь от психологического настроения пациента. Отмена препарата может происходить резко, так называемый «обрыв» лечения. Однако при наличии у больного страха перед отменой длительно принимаемого средства сама отмена препарата может вызвать ухудшение состояния. В подобных ситуациях рекомендуют постепенную отмену (градуированная отмена) или перевод пациента на «мягкие» анксиолитики, в том числе растительные или гомеопатические средства [22].

**Немедикаментозная терапия.** Психотерапия проводится врачом-психотерапевтом после психологического консультирования, которое позволяет отличить нормальный (физиологический) ответ на стрессоры от неадекватного, а также значительно повышает эффективность проводимого медикаментозного лечения [23]. К пациенту, направляемому к психотерапевту, предъявляются основные требования:

- сохранность структуры личности;
- ограничения, связанные с возрастом, уровнем интеллекта и культуральными особенностями;
- достаточная мотивация к прохождению курса психотерапии.

Аутотренинг (*аутогенная тренировка*) – наиболее простая для освоения и практики психотерапевтическая методика с хорошей эффективностью при регу-

Таблица 2. Рекомендуемая длительность сна в часах в зависимости от возраста [24]  
Table 2. Recommended hours of sleep per day based on age [24]

Возраст	Рекомендуется, ч	Максимум и минимум, ч
Молодежь (18–25 лет)	7–9	10–11 и 6
Взрослые (26–64 лет)	7–9	10 и 6
Пожилые (старше 65 лет)	7–8	9 и 5–6

лярном применении. Методика аутогенной тренировки (аутотренинга) основана на применении мышечной релаксации, самовнушения и аутодидактике (самовоспитании). Противопоказания к применению аутотренинга: состояния неясного сознания и бреда, острые соматические заболевания, панические атаки.

**Основы стрессоустойчивости** включают общие рекомендации по организации сна, физической активности, питания, а также базовые антистресс-навыки.

**Сон.** Человеку нужно спать столько часов, сколько требуется организму (табл. 2). Для профилактики отдаленных и ранних последствий эпидемии данная рекомендация является основой стрессоустойчивости.

Для нормализации сна в период самоизоляции в первую очередь пациента необходимо научить соблюдать правила гигиены сна, которые позволят улучшить наступление сна, а также сформируют благоприятные привычки на будущее.

**Питание** играет косвенную роль в реакции на стресс. Но правильное питание способствует улучшению общего состояния человека. Здоровые пищевые привычки уменьшают подверженность стрессу. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей. Их соотношение должно быть сбалансировано. С 2016 г. для россиян ежедневная пищевая профилактика стресса состоит в потреблении 15% белков, 18% жиров, 67% углеводов. Врач должен рекомендовать пациенту есть сбалансированную пищу по зерновым (40%), овощам (25%), бобовым (20%), фруктам (10%) и животным продуктам (5%) в каждый прием пищи.

Важно, что кофеин стимулирует реакцию на стресс. Люди, употребляющие более 600 мг кофе в день (около 5 или 6 чашек обычного кофе), подвергаются риску стать зависимыми. Безопасным для взрослых считается потребление кофеина менее 300 мг в день.

**Регулярная физическая активность** позволяет снять напряжение, повысить адаптацию и стрессоустойчивость. Общие рекомендации: не менее 30 мин физической активности умеренной интенсивности (особенно аэробные упражнения, такие как бег трусцой, быстрая ходьба, езда на велосипеде или гребля) 5 раз в неделю [25].

Рекомендации применимы также и для пожилых людей с инвалидностью, однако они могут быть скоррек-

тированы в каждом отдельном случае с учетом текущего состояния здоровья. Люди, ведущие пассивный образ жизни или имеющие какие-либо ограничения в связи с болезнями, могут чувствовать себя лучше даже при минимальном регулярном уровне физической активности.

**Базовые антистрессовые навыки** направлены на повышение стрессоустойчивости, физиологического баланса и позитивного аффекта у человека. Особенно это важно в период самоизоляции. Это основные навыки, которые пациент ежедневно может развивать самостоятельно.

**Диафрагмальное дыхание**, т.е. медленное, глубокое дыхание животом, которое может оказать положительное влияние в моменты гнева или сильных эмоций, потому что медленный и глубокий выдох способствует замедлению сердечного ритма. Пациента следует предупредить, что это не терапия «скорой помощи», но скорее долговременная тренировка, которая коренным образом улучшает здоровье и успокаивает реакции организма.

**Регулярные упражнения, развивающие гибкость**, помогают снять напряжение крупных мышц тела, которое неизбежно возникает в результате стресса. Это мягкое растягивание рук и ног, сгибание головы из стороны в сторону, круговые движения плечами и растягивание задней поверхности ног. Особенно это важно для людей, которые долго работают за компьютером, что приводит к мышечному напряжению. Таким пациентам следует делать так называемые стретчинг-перерывы через каждые 30 мин или час работы.

**Чувство юмора и смех** позитивно влияют на стрессоустойчивость. Юмор и здоровый смех повышают естественную активность нейроиммунной системы.

Научить пациента адекватному выходу эмоций: личные дневники, беседа (разговор), воспроизведение плача, смех и крик в соответствующей обстановке, где эмоции могут быть естественно выражены.

**Смена деятельности** дает возможность переключить внимание пациента и легче пережить влияние стресса, но при этом не учит избеганию реальности и призвана сокращать периоды ожидания отрицательных последствий стресса, способствует более быстрому восстановлению. Сменой деятельности могут быть такие различные позитивные моменты в жизни, как совместное времяпрепровождение со значимыми людьми, расслабление в тихом спокойном месте и обстановке. Релаксационные тренировки (обучение расслаблению) – это естественный «противовес» реакции напряжения, предназначенный для минимизации негативных реакций на стресс.

Можно рекомендовать следующую последовательность выполнения релаксационных тренировок:

- выберите спокойное место;
- сядьте удобно в комфортной позе;
- закройте глаза;
- расслабьте свои мышцы;
- дышите медленно и естественно;

- будьте пассивными; позвольте мыслям свободно приходить и уходить;
- продолжайте этот процесс около 20 мин; не включайте будильник;
- когда будете готовы, откройте глаза и снова займитесь своими делами.

Более сложные формы релаксации включают в себя медитацию, прогрессивное мышечное расслабление, а также комплекс методик с психотерапевтом и/или психологом [6].

Таким образом, пациент, который пришел на прием к врачу по окончании периода самоизоляции наряду с соматическими и неврологическими расстройствами может иметь психические и поведенческие нарушения, что отражает вовлечение всех систем организма в стресс-индуцированные реакции. Врач может дать конкретные лечебно-профилактические рекомендации, выполнение которых поможет пациенту успешно преодолеть последствия эпидемии, а также повысить стрессоустойчивость и качество последующей жизни.

### Международные рекомендации по сохранению психического здоровья во время и после эпидемии COVID-19 [26]:

1. **Ограничьте источники стресса:** полагайтесь на ограниченное количество официальных источников информации и ограничьте время дня, посвященного этой деятельности, игнорируя информацию, которая поступает из неофициальных источников.

2. **Поддерживайте безопасные человеческие и социальные контакты:** общайтесь с друзьями, членами семьи и близкими на расстоянии. Видеочаты или групповые звонки с членами семьи могут помочь уменьшить ощущение одиночества и социальной незащищенности.

3. **Поддерживайте свой обычный ритм:** соблюдайте обычный ритм жизни, поддерживая регулярные ритмы сна и бодрствования и схемы питания. Для профилактики аддиктивного поведения рекомендуется интеллектуальная, физическая и социальная (даже виртуальная) деятельность.

4. **Сосредоточьтесь на пользе изоляции:** необходимо осознавать, что это временные меры, изоляция необходима для защиты нашего собственного здоровья и здоровья других людей.

5. **Обратитесь за профессиональной помощью,** когда это необходимо. Обратитесь за помощью к психиатру, если последствия стресса становятся слишком агрессивными.

### Клинический случай: торакалгия в период самоизоляции эпидемии COVID-19

**Пациентка Б.,** 25 лет. Жалобы на приступы боли и онемение в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся на фоне тревоги, страха, сопровождающиеся повышением артериального давления, головокружением, онемением в области лба и макушки головы, а также в

кистях и стопах, дрожью в теле и конечностях, дискомфортом за грудиной, диареей. Постоянные головные боли в области лба и темени. После снятия карантинных мер появился страх перед большим скоплением людей и выхода из дома, нарушения сна и устрашающие сновидения.

Из анамнеза: подобные приступы беспокоят часто с апреля 2020 г., были спровоцированы чередой стрессовых ситуаций (вынужденная самоизоляция, смерть пожилых родственников от COVID-ассоциированной инфекции).

Со слов пациентки с подросткового возраста стала отмечать повышенную тревожность с проявлениями мышечной дрожи в конечностях и теле при страхе и напряжении.

В апреле была консультирована дистанционно кардиологом, установлен диагноз: соматоформная вегетативная дисфункция, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, артериальная гипертензия (?). Был начат прием гипотензивной терапии: Конкор и Арифон. Однако приступы страха, повышения артериального давления, боли в грудной клетке и нарушения сна стали чаще и интенсивнее, присоединилась агорафобия. Психотропную терапию не получала.

Объективно: без очаговой неврологической симптоматики, симптом Хвостека 3-й степени, высокие сухожильные рефлексы (без патологических знаков), влажные кисти и стопы. Сколиоз, кривой таз, болезненность при пальпации мышц шеи и паравerteбральных мышц с акцентом справа, а также мышц, окружающих правый плечевой сустав, плоскостопие, деформация грудной клетки (с детства).

Диагноз: расстройство вегетативной нервной системы неуточненное; синдром тревожного расстройства, панические атаки как стресс-связанное последствие эпидемии COVID-19; синдром дисплазии соединительной ткани; сколиоз, кривой таз, плоскостопие.

Рекомендовано:

1. Консультация ортопеда.
2. Продолжить прием препаратов Конкор и Арифон до получения результатов суточного мониторирования артериального давления.
3. Сертралин 50 мг 1 таблетка вечером после еды (6 мес).
4. Хлорпротиксен 15 мг по 1 таблетке утром и на ночь (до 2 мес), затем 1 таблетка на ночь (до 6 мес).
5. Цитрат магния (400 мг/сут) по 2 таблетки 2 раза в день до 6 ч вечера (6 мес).
6. Грандаксин по 50 мг, по 1 таблетке 3 раза в день (2 нед).
7. Мелатонин 3 мг, по 1 таблетке за 40 мин до сна (6 мес), ложиться спать в 9–10 ч вечера, подъем не позднее 8–9 ч утра.
8. Фитнес (кардиотренировки) или танцы 5–7 раз в неделю по 30–60 мин в день.

**Пациентка Е.,** 43 года. Обратилась в июне 2020 г. с жалобами на нарушения сна из-за боли в спине и груди, жжение между лопаток в течение около 2 мес.

Из анамнеза: спит менее 5 ч, боится спать, потому что болит спина, это будит пациентку. Боль сопровождается страхом, потливостью, сердцебиением, удушьем. У родной сестры пациентки была диагностирована коронавирусная пневмония с выраженными дыхательными нарушениями.

Объективно: эмоционально лабильна.

В неврологическом статусе: красный стойкий дермографизм, симптом Хвостека 3-й степени, высокие сухожильные рефлексы, без патологических знаков.

Чувствует себя виноватой, но четких аргументов не приводит (абстрактное чувство вины, идеи самообвинения), настроение снижено.

Имеют место суицидальные мысли.

Консультирована психиатром: тревожно-депрессивное расстройство, тяжелая степень; панические атаки, инсомния.

Рекомендации: от госпитализации в кризисное отделение отказалась.

## Литература / References

- Li S, Wang Y, Xue J et al. The Impact of COVID-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A Study on Active Weibo Users. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (6). PII: E2032. DOI: 10.3390/ijerph17062032
- Wuhan Mental Health Center. Psychological Crisis Intervention for "Novel Pneumonia" (in Chinese). 2020 (access February 23, 2020). <http://dy163com/v2/article/detail/F3URP4L805346KFDhtml>
- National Health Commission of China. Principles for Emergency Psychological Crisis Intervention for COVID-19 Pneumonia Epidemic (in Chinese). 2020 (access February 17, 2020). <http://www.hc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adco8b966594253b2b791be5c3b9467shtml>
- Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (7).
- Lai CC, Liu YH, Wang CY et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (3): 404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Акарачкова Е.С., Котова О.В., Кадырова Л.Р. Эпидемия COVID-19. Стресс-связанные последствия. Учебное пособие для врачей. Казань: КГМА, 2020. [Akarachkova E.S., Kotova O.V., Kadyrova L.R. Epidemii COVID-19. Stress-sviazannye posledstviia. Uchebnoe posobie dlia vrachei. Kazan': KGMA, 2020 (in Russian).]
- Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. Клинические и иммунохимические аспекты. М.: Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, 1997. [Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Kriticheskie sostoiianiia v psikiatrii. Klinicheskie i immunokhimicheskie aspekty. Moscow: Gosudarstvennyi nauchnyi tsentr sotsial'noi i sudebnoi psikiatrii im. V.P. Serbskogo, 1997 (in Russian).]
- Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [Aleksandrovskii Yu.A., Chekhonin V.P. Klinicheskaia immunologiiia pograniichnykh psikhicheskikh rasstroistv. Moscow: GEOTAR-Media, 2005 (in Russian).]
- John ATJ; Natalie JS, Michael AM. The behavioral immune system and social conservatism: A meta-analysis. *Evol Hum Behav* 2013; 34: 99–108.
- Li W, Yang Y, Liu ZH et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020; 16 (10): 1732–8. DOI: 10.7150/ijbs.45120.eCollection 2020
- Schwartz BJ. New Poll: COVID-19 Impacting Mental Well-Being: Americans Feeling Anxious, Especially for Loved Ones. *APA News releases* 2020 (March 25). <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mentalwell-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>
- Wang C, Pan R, Wan X et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Env Res Public Health* 2020; 17: 1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
- Qiu J, Shen B, Zhao M et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry* 2020; 33: 19–21. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395 (10227): 912–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (6): 817–8). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1562>
- Tracy M, Norris FH, Galea S. Differences in the determinants of post-traumatic stress disorder and depression after a mass traumatic event. *Depress Anxiety* 2011; 28 (8): 666–75. <https://doi.org/10.1002/da.20838>
- Rossi R, Soccì V, Talevi D et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. An N=18147 web-based survey 2020. *medRxiv preprint*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20057802>
- Tubbs AS, Perlis ML, Basner M et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (2): 19m12964. <https://doi.org/10.4088/jcp.19m12964>
- WHO, 2013. [www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma\\_mental\\_health\\_20130806/ru/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma_mental_health_20130806/ru/)
- Magsalin RM, Khan AY. Withdrawal symptoms after Internet purchase of phenibut (b-phenyl-g-aminobutyric acid Hcl). *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (5): 648–9.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. *РМЖ. Психиатрия*. 2005; 13 (12): 852–7. [Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. *RMZh. Psikiatriia*. 2005; 13 (12): 852–7 (in Russian).]

Назначено:

1. Кветиапин 50 мг 2 раза в сутки (с титрованием дозы с 1/2 таблетки 25 мг). Кветиапин по 25 мг – 1 таблетка на ночь, 3 дня, далее – 2 таблетки на ночь. При условии восстановления сна – остановиться на дозе 50 мг, если инсомния не корректируется – продолжить титровать препарат по 25 мг каждые 3–5 дней до достижения эффективной дозировки (легкое засыпание, глубокий сон, легкое пробуждение). Длительность – до года.

2. Атаракс по 25 мг, 1/4 таблетки – утром, 1/4 таблетки – в обед, 1 таблетка – на ночь, при недостаточной эффективности – увеличение дозировки до целой таблетки 3–4 раза в день (с титрованием дозы с 1/4 таблетки 25 мг).

3. Мелатонин 3 мг на ночь.

Наблюдение и повторный осмотр психиатра.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

22. Мосолов С.Н. Справочное руководство по психофармакологии. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России: 2-е изд. М.: БИНОМ, 2004.  
[Mosolov S.N. Spravochnoe rukovodstvo po psikhofarmakologii. Psikhofarmakologicheskie i protivoepilepticheskie preparaty, razreshennyye k primeneniiu v Rossii. Ed. 2. Moscow.: BINOM, 2004 (in Russian).]
23. Холмогорова А.Б., Пуговкина О.Д. Психотерапия и ее эффективность: история научного изучения и современное состояние проблемы. Современная терапия психических расстройств. 2009; 2: 10–9.  
[Kholmogorova A.B., Pugovkina O.D. Psikhoterapiia i ee effektivnost': istoriia nauchnogo izucheniia i sovremennoe sostoianie problemy. Sovremennaiia terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2009; 2: 10–9 (in Russian).]
24. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert S et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. Sleep Health 2015; 1: 233–43.
25. WHO, 2020. [www.who.int/topics/physical\\_activity/ru/](http://www.who.int/topics/physical_activity/ru/)
26. ЕПА, 2020. [https://con-med.ru/partner\\_article/all/rekomendatsii-evropeyskoy-psikhiatricheskoy-assotsiatsii-epa/](https://con-med.ru/partner_article/all/rekomendatsii-evropeyskoy-psikhiatricheskoy-assotsiatsii-epa/)

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Акарачкова Елена Сергеевна** – д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»; зам. глав. врача реабилитационного центра Rehaline, г. Красногорск. E-mail: nevrorus@mail.ru  
**Elena S. Akarachkova** – D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline, Krasnogorsk. E-mail: nevrorus@mail.ru

**Беляев Антон Андреевич** – врач-невролог, мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»  
**Anton A. Beliaev** – Research Assistant, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

**Блинов Дмитрий Владиславович** – канд. мед. наук, врач-невролог, науч. сотр., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
**Dmitrii V. Blinov** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Бугорский Евгений Владимирович** – врач-невролог, глав. врач реабилитационного центра Rehaline, г. Красногорск  
**Evgenii V. Bugorski** – Chief doctor, Rehabilitation center Rehaline, Krasnogorsk

**Кадырова Лидия Ринадовна** – канд. мед. наук, врач-невролог, засл. врач Республики Татарстан, доц. каф. неврологии и мануальной терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО, чл. Российской ассоциации по остеопорозу, чл. Республиканского Научного общества неврологов г. Казань  
**Lidiya R. Kadyrova** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Котова Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, врач-невролог, психиатр, ФГБУ «НМИЦ кардиологии», вице-президент АНО «МО "Стресс под контролем"». E-mail: ol\_kotova@mail.ru  
**Olga V. Kotova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology, International Society "Stress under Control". E-mail: ol\_kotova@mail.ru

**Лебедева Джинна Ивановна** – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр»  
**Jinna I. Lebedeva** – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University

**Орлова Александра Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., каф. патологии человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)  
**Alexandra S. Orlova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Травникова Елена Валерьевна** – реабилитолог, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации  
**Elena V. Travnikova** – Rehabilitologist, The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

**Царева Елена Вячеславовна** – врач-невролог, сомнолог, МЦ «Унисон»  
**Elena V. Tsareva** – Neurologist, Medical center "Unison"

**Яковлев Олег Николаевич** – психоневролог, психоаналитик, зав. отд-нием психосоматики клиники «Медиан», руководитель амбулатории, г. Трир, ФРГ  
**Oleg N. Yakovlev** – Chftartz Privatpraxis Trier, Attending physician Median Rhea-Zentrum Bernkastel-Kues, Fachartzt Universitätsklinik Saarland, Homburg

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.07.2020  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.08.2020

# Острая жировая печень беременных. Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий<sup>1</sup>, В.В. Резван<sup>1</sup>, Н.В. Афанасьева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия  
dvoretski@mail.ru

## Аннотация

Приводится описание случая редкой патологии, связанной с беременностью, – острой жировой печени беременных с благоприятным исходом заболевания. Приводятся диагностические критерии, возможные механизмы развития, особенности течения и исхода заболевания.

**Ключевые слова:** беременность, острая жировая печень беременных, острая жировая дистрофия печени.

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И., Резван В.В., Афанасьева Н.В. Острая жировая печень беременных. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 25–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00014

## Acute fatty liver of pregnancy. Case report

Leonid I. Dvoretzky<sup>1</sup>, Vladimir V. Rezvan<sup>1</sup>, Natalia V. Afanaseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Yudin City Clinical Hospital  
dvoretski@mail.ru

## Abstract

The case of acute fatty liver of pregnancy (rare pregnancy-related disorder) with favorable outcome has been reported. Diagnosis criteria, possible mechanisms of the disease, course and outcome have been discussed.

**Keywords:** pregnancy, acute fatty liver of pregnancy, acute fatty liver dystrophy.

**For citation:** Dvoretzky L.I., Rezvan V.V., Afanaseva N.V. Acute fatty liver of pregnancy. Case report. Clinical review for general practice. 2020; 2: 25–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00014

Острая жировая печень беременных (ОЖПБ) представляет собой редкий клинико-лабораторный синдром, наблюдающийся в третьем триместре или непосредственно после родов. Первое упоминание о данной патологии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. Как самостоятельная нозологическая форма ОЖПБ впервые описана в 1940 г. Н. Sheehan, который назвал заболевание «острая желтая акушерская атрофия печени» и подробно описал его. Летальность при ОЖПБ, согласно первым сообщениям, составляла 90–100%. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) эта патология отнесена в рубрику K-72 «Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках», куда она включена следующими терминами: «Желтая атрофия или дистрофия печени жировая», «острый жировой гепатоз», «синдром Шихана».

ОЖПБ в общей популяции Великобритании регистрируется с частотой 5 случаев на 100 тыс. беременных [1], в то время как среди беременных в стационарах ча-

стота ОЖПБ выше и достигает 30 случаев на 100 тыс. беременных. В одном из индийских госпиталей причиной материнской смертности среди 265 беременных за 12-летний период у 23 (8%) были заболевания печени, ассоциированные с беременностью, из которых в 17 случаях (6%) диагностировалась ОЖПБ, верифицированная морфологически у 7 [2].

В основе ОЖПБ лежит нарушение метаболизма жирных кислот, содержание которых во время беременности, особенно в поздние сроки, увеличивается, что физиологически направлено на обеспечение фетоплацентарного роста. В результате нарушения метаболизма жирных кислот происходит накопление в материнской крови и гепатоцитах промежуточных продуктов метаболизма, оказывающих повреждающее действие на печень. Принято считать, что причиной нарушения метаболизма жирных кислот митохондриями матери при ОЖПБ является генетически обусловленный дефицит длинноцепочечного 3-гидроксиацил-коэнзима А дегидрогеназы жирных кислот (англ. аббревиатура LCHAD – long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase) [3].

В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению  $\beta$ -окисления жирных кислот. Однако если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление через плаценту в организм матери токсичных жирных кислот с длинной цепью и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени [4]. Приблизительно 20% ОЖПБ связаны с дефицитом LCHAD [5]. LCHAD является одним из ферментов, участвующих в окислении жирных кислот; он катализирует стадию  $\beta$ -окисления митохондриальных жирных кислот, в которой 3-кетоацил-КоА образуется из 3-гидроксиацил-КоА. У плодов, гомозиготных по дефициту LCHAD, фетоплацентарная единица не может выполнить этот шаг, поэтому уровни промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот увеличиваются и попадают в материнский кровоток [6, 7]. Поскольку мать гетерозиготна по дефициту LCHAD, эти длинноцепочечные метаболиты могут накапливаться в материнской крови и гепатоцитах и оказывать токсическое воздействие на материнскую печень. Однако не при всех мутациях, приводящих к дефициту LCHAD, развивается ОЖПБ [8, 9]. Гомозиготная мутация G1528C, которая превращает аминокислоту 474 из глутаминовой кислоты в глутамин в белке (E474Q), по-видимому, является наиболее распространенным генотипом, связанным с развитием ОЖПБ [6, 10].

Клинико-лабораторная симптоматика ОЖПБ не всегда правильно трактуется, и беременные часто направляются в инфекционные отделения с подозрением на вирусный гепатит, что замедляет диагностику заболевания.

Между тем своевременная диагностика ОЖПБ представляется важной с учетом высокого риска смертности для матерей (до 20%) и плода (более 20%). Так, из 57 беременных женщин с ОЖПБ, поступавших за 30-летний период в инфекционную больницу, летальный исход наблюдался у 10 (17,5%), а из 60 новорожденных погибли 16 (26%) [11]. В процессе диагностического поиска при подозрении на ОЖПБ необходима дифференциальная диагностика с другими гестационными гепатопатиями (преэклампсия, холестаз беременных, HELLP-синдром).

В 2002 г. в акушерском центре Южного Уэльса, городе Суонси были разработаны критерии ОЖПБ, получившие название Суонси-критерии [12], включающие широкий спектр клинических симптомов и нарушений лабораторных показателей. Частота случаев ОЖПБ, диагностированных на основании Суонси-критериев, составляет 5 на 100 тыс. родов [13].

Суонси-критерии ОЖПБ:

- рвота;
- боли в животе;
- полидипсия/полиурия;
- энцефалопатия;
- гипербилирубинемия ( $>0,8$  мг/дл или  $>14$  мкмоль/л);

- гипогликемия ( $<72$  мг/дл или  $>4$  ммоль/л);
- лейкоцитоз ( $>11 \times 10^9$ /л);
- повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $>42$  МЕ/л;
- повышение уровня аммония ( $>47$  мкмоль/л);
- повышение содержания мочевой кислоты (5,7 мг/дл или  $>340$  мкмоль/л);
- острое почечное повреждение или повышение уровня креатинина (1,7 мг/дл или  $>150$  мкмоль/л);
- коагулопатия или протромбиновое время  $>14$  с;
- асцит или увеличение размеров печени, по данным ультразвукового исследования (УЗИ);
- микровезикулярный стеатоз печени при гистологическом исследовании.

Количество критериев для диагноза колеблется от 6 до 9, причем эти критерии пригодны для использования у женщин без признаков HELLP-синдрома или преэклампсии [14].

При использовании Суонси-критериев у 24 женщин с подозрением на заболевания печени, связанные с беременностью, у которых проводилась биопсия печени, наличие более 6 критериев имело 85% положительную 100% негативную предсказательную ценность морфологически верифицированной (микровезикулярный стеатоз) ОЖПБ [14].

Мы наблюдали беременную с развитием ОЖПБ. Приводим клиническое наблюдение.

Большая Л. (29 лет, 30 нед беременности) 21 мая 2019 г. поступила в роддом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с жалобами на слабость, сухость во рту, зуд кожных покровов. Беременность первая. По данным анамнеза, на 20-й неделе беременности отмечено повышение показателей АСТ и АЛТ с дальнейшим нарастанием уровня печеночных ферментов. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, теплые, влажные, иктеричность склер и нижней поверхности языка, отеков нет. Тоны сердца звонкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота дыхания – 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот симметричный, увеличен за счет беременности, мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень пальпаторно не определяется. Перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный.

Анализ крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты –  $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $11,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 7, сегментоядерные нейтрофилы – 63, лимфоциты – 25, моноциты – 5.

Анализ мочи: цвет интенсивно желтый, прозрачность неполная, относительная плотность – 1030, pH мочи – 6,0. Реакция на кровь отрицательная. Белок – 0,31 г/л, нитриты положительные, лейкоциты не обнаружены.

Биохимическое исследование крови: глюкоза – 2,7 ммоль/л, холестерин – 2,3 ммоль/л, общий белок 54 г/л, мочевины – 1,6 ммоль/л, креатинин – 83 мкмоль/л, билирубин – 101 мкмоль/л, прямой – 101 мкмоль/л,

Схематичное течение заболевания больной Л.  
Schematic representation of the clinical course of the disease in patient L.



натрий – 138 ммоль/л, калий – 3,8 ммоль/л, АСТ – 514 МЕ/л, АЛТ – 879 МЕ/л, лактатдегидрогеназа – 283 МЕ/л, фибриноген – 2,0 г/л, протромбиновое время – 23 с, протромбиновый тест по Квику – 52,3, антитромбин III – 63,9; Д-димер – 4106.

22.05.2019 произведено кесарево сечение. Первые преждевременные оперативные роды в головном предлежании на сроке 30 нед маловесным плодом.

На следующий день больная отметила ухудшение общего состояния, сонливость, слабость. Появилась желтушность кожных покровов, усилился кожный зуд. В лабораторных анализах отмечено нарастание анемии до 89 г/л, дальнейшее увеличение уровня АСТ и АЛТ (1200 МЕ/л и 821 МЕ/л соответственно), снижение общего белка (47 г/л) и альбумина (19,8 г/л), фибриногена (1,45 г/л), антитромбина III (36,3), увеличение протромбинового времени (35,7 с). УЗИ органов брюшной полости и малого таза: свободная жидкость в брюшной полости отсутствует. Патологии со стороны органов брюшной полости не выявлено. Матка расположена срединно. Контуры четкие, ровные. Содержимое полости матки однородное. Размеры матки: длина 86 мм, ширина 82 мм, переднезадний размер 52 мм. Свободная жидкость в малом тазу определяется в незначительном количестве.

С учетом нарастающих клинико-лабораторных признаков печеночной недостаточности и отсутствия акушерской патологии больная переведена в МКНЦ им. А.С. Логинова с диагнозом «острая жировая дистрофия печени беременных». По данным дополнительного обследования, у больной были исключены вирусные гепатиты (А, В, С, Е), болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит. Подтвержден диагноз «острая жировая дистрофия печени беременных высо-

кой биохимической активности».

Лечение больной включало: гепатопротекторы (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота), гипозотемиические средства (орнитин), препараты железа (сульфат железа в сочетании с аскорбиновой кислотой), слабительные средства (лактолоза), раствор натрия хлорида, меглюмина натрия сукцинат. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение состояния больной (см. рисунок) в виде уменьшения признаков печеночной энцефалопатии, желтухи, астении, улучшения лабораторных показателей (билирубин, трансаминазы, альбумин, протромбин). По данным катамнеза (через 6 мес после выписки), состояние больной удовлетворительное, лабораторные показатели в пределах нормы.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет собой случай редкой патологии печени у беременных – ОЖПБ, обозначающейся в отечественной литературе термином «острая жировая дистрофия печени беременных» или «острая жировая инфильтрация печени беременных» (К73.8 в МКБ-10). Первые признаки заболевания появились, по-видимому, на 20-й неделе беременности в виде цитолитического синдрома (повышение активности АСТ до 69 МЕ/л с последующим нарастанием показателей: 125, 400 и 2000 МЕ/л на 26, 28 и 30-й неделе беременности соответственно). Дальнейшее течение заболевания в виде нарастания показателей активности трансаминаз и повышения уровня прямого билирубина свидетельствовало о прогрессировании процесса, в связи с чем были исключены HELLP-синдром (отсутствие гемолиза, нормальные показатели тромбоцитов), вирусные гепатиты. Кроме того, такие лабораторные показатели, как гипогликемия, снижение уровня фибриногена, общего белка и альбуминов, нарушения в системе гемостаза (увеличение протромбинового времени, снижение уровня антитромбина III) не укладывались в рамки гестационного гепатоза беременных и позволяли заподозрить наличие ОЖПБ. Основанием для диагностики ОЖПБ явилось наличие у больной шести Суонси-критериев ОЖПБ [12]: энцефалопатия, гипербилирубинемия, гипогликемия, лейкоцитоз, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение протромбинового времени. Кроме того, наличие гипопропротеинемии, гипоальбуминемии, снижение уровня холестерина, фибриногена и антитромбина III также характерно для ОЖПБ [15], хотя они не относятся к диагностическим Суонси-критериям. Наблюдающийся у больной низкий уровень антитромбина III при наличии других лабораторных маркеров коагулопатии (снижение содержания фибриногена, увеличение протромбинового времени, высокий уровень Д-димера) представляется ценным признаком отличия ОЖПБ от HELLP-синдрома в большинстве случаев. Поэтому сочетание гипербилирубинемии с повышением печеночных трансаминаз и уровнем антитромбина III менее 65% при отсутствии альтернативной причины острой печеночной недостаточности у бере-

менных может рассматриваться как альтернатива Су-онси-критериям в диагностике ОЖПБ [16].

Заболевание характеризовалось относительно благоприятным течением с хорошим ответом на лечение. Считавшийся прежде фатальным прогноз ОЖПБ в настоящее время изменился благодаря ранней диагностике, своевременному родоразрешению, активной инфузионной и патогенетической терапии. Однако описаны случаи неблагоприятного течения ОЖПБ с развитием деструктивного панкреатита и летальным исходом на 6-й день после досрочного родоразрешения [17].

При обсуждении данной патологии следует упомянуть и о состоянии новорожденного. С учетом вероятности гомозиготного носительства генетического де-

фекта у плода было обращено внимание на лабораторные показатели, свидетельствующие о возможной патологии печени у новорожденного, которые оказались нормальными. Однако для окончательного заключения в подобных ситуациях необходимо проведение генетического исследования.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности диагностики ОЖПБ, которая может иметь благоприятный прогноз при своевременном распознавании заболевания и адекватной тактике ведения больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература / References

1. Knight M, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57 (7): 951–6.
2. Goel A, Eapen CE, Mathews J. Contribution of pregnancy related liver diseases to maternal mortality at Vellore. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26 (Suppl. 2): A83.
3. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for deficiency in infants. *Adv Neonatal Care* 2004; 4 (1): 26–32. DOI: 10.1016/j.adnc.2003.12.001
4. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340 (22): 1723.
5. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (2): 176.
6. Yang Z, Yamada J, Zhao Y et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002; 288 (17): 2163.
7. Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15 (3): 122.
8. Bacq Y, Assor P, Gendrot C et al. Andres C. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (12): 1135.
9. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2010; 33 (5): 527.
10. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (4): 524.e1-7.
11. Игнатова Т.М. Печень и беременность. *Клиническая гепатология*. 2008; 2. [Ignatova T.M. Pechen' i beremennost'. *Klinicheskaja gepatologija*. 2008; 2 (in Russian).]
12. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876–80.
13. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 2011; 60: 138.
14. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 838.
15. Hin Hin Ko, Eric Yoshida. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006; 20 (1): 25–30.
16. Morton A, Laurie J. Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. *Obstetric Medicine* 2018; 11 (3): 126–31.
17. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. и др. Острая жировая дистрофия печени у беременных: клинико-диагностические контрверсии, осложнения и прогноз. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (3): 133–39. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-133-139 [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. et al. Ostraja zhirovaia distrofiya pecheni u beremennykh: kliniko-diagnosticheskie kontraversii, oslozheniia i prognoz. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019; 18 (3): 133–39. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-133-139 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**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

**Резван Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8111-1305

**Vladimir V. Rezvan** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8111-1305

**Афанасьева Наталья Вячеславовна** – канд. мед. наук, руководитель центра планирования семьи ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: natalia1585@yandex.ru

**Natalia V. Afanaseva** – Cand. Sci. (Med.), Yudin City Clinical Hospital. E-mail: natalia1585@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2020

# Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности

Д.И. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в реальной клинической практике в настоящее время относятся мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность. Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В обзорной статье на клинических примерах рассмотрены вопросы рациональной фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей коморбидной/мультиморбидной патологией.

**Ключевые слова:** реальная клиническая практика, рациональная фармакотерапия, мультиморбидность, лекарственная безопасность.

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015

## Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety

Dmitry I. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Currently, multimorbidity/comorbidity and drug safety are important components of rational pharmacotherapy in real clinical practice. Cardiovascular diseases occupy a leading place in the structure of non-infectious pathology of the adult population, being the main cause of early disability and premature death. In a review article, using clinical examples, the issues of rational pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases and concomitant comorbid/multimorbid pathology are considered.

**Key words:** real clinical practice, rational pharmacotherapy, multimorbidity, drug safety.

**For citation:** Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. Clinical review for general practice. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [1].

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в настоящее время относятся коморбидность/мультиморбидность и лекарственная безопасность [2, 3].

Реальная клиническая практика характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболева-

ния, и в большинстве клинических случаев у пациента имеется сочетанная или сопутствующая патология [4]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) между болезнями и патологическими состояниями [5–7]. В последние годы все чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [6, 7].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности/мультиморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические,

сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями, «одна болезнь как осложнение другой», и еще одна причина, тесно связанная с вопросами лекарственной безопасности, – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [8–10].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств были инициированы «талидомидной катастрофой» в конце 60-х и начале 70-х годов XX в. Несмотря на сформированную под эгидой ВОЗ международную программу мониторинга лекарств, начало нынешнего века ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов: церивастатина и рофекоксиба. И это далеко не единственные негативные примеры 1-го десятилетия XXI в. Достаточно упомянуть выявившийся кардиоваскулярный риск при приеме сибутрамина, повышенный риск развития сахарного диабета (СД) при использовании оланзапина и кветиапина [2].

Заканчивающееся 2-е десятилетие также сопровождалось неприятными сюрпризами, связанными с вопросами безопасности лекарственной терапии, что привело к отзыву ряда препаратов с фармацевтического рынка или определенными, порой значимыми, ограничениям их применения [11].

В реальной клинической практике сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

К сожалению, сегодня не вызывает возражений фразы, что «россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ». В Российской Федерации, по данным Росстата [12], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией (Класс IX – Болезни системы кровообращения), составляет на протяжении последнего десятилетия около 50% от общего числа умерших. При этом лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [12].

Артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [13].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Феде-

ральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», даже несколько увеличилась с 39,5 до 40,8% [14, 15]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5% и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [14, 15].

АГ, безусловно, можно отнести к факторам, способствующим развитию коморбидности среди пациентов клиники внутренних болезней. К наиболее частым коморбидным сочетаниям сегодня относятся АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ + хроническая сердечная недостаточность (ХСН), АГ + СД, АГ + хроническая болезнь почек (ХБП).

Частое (более 80%) сочетание АГ и ИБС наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), составленного на основании данных о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая Россию [16]. При этом отмечается недостаточный контроль уровня АД у больных АГ и ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в различных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы (в том числе и в России).

АГ в России является основной причиной развития ХСН – 95,5%. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [17].

Сочетание АГ и СД заслуживает особого внимания в клинической практике, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, инфаркт миокарда, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности [18].

АГ является одновременно инициирующим фактором, а в дальнейшем и фактором, способствующим прогрессированию хронической болезни почек [19].

Сегодня не существует «идеального» препарата, который был бы эффективен у любого пациента с повышением АД. У каждой группы препаратов есть преимущественные показания к их применению, а также относительные и абсолютные противопоказания. И в этой связи, наличие коморбидных состояний необходимо учитывать при лечении пациентов с АГ. Приведем 2 клинических примера выбора рациональной фармако-терапии у пациентов с АГ.

**Пример 1.** Пациент Ш., 56 лет, охранник автостоянки, жалуется на головную боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами. Из анамнеза известно, что около 12 лет отмечает периодическое повышение АД, курит около 30 лет, до 2 пачек в сутки, в течение 15 лет работал на шахте в Кемеровской

области, злоупотребляет соленой едой. В семейном анамнезе указания на наличие у бабушки инсульта, у бабушки – деменции, родители страдали АГ и СД 2-го типа.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Индекс массы тела – 24 кг/м<sup>2</sup>, левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 1,5 см, тоны сердца ритмичные, акцент II тона над аортой, АД – 180/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 68 в 1 мин. В течение двух последних месяцев – АД в пределах 150–180/90–100 мм рт. ст. на фоне приема фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и гидрохлортиазида. При систолическом АД (САД) – 170–180 мм рт. ст. пациент дополнительно использует короткодействующий ИАПФ, который снижает АД, но после его приема пациент отмечает появление кашля.

При исследовании функции внешнего дыхания: индекс Тиффно (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> / форсированная жизненная емкость легких от должного) составляет 64%, ОФВ<sub>1</sub> (от должного) составляет 61%, что в сочетании с данными анамнеза (длительное курение, работа шахтером) свидетельствует о наличии у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней тяжести.

С учетом уровня АД у пациента можно сделать вывод, что используемая антигипертензивная терапия неэффективна. Кроме того, применение ИАПФ у пациентов с ХОБЛ ограничивается возможностью развития кашля, способного провоцировать приступы бронхоспазма. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов хорошо зарекомендовали себя для лечения АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой [20–22]. Они имеют теоретические преимущества в виде влияния на гладкую мускулатуру трахеобронхиального дерева (дилатация) и, возможно, усиления эффекта β<sub>2</sub>-агонистов [23].

Тиазидные диуретики не имеют негативного влияния на дыхательные пути и могут быть эффективно использованы у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее при применении препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект может быть связан с сочетанным применением пациентами с ХОБЛ ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов в качестве бронходилатирующей терапии [23, 24]. В этой связи целесообразна замена гидрохлортиазида на более метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик – индапамид [3, 25, 26].

С учетом вышеизложенного, пациенту назначена комбинированная медикаментозная терапия: нитрендипин (Нитрмед®) в дозе 20 мг/сут – по 10 мг 2 раза в день и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг (Индап®) 1 раз утром, а также диета с ограничением поваренной соли, животных жиров, легкоусвояемых углеводов, рекомендованы ежеднев-

ные пешие прогулки, лечение и наблюдение у пульмонолога.

Через 2 нед АД достигло устойчивых целевых значений и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 2 мес, кризовых повышений АД не отмечено. Показатели функции внешнего дыхания не продемонстрировали отрицательной динамики, напротив, отмечено некоторое улучшение: индекс Тиффно – 68%, ОФВ<sub>1</sub> (от должного) – 72%.

Назначенная пациенту терапия наряду с текущей эффективностью имеет и позитивный прогностический вектор с учетом семейного анамнеза пациента.

Так, в исследовании SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [27, 28] продемонстрирована клиническая эффективность приема нитрендипина не только в значительном снижении риска возникновения инсульта (42%), но и развития других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, в том числе снижение на 33% риска развития протеинурии и на 64% почечной дисфункции. При ретроспективном анализе выявлено, что наибольшее положительное влияние на прогноз использование нитрендипина оказывало у пациентов с СД: снижение риска смерти от ССЗ – на 70% ( $p=0,001$ ), инсульта – на 69% ( $p=0,02$ ), а всех сердечно-сосудистых событий – на 62% ( $p=0,002$ ) [29].

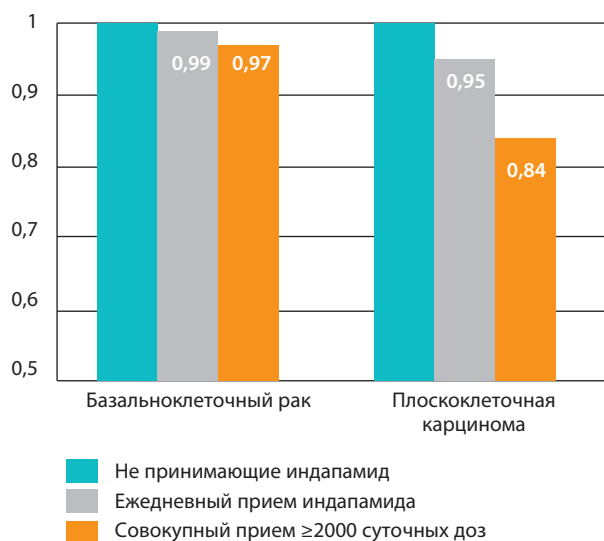
Два года лечения нитрендипином в исследовании SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China) привели к достоверному снижению инсульта на 38%, смертности от инсульта – на 58%, сердечно-сосудистой смертности – на 39% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо [30].

Таким образом, нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association) нитрендипин является препаратом первого выбора для профилактики вторичных инсультов [31].

В исследованиях PROGRESS (комбинация ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) [32] и SYST-EUR [27, 28, 33, 34] продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития когнитивных расстройств. Особенно наглядно это показано в исследовании SYST-EUR, где применение нитрендипина у пациентов основной группы, в сравнении с терапией пациентов контрольной группы, сократило риск возникновения у них деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. пациентов, 43 против 21 случая,  $p<0,001$ ). Данные исследования SYST-EUR позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с использованием нитрендипина может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [27, 33].

Предположение о возможности влияния нитрендипина на центральную нервную систему также подтвер-

Ассоциация риска развития НМРК с приемом индапамида (95% доверительный интервал) [61].  
Risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) associated with indapamide treatment (95% confidence interval) [61].



ждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [35]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [36].

Необходимо отметить, что нейропротективный эффект нитрендипина нельзя экстраполировать на всю группу дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании было показано, что только нитрендипин и отчасти нилвадипин, представляющие собой небольшие молекулы, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют снижению уровня  $\beta$ -амилоида. Другие дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин и нифедипин) в эксперименте не оказывали влияния на уровень  $\beta$ -амилоида или даже повышали его [37, 38].

Длительное время в РФ препараты нитрендипина отсутствовали. Затем на фармацевтическом рынке появилась фиксированная комбинация – нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг, основанная на результатах исследования SYST-EUR [39]. Однако в этом исследовании у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг, а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом 5–20 мг и/или гидрохлортиазидом 12,5–25,0 мг [27, 28]. В инструкции по применению данной фиксированной комбинации указан режим дозирования – не более 1 таблетки в сутки [40]. Соответственно у части больных применение только данной фиксированной комбинации не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии [41, 42].

В 2016 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат нитрендипина – Нитремед®

(PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Препарат Нитремед® выпускается в таблетках 10 и 20 мг, режим дозирования устанавливают индивидуально. Суточная доза составляет 10–40 мг в 1–2 приема [43].

Отмечена способность влиять на нейродегенеративные процессы и у индапамида. Так, на фоне его применения происходит подавление продукции  $\beta$ -амилоида [44], а также улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки [45], причем, что интересно, этот эффект не связан прямо с антигипертензивным действием препарата.

Генерический препарат индапамида – Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) является единственным генериком индапамида, с объективными доказательствами терапевтической эквивалентности с двумя формами выпуска оригинального индапамида [46–48]. Успешный опыт использования препарата Индап® в России более двух десятилетий, данные широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах РФ и других странах, свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и СД 2-го типа, метаболическим синдромом, у пациентов пожилого возраста). Индап® может применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [26, 49–57]. Появление на российском фармацевтическом рынке еще одной – новой формы выпуска препарата Индап® – таблеток (1 таблетка содержит 2,5 мг индапамида), за счет наличия риски, которая позволяет делить таблетку на 4 равные части (по 0,625 мг), таблетированная форма препарата Индап® способствует не только удобству его применения, но и повышению приверженности пациентов лечению.

Возвращаясь к актуальности проблемы АГ, отметим выполненное под эгидой ВОЗ в 2007–2010 гг. «Исследование проблем глобального старения и здоровья взрослых людей» (SAGE), показавшее, что распространенность АГ в российской популяции нарастает от 47% среди лиц 50–69 лет до 65,2% в группе населения в возрасте 70 лет и старше [58]. Эти данные соответствуют общей мировой тенденции значительного увеличения частоты АГ с увеличением возраста.

Рассмотрим следующий клинический пример.

**Пример 2.** Пациент С., 78 лет, более 20 лет страдает АГ, 6 мес назад перенес ишемический инсульт. В настоящее время уровень АД – 150/90–165/90 мм рт. ст. Получает комбинированную антигипертензивную терапию: ИАПФ и гидрохлортиазид. Из анамнеза жизни известно, что 5 лет назад проводилось хирургическое лечение с последующей радиотерапией по поводу базальноклеточного рака кожи с локализацией в правой околушной области.

Больным АГ, в анамнезе у которых имеется транзиторная ишемическая атака или инсульт, рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если исходное САД находится в диапазоне 140–159 мм рт. ст., а целевые значения САД рекомендуется устанавливать на уровне <140 мм рт. ст. [57, 59].

С учетом уровня АД у пациента проведена коррекция антигипертензивной терапии. Пациенту назначена комбинированная медикаментозная терапия: нитрендипин (Нитремед®) в дозе 20 мг/сут 1 раз в день и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг (Индап®) – утром.

Через 2 нед АД достигло устойчивых целевых значений (САД <140 мм рт. ст.) и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 2 мес.

В качестве дополнительного основания к замене гидрохлортиазида на индапамид с учетом анамнеза пациента являются данные двух фармакоэпидемиологических исследований [60, 61], опубликованных в конце 2018 г., в которых продемонстрирована связь между приемом гидрохлортиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Было отмечено, что риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы

гидрохлортиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида. При приеме индапамида, напротив, исследователями отмечена (см. рисунок) отрицательная ассоциация с НМРК [61].

Важным фактором рациональной фармакотерапии является оптимальная ценовая категория, в которой находятся препараты Индап® и Нитремед®, что делает доступными данные антигипертензивные препараты широкому кругу пациентов с АГ [61].

Рассмотрим клинический пример выбора рациональной фармакотерапии у пациента с ИБС.

**Пример 3.** Пациент Д., 51 год, в течение 3 лет страдает ИБС: стабильная стенокардия напряжения, II функциональный класс. В течение года получает эналаприл 5 мг 2 раза в день, розувастатин 10 мг, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг, триметазидин 20 мг 3 раза в день, нитроглицерин при приступах стенокардии. В семейном анамнезе указания на наличие у бабушки инсульта, у дедушки – деменции, родители страдают АГ. В течение последних 3 мес стал отмечать повышение АД до 150/90 мм рт. ст.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС включает

назначение дигидропиридиновых антагонистов кальция в качестве препаратов 1-й линии терапии [62, 63]. С учетомотягощенного семейного анамнеза по АГ, инсульту и когнитивным нарушениям пациенту назначен нитрендипин – Нитремед® в дозе 20 мг/сут 1 раз в день. Через несколько дней АД достигло устойчивых целевых значений и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 3 мес. Отмечает уменьшение числа приступов стенокардии и их продолжительности, в 2 раза сократилось количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю.

На визите спустя 2 нед пациент сообщил, что давно не принимает АСК, поскольку ее прием сопровождается появлением абдоминальных симптомов (метеоризм, чувство распирания в животе, позывы на дефекацию, жидкий кашицеобразный стул), доставляющих ему неудобство. При уточнении анамнеза выяснилось, что аналогичная симптоматика отмечалась и при приеме диклофенака 2 года назад при лечении обострения остеохондроза позвоночника. Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и низкие дозы АСК могут вызывать НПВП-индуцированное поражение кишечника. Пациенту дополнительно назначен ребамипид – Ребагит® в дозе 100 мг 3 раза в день в течение месяца. После проведенного курса пациент возобновил прием АСК, появления абдоминальных симптомов в течение последующих 2 мес наблюдения не отмечалось. Рекомендовано проведение двух повторных месячных курсов приема препарата Ребагит® в течение текущего года.

Чем был обоснован выбор в клиническом примере для лечения/профилактики НПВП-индуцированного кишечника в пользу ребамипида, а не ингибиторов протонной помпы (ИПП)? Известно, что ИПП эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [64, 65].

Вместе с тем в последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности самих ИПП [11, 66]. На сайте Американской кардиологической ассоциации опубликованы результаты исследования, в котором изучалась возможная связь между применением ИПП и инсультом. В ходе исследования проанализированы медицинские записи 244 679 пациентов из Дании (средний возраст 57 лет). В течение 6 лет наблюдений у 9489 пациентов был зафиксирован первый ишемический инсульт. По мнению исследователей, прием ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол) повышает риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызывали повышение риска инсульта [67, 68].

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов пожилого возраста продолжительный (на протяжении более 1 года) прием ИПП связан с увеличением риска развития внебольничной пневмонии [69, 70], что при-

обретает дополнительную актуальность в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [71].

Сотрудники университета штата Калифорния (Сан-Диего, США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП. Исследователями были выделены 2 группы пациентов: пациенты, принимавшие ИПП (почти 43 тыс. человек – группа 1), и пациенты, принимавшие H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (почти 8 тыс. больных – группа 2). Уникальность этого исследования заключалась в том, что никаких иных лекарственных препаратов кроме ИПП и соответственно H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов участники из обеих групп не принимали. О побочных реакциях, связанных с нарушениями функции почек, сообщали 5,6% испытуемых из группы ИПП и 0,7% из группы H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. Авторы исследования установили, что по сравнению с группой 2 прием ИПП был связан с увеличением риска развития патологии почек: хронической болезни почек – в 28,4 раза; острой почечной недостаточности – в 4,2 раза; терминальной стадии хронической почечной недостаточности – в 35,5 раза; ухудшения функции почек неустановленной этиологии – в 8 раз; нефролизиаза – в 2,8 раза [72].

В ряде исследований отмечается, что ИПП малоэффективны в отношении профилактики НПВП-энтеропатии. Более того, прием ИПП способен увеличивать риск развития этой патологии [73, 74]. Это во многом связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [75–78].

Поэтому, очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП/АСК, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование относительно нового препарата для российских врачей ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ. Ребамипид является доступным, эффективным и безопасным препаратом, способным не только предотвратить повреждение слизистой кишечника, но и лечить НПВП-энтеропатию [78–83].

У пациентов кардиологического профиля в клинических исследованиях ребамипид продемонстрировал эффективность в профилактике повреждений слизистой оболочки ЖКТ при приеме АСК с энтеросолюбильным покрытием [84, 85], двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) [86], нового орального антикоагулянта (НОАК) дабигатрана [87], а также сопутствующей терапии коморбидной патологии НПВП [88], что существенно расширяет диапазон его применения в реальной клинической практике.

Оригинальный препарат ребамипида «Mucosta Tablettes 100 mg» (с 2017 г. «Rebamipide Tablettes 100 mg

Otsuka») компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония) отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Первый препарат ребамипида – Ребагит® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) зарегистрирован в РФ в 2016 г. Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ [82, 89–94]. И в настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного

гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП.

В заключение обсуждения вопросов рациональной фармакотерапии сквозь призму мультиморбидности/коморбидности и лекарственной безопасности хотелось бы вспомнить две рекомендации: основоположника научной медицины Гиппократ – «При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить», и одного из основоположников русской клинической медицины профессора Матвея Яковлевича Мудрова – «Лечить не болезнь, а больного», о которых не стоит забывать при выборе лекарственной терапии в реальной клинической практике.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. [Rekomendatsii po ratsional'noi farmakoterapii bol'nykh serdechno-sosudistyimi zabolevaniiami. VNOK. Sektsiia ratsional'noi farmakoterapii. Moscow, 2009 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 5: 21–6 (in Russian).]
3. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. [Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. 2013; 11: 45–9 (in Russian).]
4. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol 1998; 51 (5): 367–75. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5
5. Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Конев Ю.В. Семантические трудности при полиморбидности. Клиническая геронтология. 2015; 3–4: 44–6. [Lazebnik L.B., Efremov L.I., Konev Iu.V. Semanticheskie trudnosti pri polimorbidnosti. Klinicheskaia gerontologiya. 2015; 3–4: 44–6 (in Russian).]
6. Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. Терапевтический архив. 2018; 8: 125–30. [Chukaeva I.I., Samorodskaja I.V., Larina V.N. Sochetannaia patologiya: diskussionnye voprosy terminologii, ucheta i vliianiia na vybor taktiki vedeniia patsienta. Terapevticheskii arkhiv. 2018; 8: 125–30 (in Russian).]
7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 6 (154): 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Iu.V. Istoricheskie osobennosti i semanticheskie trudnosti ispol'zovaniia terminov, oboznachaiushchikh mnozhestvennost' zabolevaniu i odnogo bol'nogo. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya. 2018; 6 (154): 4–9 (in Russian).]
8. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. [Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31 (in Russian).]
9. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 2: 27–33. [Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33 (in Russian).]
10. Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. Consilium Medicum. 2015; 12: 13–9. [Komorbidnost – problema XXI veka. Novye vozmozhnosti v arsenale vracha pri terapii komorbidnykh sostoianii. Consilium Medicum. 2015; 12: 13–9 (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 10–8. [Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. Handbook for Practitioners Doctors. 2019 2: 10–8 (in Russian).]
12. Демографический ежегодник России. 2019. <https://rosstat.gov.ru/> [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2019. <https://rosstat.gov.ru/> (in Russian).]
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016 (in Russian).]
14. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4: 45–50. [Shal'nova S.A., Balanova Iu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naia gipertoniia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi

- Federatsii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2006; 4: 45–50 (in Russian).]
15. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naiia gipertenziia i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009; 12: 39–42 (in Russian).]
  16. Cannon CP, Rhee KE, Califf RM et al.; REACH Registry Investigators. Current use of aspirin and antithrombotic agents in the United States among outpatients with atherothrombotic disease (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010; 105 (4): 445–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.014
  17. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) [Klinicheskie rekomendatsii Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) (in Russian).]
  18. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051 [Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051 (in Russian).]
  19. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2019. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh sindromov i simptomov pri zabolevaniakh pochek i mochevykh putei*. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2019 (in Russian).]
  20. Twiss AM, Harman E, Chesrown S, Hendeles L. Efficacy of calcium channel blockers as main-tenance therapy for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (3): 243–9. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01560.x
  21. Dart RA, Gollub S, Lazar J et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest* 2003; 123 (1): 222–43. DOI: 10.1378/chest.123.1.222
  22. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101–9. DOI: 10.2147/IBPC.S33982
  23. Кароли Н.А., Ребров А.П. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных ХОБЛ (обзор литературы). *Consilium Medicum. Болезни Органов дыхания. (Прил.)* 2013; 1: 53–9. [Karoli N.A., Rebrov A.P. *Sovremennye podkhody k lecheniiu arterial'noi gipertenzii u bol'nykh KhOBL (obzor literatury)*. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases (Suppl.)*. 2013; 1: 53–9. (in Russian).]
  24. Herrin MA, Feemster LC, Crothers K et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest* 2013; 143 (5): 1312–20.
  25. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 10: 4–9. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
  26. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 118–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747 [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747 (in Russian).]
  27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
  28. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
  29. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84. DOI: 10.1056/NEJM199903043400902
  30. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20. DOI: 10.1001/archinte.160.2.211
  31. Bufalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK et al. The American Heart Association's recommendations for expanding the applications of existing and future clinical registries: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (19): 2167–79. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182181529
  32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
  33. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
  34. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71–4. DOI: 10.1016/j.jns.2004.09.015
  35. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 103–13. DOI: 10.1007/s00401-009-0522-3
  36. Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [<sup>3</sup>H] nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90680-8
  37. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Aβ accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.2119/molmed.2010.00180
  38. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
  39. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2015; 2: 41–8. [Kruchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. *Novye gorizonty fiksirovannoi antigipertenzivnoi terapii*. *Krymskii terapeuticheskii zhurnal*. 2015; 2: 41–8 (in Russian).]
  40. Энанорм (Enanorm). [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) [Enanorm (Enanorm). [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) (in Russian).]
  41. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 1: 25–31. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs*. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31 (in Russian).]
  42. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Возможности нитрендипина в лечении артериальной гипертензии, профилактике инсульта и когнитивных нарушений в разных клинических ситуациях на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 3: 14–20. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Vozmozhnosti nitrendipina v lechenii arterial'noi gipertenzii, profilaktike insul'ta i kognitivnykh narushenii v raznykh klinicheskikh situatsiakh na ambulatorno-po-*

- liklinicheskom etape. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 3: 14–20 (in Russian).]
43. Нитремед (Nitremed). [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_87479.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87479.htm) [Nitremed (Nitremed). [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_87479.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87479.htm) (in Russian).]
  44. Igase M, Kohara K, Miki T. The Association between Hypertension and Dementia in the Elderly. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 320648. DOI: 10.1155/2012/320648
  45. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
  46. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 2: 78–82. [Deev A.D., Martsevich S.Ju., Kutishenko N.P., Yakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata INDAP v sravnenii s preparatami ARIFON i ARIFON retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei, naznachayemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s ingibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoye issledovanie. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2006; 2: 78–82 (in Russian).]
  47. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Бобкова Л.П. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности генерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 5: 33–7. [Deev A.D., Martsevich S.Ju., Bobkova L.P. et al. Terapiia arterial'noi gipertonii I i II stepeni. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti generika indapamida v sravnenii s obychnoi i retardirovannoi formoi original'nogo preparata. Handbook for Practitioners Doctors. 2006; 5: 33–7 (in Russian).]
  48. Кутышенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2 (3): 26–30. [Kutishenko N.P., Yakusevich V.V., Deev A.D., Martsevich S.Ju. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti original'nogo indapamida i indapamida-dzhenerika u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'iu randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 2 (3): 26–30 (in Russian).]
  49. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 6: 107–11. [Mamedov M.N. Vozmozhnosti primeneniia indapamida na razlichnykh etapakh serdechno-sosudistogo kontinuuma i v otdel'nykh gruppakh patsientov. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2010; 6: 107–11 (in Russian).]
  50. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справочник поликлинического врача*. 2011; 8: 31–4. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertonii: vybor preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii i farmakoeconomicheskoi effektivnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 8: 31–4 (in Russian).]
  51. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 3: 62–6. [Nedogoda S.V. Diuretiki pri arterial'noi gipertenzii: angely i demony. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2013; 3: 62–6 (in Russian).]
  52. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 7: 37–41. [Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 7: 37–41 (in Russian).]
  53. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 10: 4–9. [Trukhan D.I., Pozdniakov Ju.M. Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
  54. Редькин Ю.В., Николаев Н.А. Фармакоэкономическая эффективность различных схем комбинированной антигипертензивной терапии у пожилых больных. *Терапевтический архив*. 2005; 4: 62–6. [Red'kin Ju.V., Nikolaev N.A. Farmakoeconomicheskaiia effektivnost' razlichnykh skhem kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii u pozhilykh bol'nykh. Therapeutic Archive. 2005; 4: 62–6 (in Russian).]
  55. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербаклова Т.Г., Спорова О.Е. Эффективность и безопасность длительной терапии индапом у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 4: 49–54. [Statsenko M.E., Belenkova S.V., Shcherbakova T.G., Sporova O.E. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noi terapii indapom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2009; 4: 49–54 (in Russian).]
  56. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 11: 18–22. [Trukhan D.I., Pavlova T.V., Viktorova I.A. Optimizatsiia nemedikamentoznogo i medikamentoznogo vozdeistviia na patogeneticheskie faktory razvitiia i techeniia arterial'noi gipertenzii v ramkakh novoi nauchno-issledovatel'skoi obrazovatel'noi ozdorovitel'noi programmy PERSPEKTIVA. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 11: 18–22 (in Russian).]
  57. Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (5): 11–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417 [Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417 (in Russian).]
  58. Lloyd-Sherlock P, Beard J, Nadia Minicuci N et al. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol* 2014; 43 (1): 116–28. DOI: 10.1093/ije/dyt215
  59. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых. РКО. 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) [Klinicheskie rekomendatsii Arterial'naia gipertenzii u vzroslykh. RKO. 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) (in Russian).]
  60. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
  61. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
  62. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. [https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS\\_rkj\\_7\\_14.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf) [Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. [https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS\\_rkj\\_7\\_14.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf) (in Russian).]
  63. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (2): 3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757 [Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu khronicheskogo koronarnogo sindroma. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (2): 3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757 (in Russian).]

64. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16 (5): 821–47. DOI:10.18433/j3vzw2f
65. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. klinicheskie rekomendatsii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (in Russian).]
66. Hastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123 (2): 114–21. DOI: 10.1111/bcpt.13023
67. Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (6): 451–7. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000471
68. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14 (5): e0216750. DOI: 10.1371/journal.pone.0216750
69. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (7): 1332–8. DOI: 10.1111/jgs.15385
70. Ble A, Zirk-Sadowski J, Masoli JA. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (12): 2428–9. DOI: 10.1111/jgs.15637
71. 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: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
72. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
73. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 (12): 1699–709. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015
74. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (9): 974–84. DOI: 10.1111/apt.13568
75. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
76. Vavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11–12): 1269–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x
77. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (7): 1001–10. DOI: 10.1038/ajg.2012.179
78. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019; 6: 559–67. DOI: 10.18786/2072-0505-201947-048 [Karateev A.E., Moroz E.V., Kriukov E.V. Damage to the small intestine associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of clinical medicine*. 2019; 6: 559–67. DOI: 10.18786/2072-0505-201947-048 (in Russian).]
79. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016; 10 (4): 97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya – Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10 (4): 97–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105 (in Russian).]
80. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Литературный обзор. Медицинский совет*. 2016; 19: 88–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95 [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2016; 19: 88–95. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2016-19-88-95 (in Russian).]
81. Губська О.Ю., Кузьмінець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна Гастроентерологія*. 2018; 5 (103): 50–9. DOI: 10.30978/MG-2018-5-50 [Gubskaya O.Yu., Kuzminets A.A. NSAID-Enterotoxicity: focus on the problem. *Modern Gastroenterology*. 2018; 5 (103): 50–9. DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50 (in Russian).]
82. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И. и др. НПВП индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 98–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> [Chorbinskaya S.A., Kudryavceva N.A., Stepanova I.I. et al. NPVP induced gastro- i enteroprotekci. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019; 4: 98–104. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> (in Russian).]
83. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 (in Russian).]
84. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49 (2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2
85. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
86. Pittayanon R., Piyachaturawat P, Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (9): 1517–22. DOI: 10.1111/jgh.14671
87. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol* 2019; 73 (3): 204–209. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.09.004
88. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaja patologija u klinicheskoi praktike. *Algoritmy diagnostiki i lechenija. Kardiovaskuliarnaja terapija i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
89. Коробейникова Е.П., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах*. 2018; 1 (52): 26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>

- [Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Meditsinskij al'manah*. 2018; 1 (52): 26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407> (in Russian).]
90. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 [Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 (in Russian).]
91. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 (in Russian).]
92. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2018; 16: 20–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> [Parfyonov A.I., Belostotsky N.I., Dbar S.R. et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 16: 20–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> (in Russian).]
93. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–183 [Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Therapy*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–83 (in Russian).]
94. Мецеракова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019; S3 (69): 87. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> [Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. Opyt primeneniya rebamipida v lechenii postluchevogo kolita *Koloproktologiya*. 2019; S3 (69): 87. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto: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](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru). ORCID 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2020

# Нейротропные витамины группы В: фокус на обезболивающий и противовоспалительный эффекты

А.А. Беляев<sup>1</sup>, О.В. Котова<sup>2,3</sup>, Е.С. Акарачкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>3</sup> АНО «Международное общество "Стресс под контролем"», Москва, Россия

ol\_kotova@mail.ru

## Аннотация

Пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА) – большая нагрузка для общества, поэтому идет постоянный поиск безопасных и эффективных методов лечения данных патологических состояний, в патогенезе которых в том числе лежат воспалительные процессы. Хроническая боль в спине связана с низкой физической активностью и другими факторами образа жизни, такими как курение, нездоровое питание, избыточная масса тела, плохой сон и неуправляемый стресс. Например, ожирение связано с хроническим системным воспалением низкой степени, поэтому оно является значимым фактором риска развития и хронизации боли в спине. Образ жизни пациента может независимо или в сочетании с другими факторами риска способствовать развитию заболеваний ОДА, в том числе хронического течения, сопровождающихся воспалением и снижением функциональной дееспособности. Наиболее распространенными препаратами для лечения патологии ОДА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), но, учитывая возможные нежелательные явления при применении НПВП, врач постоянно думает о снижении таких рисков. Витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) обладают противоболевой и противовоспалительной активностью, что подробно разбирается в статье, и при совместном применении с НПВП, в частности диклофенака с витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, оказывают дополнительное положительное влияние на восстановление подвижности, уменьшение боли и функциональное восстановление у пациентов с болью в пояснице. Данная комбинация (диклофенак + витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) на российском рынке представлена препаратом Нейродикловит, успешное применение которого представлено в клиническом случае.

**Ключевые слова:** заболевания опорно-двигательного аппарата, хронический болевой синдром, факторы риска, витамин В<sub>1</sub>, витамин В<sub>6</sub>, витамин В<sub>12</sub>, обезболивающий и противовоспалительный эффекты витаминов группы В, Нейродикловит.

**Для цитирования:** Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нейротропные витамины группы В: фокус на обезболивающий и противовоспалительный эффекты. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 40–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00016

## Neurotropic B vitamins: analgesic and anti-inflammatory effects

Anton A. Beliaev<sup>1</sup>, Olga V. Kotova<sup>2,3</sup>, Elena S. Akarachkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> International Society "Stress under Control", Moscow, Russia

ol\_kotova@mail.ru

## Abstract

Patients with musculoskeletal diseases (MSDs) constitute a heavy burden on the society. Therefore, there is a constant search for safe and efficient methods for treatment of such conditions, in which inflammation underlies the pathogenetic process. Chronic back pain is associated with physical inactivity and other lifestyle factors, such as tobacco consumption, poor dietary habits, overweight, poor sleep quality, and uncontrollable stress. For example, obesity is associated with low-grade chronic systemic inflammation, and is, therefore, a significant risk factor for occurrence and chronicity of back pain. The patient's lifestyle may contribute to MSDs, including chronic MSDs associated with inflammation and decreased functional capacity, both independently or in combination with other risk factors. The most common drugs used for treatment of MSDs are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, taking into account the possible NSAID-induced adverse events, the physicians are constantly thinking about ways to reduce the risks. B vitamins (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>) possess analgesic and anti-inflammatory effects, which are discussed in the paper. When used in combination with NSAIDs, particularly in combination of diclofenac with vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, the B vitamins possess some other positive effects contributing to restoration of mobility, pain relief and functional recovery in patients with low back pain. Such combination (diclofenac + vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>) is represented on the Russian market by Neurodiclovit, the successful use of which is discussed in the case report.

**Key words:** musculoskeletal diseases, chronic pain syndrome, risk factors, vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, analgesic and anti-inflammatory effects of B vitamins, Neurodiclovit.

**For citation:** Beliaev A.A., Kotova O.V., Akarachkova E.S. Neurotropic B vitamins: analgesic and anti-inflammatory effects. Clinical review for general practice. 2020; 2: 40–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00016

Пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА), в частности с болью в пояснице и шее, – большая нагрузка для общества, поэтому идет постоянный поиск безопасных и эффективных методов лечения данных патологических состояний, в патогенезе которых в том числе лежат воспалительные процессы.

Заболевания ОДА являются, наряду с психическими расстройствами, основной причиной снижения работоспособности, пропусков работы по болезни или потери работы [1]. В Европейском союзе, по некоторым данным, общая стоимость утраченной работоспособности из-за заболеваний ОДА среди людей трудоспособного возраста может достигать 2% от валового внутреннего продукта [2].

Хроническая боль – частая проблема среди пациентов с заболеваниями ОДА. Клинические рекомендации по ведению этой группы пациентов вне периодов обострений включают лечебную физкультуру, обучение правильному двигательному стереотипу, физиотерапию, психотерапию [3]. Хроническая боль в спине связана с низкой физической активностью и другими факторами образа жизни пациента [4]. К ним относятся курение, нездоровое питание, избыточная масса тела, плохой сон и неуправляемый стресс. Несмотря на растущее количество доказательств, что изменение образа жизни может быть мерой по предотвращению и устранению хронической боли, врачи, по-видимому, в большей степени сосредоточены на адекватности двигательного поведения для достижения физического и функционального восстановления пациентов [5].

Так, ожирение связано с целым рядом заболеваний ОДА. Помимо боли в спине, люди, страдающие ожирением, более склонны к гиперурикемии, подагре и остеоартриту [6, 7]. Ожирение связано с хроническим системным воспалением низкой степени (CSLGI) [8, 9]. Степень, в которой CSLGI может снизить порог для возникновения местного воспаления, представляется интересным и актуальным клиническим вопросом. Так, в одной из работ сообщается, что ожирение является независимым фактором риска развития местного воспаления, например при эпикондилите [10]. Кроме того, сообщалось, что масса тела и болевой порог обратно пропорциональны [11].

Если говорить о стрессе, то было высказано предположение, что повреждение тканей, связанное со стрессом из-за недосыпания, опосредовано нарушением иммунного ответа и потенциально производством свободных радикалов [12]. Результаты исследований на животных подтверждают, что регулярный сон необходим для минимизации выработки свободных радикалов и последующего раздражения и повреждения тканей [13]. Выздоровление может быть нарушено из-за CSLGI, ослабленного иммунного ответа, и независимо связано с хроническим недосыпанием [12].

У людей с психическими расстройствами чаще наблюдается нездоровый образ жизни, чем у людей без психических расстройств. Так, они больше курят, хуже питаются, чаще имеют большую массу тела/ожирение,

менее активны, плохо спят и больше подвержены стрессу и тревоге [14].

Таким образом, образ жизни пациента, включая курение, плохое питание, повышенную массу тела, отсутствие адекватной физической активности, плохой сон и неуправляемый стресс, может независимо или в сочетании с другими факторами риска способствовать развитию заболеваний ОДА, в том числе хронического течения, сопровождающихся воспалением и снижением функциональной дееспособности.

Наиболее распространенными препаратами для лечения патологии ОДА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), как препараты с наибольшей противовоспалительной активностью [15]. НПВП обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями, но, несмотря на это, они относятся к наиболее широко применяемым лекарствам во всем мире [16]. Врач не может не задумываться о снижении риска нежелательных явлений, поэтому витамины группы В также широко используются для лечения заболеваний ОДА. Их назначение оправдано, так как помогает быстрее обезболить пациента, снизить продолжительность применения НПВП, добиться лучшего функционального восстановления. Исследования с использованием пероральных доз витаминов группы В, включая В<sub>12</sub>, показали синергетический эффект с диклофенаком при болях в пояснице. В некоторых исследованиях такая комбинация улучшала функционирование, в то время как в других исследованиях позволяла снизить дозу диклофенака [17, 18].

Диклофенак является одним из наиболее широко используемых НПВП, и был предметом изучения в многочисленных клинических исследованиях при лечении широкого спектра патологических состояний, сопровождающихся болью и воспалением. Диклофенак является наиболее широко назначаемым НПВП во всем мире [19].

Препарат имеет большую доказательную базу своей эффективности, полученную в результате многочисленных клинических исследований. В исследовании М. Geller и соавт. сравнивали восстановление подвижности у пациентов с болью в пояснице при применении диклофенака и диклофенака в сочетании с витаминами группы В. Результаты анализа полученных данных показывают, что комбинированная терапия диклофенаком и витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> оказала дополнительное положительное влияние на восстановление подвижности, уменьшение боли и функциональное восстановление у пациентов с болью в пояснице [17].

На Российском рынке существуют препараты, включающие в себя диклофенак и витамины группы В, – Нейродикловит (одна капсула содержит: диклофенак натрия – 50,00 мг, тиамин гидрохлорид – 50,00 мг, пиридоксин гидрохлорид – 50,00 мг, цианокобаламин – 0,25 мг). Назначают его по 1 капсуле внутрь во время еды, не разжевывая и запивая обильно жидкостью

3 раза в день в период обострения, в качестве поддерживающей дозы – по 1 капсуле 1–2 раза в сутки, при этом длительность терапии зависит от характера и тяжести заболевания.

Впервые витамин В<sub>12</sub> был выделен как цианокобаламин, и почти сразу стали известны его обезболивающие и другие многочисленные физиологические эффекты, многие из которых связаны с функционированием нервной системы. Витамин В<sub>12</sub> играет важную роль в функционировании нервной системы. На животных моделях было показано, что В<sub>12</sub> помогает регенерировать нервы, вызывая рост аксонов и дифференцировку клеток Шванна, что улучшает функциональное восстановление при трудно поддающихся лечению повреждениях нервов от сдавления [20]. К тому же В<sub>12</sub> активирует нейротрофический фактор мозга и увеличивает скорость нервной проводимости, которая может частично отражать процесс регенерации [21].

Обезболивающий и противовоспалительный эффекты витамина В<sub>12</sub> предполагают несколько механизмов. Один из потенциальных механизмов такого действия витамина В<sub>12</sub> можно объяснить его взаимодействием с процессом синтеза простагландинов, в том числе ферментов циклооксигеназы (ЦОГ). Доказательств прямого влияния витамина В<sub>12</sub> на ЦОГ у животных недостаточно. Однако у крыс с индуцированным колитом (декстраном сульфата натрия) показано, что метил-дефицитная диета, исключая витамин В<sub>12</sub>, фолаты и холин, вызвала значительное повышение уровня ЦОГ-2 в кишечнике после экспозиции декстрана сульфата натрия. Поэтому вполне возможно, что витамин В<sub>12</sub> может быть одним из факторов, который помогает поддерживать уровень ЦОГ-2 во время воспалительных процессов [22].

В другом исследовании [23], проведенном на крысах, у которых орофациальная боль, вызванная инъекцией формалина в верхнюю губу, вызывала две различные фазы боли, вторая из которых опосредована ферментами ЦОГ. НПВП, которые действуют путем ингибирования ферментов ЦОГ, в основном уменьшают вторую фазу орофациальной боли после инъекций формалина [24]. Интересно, что витамин В<sub>12</sub> также значительно уменьшает вторую фазу боли, вызванную формалином, что предполагает аналогичное взаимодействие с ферментными системами ЦОГ.

В исследованиях на мышах с использованием горячей пластины, помещенной на область живота, было показано легкое и среднее уменьшение боли, в ответ на введение витамина В<sub>12</sub>. Тестирование боли в ответ на помещенную горячей пластины на брюшную стенку мышей включает центральные механизмы ЦОГ, в то время как сокращение мышц живота измеряет периферические эффекты ЦОГ, что указывает на то, что витамин В<sub>12</sub> может обладать как центральными, так и периферическими ЦОГ-ингибирующими свойствами [25].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании инъекционный витамин В<sub>12</sub> в виде 1000 мкг цианокобаламина (с небольшим ко-

личеством фосфолипидов) вводился внутримышечно один раз в день в течение 2 нед пациентам с болью в пояснице. Как активное, так и плацебо-лечение привело к уменьшению боли. Тем не менее активное лечение привело к значительному снижению боли, при этом показатели боли снижались на 87%. Опросник по утрате трудоспособности в группе, получающей витамин В<sub>12</sub>, также продемонстрировал значительное снижение показателей (на 82%). Авторы делают вывод, что, несмотря на то что цианокобаламин обычно относят к неэффективной форме лечения, он обеспечивает довольно быстрое облегчение при хронической боли в пояснице, возможно, связанное также со снижением выраженности воспаления [26].

Тиамин (Витамин В<sub>1</sub>) – это витамин с различными важными физиологическими функциями. Его противоболевые свойства давно используют в клинической практике при невропатической боли. Исследования с применением витамина В<sub>1</sub> показали потенцирующее действие антиноцицептивного и противовоспалительного эффектов НПВП и глюкокортикостероидов [27, 28].

Все три дозы тиамина (50, 100 и 125 мг/кг) показали значительный анальгетический эффект у мышей без лигирования, только при применении теста горячей пластины и при невропатической боли у лигированных животных (после перевязки седалищного нерва). Увеличение дозы тиамина коррелировало с более выраженным и стойким эффектом. Был показан также острый противовоспалительный эффект тиамина. Однако действие тиамина было менее выраженным, чем у диклофенака. Авторы делают вывод, что тиамин обладает анальгетической активностью, а также значительным противовоспалительным действием, что подтверждает целесообразность его клинического применения для контроля боли и уменьшения воспаления [29].

Совместное применение витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> проявляется потенцированием действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нервно-мышечную и сердечно-сосудистую системы [30–32].

Сочетание тиамина, пиридоксина и витамина В<sub>12</sub> определяет клинические эффекты, в основе которых лежат следующие механизмы:

- влияние на энергетический и углеводный обмен (тиамин в первую очередь регулирует расщепление глюкозы и участвует в качестве кофермента в окислительных процессах, регулирует протекание пентозофосфатного цикла и синтез нуклеиновых кислот, повышает утилизацию глюкозы тканями);
- влияние на белковый обмен и синтез биогенных аминов и нейротрансмиттеров (фосфорилированная форма витамина В<sub>6</sub> – пиридоксаль-5'-фосфат – кофермент этих реакций);
- одновременное применение высоких доз витаминов группы В способствует регенерации поврежденных нервов (тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме аденозинтрифосфорной кислоты поддерживает аксоплазматический транспорт, пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков,

а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки) [33].

### Клинический пример

Пациентка, 35 лет, офисный работник. Заболела остро, когда в жаркий день просидела несколько часов под кондиционером. Вечером того же дня появилась острая боль в шее, с ограничением подвижности в шейном отделе позвоночника (не могла повернуть шею вправо). Подобный приступ впервые в жизни. В тот же день была стрессовая ситуация на работе. Из хронических заболеваний: редкое повышение артериального давления до 130/90 около 2–3 лет, снижение толерантности к глюкозе около 3 лет. В соматическом статусе: повышенная масса тела (индекс массы тела – 30), в остальном без особенностей. В неврологическом статусе: резкое ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, болезненность при пальпации мышц шеи, больше слева, в остальном без особенностей.

Рекомендовано: препарат Нейродикловит по 1 капсуле 3 раза в день 3–4 дня, далее после стихания боли по 1 капсуле 2 раза в день до 7–10 дней.

После проведенного лечения в течение 8 дней боль стихла, восстановилась подвижность в шейном отделе позвоночника.

Особенностью этого клинического случая является то, что первичное обращение к врачу неврологу не дало результата в лечении. Врач назначил пациентке одновременно: Вольтарен в свечах по 50 мг 2 раза в день, 14 дней, Ксефокам по 8 мг по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней, Аэртал по 100 мг, по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней, внутривенно капельно дексаметазон по 12 мг и Баралгин по 10,0 мл. Такое назначение напугало пациентку, что оправдано, так как назначение нескольких НПВП увеличивает шансы развития нежелательных явлений при отсутствии значимого увеличения обезболивающего и противовоспалительных эффектов. Пациентка обратилась к другому врачу, где был назначен только Нейродикловит, который в течение 8 дней избавил ее от боли и ограничения подвижности в шейном отделе позвоночника.

Таким образом, заболевания ОДА широко распространены и требуют быстрого обезболивания и снятия воспаления, для чего в арсенале врача есть НПВП и нейротропные витамины группы В. Нейродикловит – один из возможных вариантов такого сочетания в одной капсуле.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература / References

- Linaker C, Harris EC, Cooper C et al. The burden of sickness absence from musculoskeletal causes in Great Britain. *Occup Med* 2011; 61: 458–64. DOI: 10.1093/occmed/kqr061
- Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 356–73. DOI: 10.1016/j.berh.2015.08.002
- Delitto A, George SZ, Van Dillen LR et al. Low back pain: clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning. *J Ortho Sports Phys Ther* 2012; 42: A1–57.
- Smuck M, Kao MC, Brar N et al. Does physical activity influence the relationship between low back pain and obesity? *Spine* 2014; 14: 209–16.
- Verkerk K, Luijsterburg PA, Heymans MW et al. Prognosis and course of disability on patients with chronic nonspecific low back pain: A 5 and 12-month follow-up cohort study. *Phys Ther* 2013; 93: 1603–14.
- DeMarco MA, Maynard JW, Huizinga MM et al. Obesity and younger age at gout onset in a community-based cohort. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1108–14.
- Mezhov V, Ciccutini FM, Hanna FS et al. Does obesity affect knee cartilage? A systematic review of magnetic resonance imaging data. *Obes Rev* 2014; 15: 143–57.
- Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Dis* 2012; 2: 17470.
- Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res* 2007; 2007: 95974.
- Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1065–74.
- Zhang Y, Zhang S, Gao Y et al. Factors associated with the pressure pain threshold in healthy Chinese men. *Pain Med* 2013; 14: 1291–300.
- Ackermann K, Revell VL, Lao O, Rombouts EJ et al. Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. *Sleep* 2012; 35: 933–40.
- Thamaraiselvi K, Mathangi DC, Subhashini AS. Effect of increase in duration of rem sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int J Biol Med Res* 2012; 3: 1754–9.
- Galletly CA, Foley DL, Waterreus A et al. Cardiometabolic risk factors in people with psychotic disorders: the second Australian national survey of psychosis. *Aust NZ J Psychiatr* 2012; 46: 753–61.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кеторолак: применение, эффективность, безопасность. *Неврология и ревматология. Прил. к журн. Consilium Medicum.* 2016; 1: 70–3. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ketorolac: primeneniye, effektivnost', bezopasnost'. *Nevrologiia i revmatologiya. Pril. k zhurn. Consilium Medicum.* 2016; 1: 70–3 (in Russian).]
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации. *Consilium Medicum.* 2017; 2.2: 85–90. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nezhelatel'nye yavleniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: vozmozhnye varianty vykhoda iz situatsii. *Consilium Medicum.* 2017; 2.2: 85–90 (in Russian).]
- Geller M, Mibielli MA, Nunes CP et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assess* 2016; 5 (1): 1–3. eCollection 2016.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2589–99.
- Franceschi F, Saviano L, Petruzzello C et al. Safety and efficacy of low doses of diclofenac on acute pain in the emergency setting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 20: 4401–8.

20. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater* 2017; 53: 250–9.
21. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipoprostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabet Complicat* 2015; 29:1283–6.
22. Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A et al. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2486–97.
23. Erfanparast A, Escort M, Tamaddonfard E et al. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res* 2014; 64: 85–90.
24. Padi SSV, Naidu PS, Kulkarni SK. Involvement of peripheral prostaglandins in formalin-induced nociceptive behaviours in the orofacial area of rats. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 57–61.
25. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 324–9.
26. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B12 in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4: 53–8.
27. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, TeranRosales F et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 42: 73–77.
28. Franca DS, Souza A L, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 157–164.
29. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A Study of Acute and Chronic Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Thiamine in Mice. *IBJ* 2008; 12 (3): 173–8.
30. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019; 1: 52–6. [Beliaev A.A., Kotova O.V., Akarachkova E.S. Kardial'naiia avtonomnaia neuropatiia u bol'nykh sakharnym diabetom. *Meditinskii sovet*. 2019; 1: 52–6 (in Russian).]
31. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2019; 9: 40–4. [Kotova O.V., Akarachkova E.S., Beliaev A.A. Neurologicheskie oslozhneniia sakharnogo diabeta. *Meditinskii sovet*. 2019; 9: 40–4 (in Russian).]
32. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Диабетическая автономная полиневропатия. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (2): 169–73. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Diabeticheskaia avtonomnaia polineuropatiia. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117 (2): 169–73 (in Russian).]
33. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. *Фарматека*. 2012; 6: 40–4. [Kotova O.V. Diabeticheskaia avtonomnaia polineuropatiia. *Farimateka*. 2012; 6: 40–4 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Беляев Антон Андреевич** – мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

**Anton A. Beliaev** – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

**Котова Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, врач-невролог, вице-президент АНО «МО «Стресс под контролем»», ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_kotova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

**Olga V. Kotova** – Cand. Sci. (Med.), International Society “Stress under Control”, People’s Friendship University of Russia. E-mail: [ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_kotova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

**Акарачкова Елена Сергеевна** – д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

**Elena S. Akarachkova** – D. Sci. (Med.), International Society “Stress under Control”. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.11.2020

# Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный? (экспериментальное исследование)

А.Г. Горбачев, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов, А.Г. Тюрин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия  
sborovets@mail.ru

## Аннотация

**Введение.** Остается неясным патогенез хронического простатита. Целью данного исследования явилось изучение патогенеза и частоты инфекционного и неинфекционного простатита и эффективности простатилена в его профилактике в эксперименте.

**Материалы и методы.** Экспериментальная работа проведена на 82 крысах-самцах линии Wistar 5–8-месячного возраста (масса 250–400 г). Для инициации воспаления предстательной железы крысам 1 и 2-й групп (по 30 в каждой) в прямую кишку вводили 1 мл смеси скипидара с димексидом в соотношении 1:4 на глубину 2,5 см. Крысам 3-й группы (n=17) предварительно в течение 5 дней ежедневно внутримышечно вводили простатилена по 0,1 мг на 100 г массы. На следующий день после последней инъекции в прямую кишку им также ввели патогенную смесь для инициации простатита. В 4-й группе (n=5) были контрольные животные, которым перед инициацией простатита в течение 5 дней внутримышечно вводили физиологический раствор натрия хлорида. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации, причем в 1-й группе – на следующий день, во 2-й группе – через 28 дней после инициации воспаления, а крыс 3 и 4-й групп – через 5 дней после последней инъекции простатилена или физиологического раствора соответственно. В качестве исследуемого материала для культурального и гистологического исследования использовали предстательную железу и семенные пузырьки.

**Результаты.** В эксперименте микроорганизмы были выделены в 23,4% случаев в 1-й группе, и в 92,1% случаев – во 2-й группе. Среди идентифицированных микроорганизмов в 1-й группе превалировал *Staphylococcus aureus*, а во 2-й группе – *S. urealiticus*. Наличие смешанной флоры установлено в 18,2% в 1-й группе и в 20% – во 2-й группе. При макро- и микроскопическом исследовании предстательной железы крыс 3-й группы признаков ее активного воспаления мы не обнаружили, а при бактериологическом исследовании микроорганизмы не были выявлены.

**Выводы.** Хроническое воспаление предстательной железы начинается как асептическое, но в дальнейшем простатит становится инфекционным. Подтвердить это могут современные средства и способы лабораторной диагностики бактериальной флоры в эксприматах предстательной железы у больных хроническим простатитом. Полученные данные экспериментальных исследований подтверждают способность простатилена препятствовать развитию воспалительного процесса в предстательной железе, что позволяет рекомендовать его в клинических условиях для комплексной терапии больных хроническим простатитом, а также как средство профилактики данной болезни.

**Ключевые слова:** простатит, инфекционный, неинфекционный, патогенез, профилактика, простатилена.

**Для цитирования:** Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Тюрин А.Г. Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный? (экспериментальное исследование). Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 46–51. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00017

## Chronic prostatitis: infectious or non-infectious? (experimental study)

Anatolii G. Gorbachev, Sergei Yu. Borovets, Maksim A. Rybalov, Aleksei G. Tiurin

First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
sborovets@mail.ru

## Abstract

**Introduction.** The pathogenesis of chronic prostatitis remains unclear. The aim of this study was to study the pathogenesis and frequency of infectious and non-infectious prostatitis and the effectiveness of prostatilen in its prevention in the experiment.

**Materials and methods.** Experimental work was carried out on 82 male Wistar rats 5–8 months of age (weight 250–400 g). To initiate inflammation of the prostate gland, rats of the 1st and 2nd groups (30 in each) were injected into the rectum with 1 ml of a mixture of turpentine and Dimexide in a ratio of 1:4 to a depth of 2.5 cm. For rats of the 3rd group (n=17) prostatilen was intramuscularly injected daily for five days at a dose of 0.1 mg/100 g of weight. The day after the last injection into the rectum, they were also injected with a pathogenic mixture to initiate prostatitis. In the 4th group (n=5) there were control animals, which were injected intramuscularly with physiological sodium chloride solution for five days before the initiation of prostatitis. Rats were removed from the experiment by guillotization, in the 1st group the next day, and in the 2nd group 28 days after the initiation of inflammation, and for rats of the 3rd and 4th groups – 5 days after the last injection (prostatilen or physiological solution respectively). The prostate gland and seminal vesicles were used as the test material for the culture and histological examination.

**Results.** In the experiment, microorganisms were isolated in 23.4% of cases in the 1st group, and in 92.1% of cases in the 2nd group. Among the identified microorganisms, *Staphylococcus aureus* prevailed in the 1st group, and *S. urealiticus* in the 2nd group. The presence of mixed flora

was found in 18.2% in the 1st group and in 20% in the 2nd group. During macro- and microscopic examination of the prostate gland of rats of the 3rd group, we did not find signs of its active inflammation, and during bacteriological examination, microorganisms were not detected.

**Conclusion.** Chronic inflammation of the prostate gland initially develops as aseptic, but later the prostatitis becomes infectious. This can be confirmed by modern means and methods of laboratory diagnostics of bacterial flora in prostate exprimat in patients with chronic prostatitis. The data obtained from experimental studies confirm the ability of prostatilen to prevent the development of the inflammatory process in the prostate gland, which makes it possible to recommend it in clinical conditions for the complex therapy of patients with chronic prostatitis, as well as in means of preventing this disease.

**Key words:** prostatitis, infectious, non-infectious, pathogenesis, prevention, prostatilen.

**For citation:** Gorbachev A.G., Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Tiurin A.G. Chronic prostatitis: infectious or non-infectious? (experimental study). Clinical review for general practice. 2020; 2: 46–51. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00017

## Введение

Уже много лет продолжается дискуссия относительно патогенеза хронического простатита [1–3]. Многие исследователи считают, что хронический простатит протекает как неинфекционный (асептический) воспалительный процесс, и лишь некоторые признают его инфекционным (бактериальным) [4–8]. Целью нашего исследования явилось изучение патогенеза и частоты инфекционного и неинфекционного простатита и эффективности простатилена в его профилактике в эксперименте.

## Материал и методы

Работа выполнена на 82 крысах-самцах линии Wistar 5–8-месячного возраста (масса 250–400 г). Все крысы были разделены на четыре группы. Крысам 1 и 2-й групп (по 30 в каждой) инициировали воспаление предстательной железы (ПЖ) введением в прямую кишку на глубину 2,5 см смеси скипидара и димексида 1:4. Ключевым моментом развития простатита выступала при этом реакция стромально-сосудистого компонента ПЖ в ответ на проникновение скипидара в ткани. В первую очередь она обусловлена выбросом медиаторов воспаления, возникновением патологической гиперемии, отеком и вторичной альтерацией паренхиматозных клеток железы. При этом уже в ближайшие 1–2 дня развивалась морфологическая картина острого воспаления ПЖ. У животных, выводимых из эксперимента на 35-е сутки от инициации процесса, в ПЖ наблюдались морфологические признаки хронического воспаления. Ценность единой модели воспаления заключается в том, что, если сам фактор повреждения действует единожды, то тканевая перестройка такова, что вначале она соответствует острому воспалению, а позже – хроническому. Если развитие острого воспалительного процесса в первую очередь зависит от первичного повреждения и реакций микроциркуляторного русла, то хронизация определяется способностью тканей к элиминации повреждающего агента, а также первично и вторично поврежденного тканевого материала и способностью тканей к репарации. Кроме того, любой патологический процесс и особенности его течения, в том числе и воспаление, определяются анатомо-гистологическими особенностями органа и его барьерными системами. ПЖ не является исключением.

Иницируемое в эксперименте асептическое воспаление реализуется в отеке, полнокровии, кровоизлияниях, сдавлении ацинусов и их протоков, повреждении эпителия с последующим нарушением его секреторной

и защитной активности и, как следствие, – вторичном инфицировании органа. Органные особенности – сложность строения ацинусов и разветвленность протоковой системы, нарушение адекватной работы гладкомышечного компонента, лимфостаз – приводят к задержке процессов элиминации и репарации, способствуют персистенции инфекта и усилению инфицирования и хронизации воспаления в ПЖ.

Крысам 3-й группы ( $n=17$ ) патогенную смесь вводили после предварительно проведенного пятидневного курса внутримышечных инъекций простатилена по 0,1 мг на 100 г массы. В 4-й группе ( $n=5$ ) были контрольные животные, которым перед инициацией простатита в течение пяти дней внутримышечно вводили физиологический раствор натрия хлорида.

Воспроизводимость воспаления ПЖ составила 98,4%. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации, причем в 1-й группе на следующий день, во 2-й группе через 35 дней после инициации воспаления, а крыс 3 и 4-й групп через 5 дней после последней инъекции (простатилена или физиологического раствора соответственно). В качестве исследуемого материала использовали ПЖ и семенные пузырьки. Их поверхность обрабатывали 95% раствором этилового спирта, затем стерильным инструментом производили клиновидный надрез по передней поверхности органа в области верхушки. Из этого участка стерильной бактериологической петлей осуществляли забор материала и его посев на мясо-пептонный питательный бульон.

Пробирки выдерживали в термостате при температуре 37 °С в течение суток. Затем готовили мазки, окрашивали их по Граму и производили микроскопию и пересев исследуемого материала на мясо-пептонный питательный агар.

После повторной микроскопии материал пересевали на желточно-солевой и 5% кровяной агар, чтобы идентифицировать культуру микроорганизмов и оценить ее лецитиназную и гемолитическую активность. Далее при помощи реакции с нативной плазмой кролика определяли коагулазную активность бактерий.

Последующую идентификацию микроорганизмов проводили при пересеве материала на пестрый ряд сред Гисса. Оценивали реакции в соответствии с классификацией Берджи.

## Результаты

При бактериологическом исследовании ПЖ крыс микроорганизмы были выделены в 23,4% случаев в 1-й

Рис. 1. Микрофото. Острое воспаление ПЖ. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 480$ .  
 Fig. 1. Micrograph. Acute inflammation of the pancreas. Hematoxylin and eosin stain, 480x magnification.

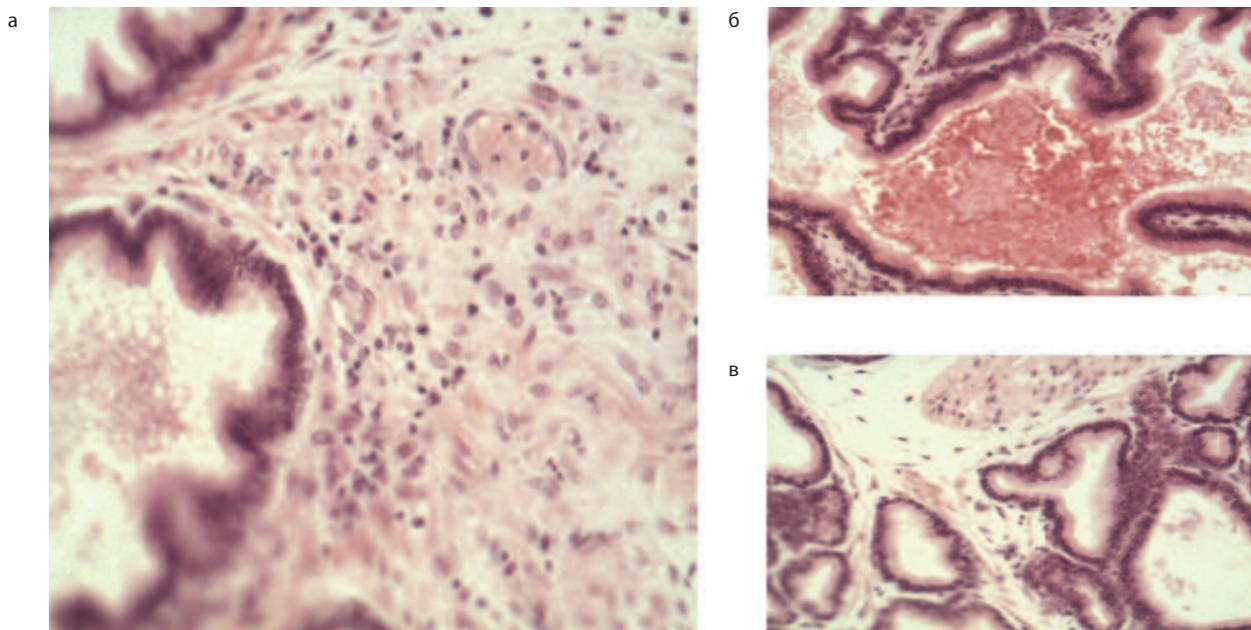
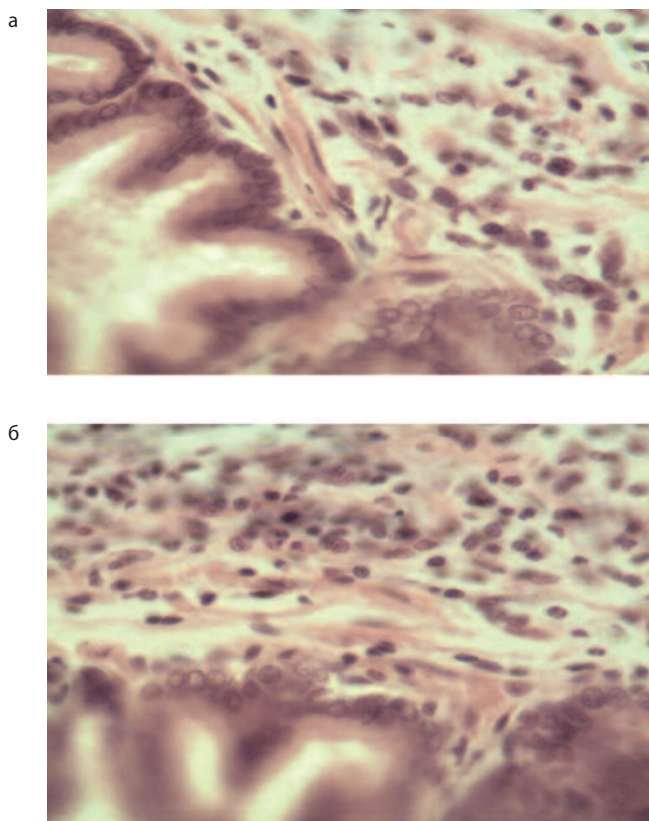


Рис. 2. Микрофото. Хроническое воспаление ПЖ. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 480$ .  
 Fig. 2. Micrograph. Chronic inflammation of the pancreas. Hematoxylin and eosin stain, 480x magnification.



группе, и в 92,1% случаев – во 2-й группе. Как правило, обнаруживали стафилококк, причем у 81,8% крыс 1-й группы и у 80% крыс 2-й группы он присутствовал в виде монокультуры. Среди идентифицированных мик-

роорганизмов в 1-й группе превалировал *Staphylococcus aureus*, а во 2-й группе – *S. urealiticus*. Наличие смешанной флоры установлено в 18,2% в 1-й группе и в 20% – во 2-й группе. Гистологические изменения, наблюдаемые у крыс 1-й группы, представлены на рис. 1. Микроскопическая картина, характерная для крыс 2-й группы, представлена на рис. 2.

Что касается крыс 3-й группы, то ни макро-, ни микроскопическое исследование ПЖ не выявило наличия признаков активного воспаления, а при бактериологическом исследовании мы не смогли выделить из нее микроорганизмы. При микроскопии ПЖ крыс 4-й группы типичным было наличие венозного полнокровия, множественных кровоизлияний и других характерных для острого воспаления изменений.

При гистологическом исследовании определяется полиморфно клеточный инфильтрат, наличие нейтрофильных лейкоцитов, полнокровие и парез микрососудов с явлениями стаза и периваскулярными кровоизлияниями, повреждение эпителия и острое нарушение секреторной активности с накоплением в ацинусах белковых масс (рис. 1, а). Отмечаются обширные кровоизлияния в просвет ацинусов (рис. 1, б), резко выраженный отек стромы органа, лимфостаз, сдавление отеком пучков гладкомышечных клеток органа (рис. 1, в).

При микроскопическом исследовании выявляется резкий фиброз и умеренный отек стромы с выраженной диффузной лимфо- и макрофагальной инфильтрацией (рис. 2, а, б). Отдельные ацинусы заполнены рыхлыми белковыми массами (рис. 2, а).

### Обсуждение

Результаты нашего экспериментального исследования подтверждают представление о том, что воспали-

ние ПЖ, как правило, начинается как асептическое. И в самом деле, ведь в подавляющем большинстве препаратов мы не смогли установить признаков роста микроорганизмов. И это понятно, поскольку при моделировании простатита мы исходили из представления о приоритетной роли гемодинамических нарушений, а не инфицирования ПЖ.

Такой результат мы рассматриваем как следствие нарушения в системе специфической и неспецифической защиты организма экспериментальных животных. Причиной этого могло стать и снижение резистентности ПЖ в 1-ю фазу воспаления (альтерация с выделением медиаторов воспаления) вследствие патологической венозной гиперемии. В результате возникли условия для инфицирования ПЖ и развития инфекционного простатита.

Значительно бóльшую частоту инфицирования ПЖ у крыс 2-й группы мы рассматриваем как следствие подавления местной резистентности ПЖ. В таком случае воспаление, начинавшееся как асептическое, становится инфекционным.

Таким образом, начавшись как асептический воспалительный процесс, по мере своего развития простатит более чем в 90% случаев становится инфекционным.

Результаты макро- и микроскопического, а также бактериологического исследования у крыс 3-й группы подтвердили свойство простатилена поддерживать функцию ПЖ на физиологическом уровне и, следовательно, сохранять ее защитные свойства секрета и препятствовать развитию острого и активации хронического простатита. Следовательно, простатилен является эффективным средством профилактики воспаления ПЖ в эксперименте. Это позволяет говорить о гомеостатической функции ПЖ и экстракта из нее. Он должен найти более широкое применение в качестве средства профилактики простатита или его активации в клинических условиях.

Насколько же соответствуют в действительности представления о бóльшей частоте неинфекционного хронического простатита в клинических условиях? Неужели и в самом деле у большинства больных хронический простатит является асептическим воспалительным процессом? [9]. Тогда как объяснить эффективность антибиотиков при их лечении?

Между тем давно известно и является неоспоримым то, что интактные и нормально функционирующие органы обладают резистентностью к бактериальному заражению. Но по мере развития болезней ПЖ ее функция естественным образом нарушается. Тогда возникают условия для активации патогенной флоры. Причем, чем дольше существует и активнее протекает болезнь, тем больше вероятность перехода неинфекционного хронического простатита в инфекционный.

Значит, результат бактериоскопического исследования не всегда является доказательством непричастности микроорганизмов к возникновению и клиническим проявлениям хронического простатита, тем более что при повторных и особенно бактериологических исследованиях удается получить подтверждения инфек-

ционного характера болезни. Использование современных средств диагностики позволяет повысить ее точность и, следовательно, частоту обнаружения микроорганизмов в эксприматах ПЖ.

Существует мнение, что на результатах антибактериального лечения больных хроническим простатитом негативно отражается более низкий у них уровень pH секрета ПЖ – ниже, чем pH плазмы [6, 7].

Возможно, что недостаточная эффективность этиотропных средств при лечении больных хроническим простатитом обусловлена трудностью создания терапевтической концентрации препарата в *locus morbi* вследствие имеющихся нарушений кровообращения в ткани ПЖ. Это предположение подтверждается результатами ее доплерографии у больных хроническим простатитом [2, 13].

Тканевые пептиды, в частности простатилен, обладают специфическим органотропным действием. Простатилен оказывает прямое действие на микроциркуляцию в органе, выступая протектором. Он влияет на ключевое звено патогенеза воспаления, значительно уменьшает степень выраженности медиаторной фазы острого воспаления и ее последствий. Кроме того, комплекс пептидов ПЖ выполняет защиту паренхиматозного компонента органа, обеспечивая адекватную дифференцировку и секреторную активность эпителиальных клеток, участвует в поддержании тканевого гомеостаза [14]. Это является важным фактором ее защиты от инфицирования и возникновения тканевой ситуации, ведущей к хронизации воспаления.

Результаты проведенного исследования показывают, что первичное острое нарушение процессов гемодинамики в ПЖ приводит к развитию воспаления, соответствующего картине острого простатита. Временной фактор в совокупности с перестройкой стромально-сосудистого и паренхиматозного компонента органа ведет к хронизации процесса. Первично асептический процесс быстро заканчивается вторичным инфицированием тканей ПЖ. Применение простатилена оказывает защитное действие на комплекс тканей и препятствует вторичному их инфицированию.

## Заключение

Хроническое воспаление ПЖ начинается как асептическое, но в дальнейшем простатит становится инфекционным. Подтвердить это могут современные средства и способы лабораторной диагностики бактериальной флоры в эксприматах ПЖ у больных хроническим простатитом.

Полученные данные экспериментальных исследований подтверждают способность простатилена препятствовать развитию воспалительного процесса в ПЖ, что позволяет рекомендовать его в клинических условиях для комплексной терапии больных хроническим простатитом, а также как средство профилактики данной болезни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература / References

1. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulianskii L.I. Khronicheskii prostatit. L.: Meditsina, 1989 (in Russian).]
2. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех, 2006. [Tkachuk V.N. Khronicheskii prostatit. Moscow: Meditsina dlia vsekh, 2006 (in Russian).]
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Проблема хронического неинфекционного простатита с позиции доказательной медицины. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; с. 223–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N. et al. Problema khronicheskogo neinfektsionnogo prostatita s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. X Rossiiskii s'ezd urologov: Materialy. Moscow, 2002; p. 223–7 (in Russian).]
4. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г. Микроорганизмы в развитии острого и хронического простатита в эксперименте. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. Краснодар, 2010; с. 103–4. [Al'-Shukri S.Kh., Borovets S.Iu., Gorbachev A.G. Mikroorganizmy v razvitiu ostrogo i khronicheskogo prostatita v eksperimente. Plenum pravleniia Rossiiskogo obshchestva urologov: Materialy. Krasnodar, 2010; p. 103–4 (in Russian).]
5. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. и др. К патогенезу и профилактике хронического простатита (Клинико-экспериментальное исследование). Урологические ведомости. 2012; 2: 15–9. [Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Iu. et al. K patogenezu i profilaktike khronicheskogo prostatita (Kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Urologicheskie ведомosti. 2012; 2: 15–9 (in Russian).]
6. Weidner W. Prostatitis – diagnostic criteria, classification of patients and recommendations for therapeutic trials. Infection 1992; 20 (30): 227–31.
7. Leigh DA. Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management. J Antimicrob Chemotherapy 1993; 32 (A): 1–9.
8. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Результаты монотерапии теразолином (корнам) больных хроническим неинфекционным простатитом. Урология. 2002; 5: 37–51. [Lopatkin N.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. et al. Rezul'taty monoterapii terazolinom (kornam) bol'nykh khronicheskim neinfektsionnym prostatitom. Urologiia. 2002; 5: 37–51 (in Russian).]
9. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology 1997; 49: 809–21.
10. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Простатит в патогенетическом лечении больных хроническим пиелонефритом и простатитом. Урология. 2003; 6: 32–6. [Al'-Shukri S.Kh., Bobkov Iu.A., Gorbachev A.G., Kuz'min I.V. Prostatitlen v patogeneticheskom lechenii bol'nykh khronicheskim pielonefritom i prostatitom. Urologiia. 2003; 6: 32–6 (in Russian).]
11. Юнда И.Ф. Простатиты. Киев, Здоров'я, 1987. [Iunda I.F. Prostatity. Kiev, Zdorov'ia, 1987 (in Russian).]
12. Камалов А.А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита. Рус. мед. журн. 2003; 11 (4): 229–33. [Kamalov A.A., Dorofeev S.D. Sovremennye vzglyady na problemu khronicheskogo prostatita. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (4): 229–33 (in Russian).]
13. Аляев Ю.Г., Налобин Н.А., Саенко В.С. Цветная доплерография в оценке результатов лечения простатита. Андрология и генитальная хирургия 2001; Приложение: 197. [Aliaev Iu.G., Nalobin N.A., Saenko V.S. Tsvetnaia dopplerografiia v otsenke rezul'tatov lecheniia prostatita. Andrologiia i genital'naiia khirurgiia 2001; Prilozhenie: 197 (in Russian).]
14. Горбачев А.Г. Пептидный препарат из предстательной железы: исследование в эксперименте и клинике. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2015. [Gorbachev A.G. Peptidnyi preparat iz predstatel'noi zhelezy: issledovanie v eksperimente i klinike. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGMU, 2015 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Горбачев Анатолий Георгиевич** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-6173-736X. Scopus Author ID: 7103379778

**Anatolii G. Gorbachev** – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-6173-736X. Scopus Author ID: 7103379778

**Боровец Сергей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: sborovets@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2162-6291. Scopus Author ID: 6506423220. Web of Science Researcher ID: R-2588-2017

**Sergei Yu. Borovets** – D. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: sborovets@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2162-6291. Scopus Author ID: 6506423220. Web of Science Researcher ID: R-2588-2017

**Рыбалов Максим Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-8951-5315. Scopus Author ID: 36061425300. Web of Science Researcher ID: AAB-3766-2020

**Maksim A. Rybalov** – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-8951-5315. Scopus Author ID: 36061425300. Web of Science Researcher ID: AAB-3766-2020

**Тюрин Алексей Германович** – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1462-0636

**Aleksei G. Tiurin** – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-1462-0636

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020

# Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

## Relevant articles published in the specialized foreign journals

### Главная тема: COVID-19

#### Прогностические факторы тяжести заболевания и смертности у пациентов с COVID-19: систематический обзор

Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955

Целью настоящего систематического обзора было определить прогностические факторы, которые могут быть использованы при принятии решений относительно лечения пациентов с COVID-19.

**Источники данных.** Был проведен поиск в базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) и Embase. Поиск охватывал период с момента создания базы данных до 28 апреля 2020 г. Ограничения по дизайну исследования, статусу публикации или языку не применялись.

**Выбор исследования и извлечение данных.** Нами были проанализированы исследования, в которые включены случаи подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 или случаи подозрения на COVID-19 и которые предполагали изучение одного или нескольких прогностических факторов смертности или тяжести заболевания. Работавшие в парах ученые независимо друг от друга проверяли исследования на соответствие критериям отбора, извлекали данные и оценивали риск системной ошибки. Мы выполнили метаанализ и оценили достоверность данных для всех прогностических факторов и исходов с использованием GRADE.

**Результаты.** Включив в анализ 207 исследований, мы обнаружили, что перечисленные ниже 49 показателей с высокой или умеренной степенью достоверности являются значимыми прогностическими факторами смертности и/или тяжести заболевания у пациентов с COVID-19: демографические факторы (возраст, мужской пол, курение), факторы анамнеза (сопут-

ствующие заболевания, нарушения мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, аритмия сердца, артериальная гипертензия, диабет, деменция, онкологические заболевания и дислипидемия), физические факторы (дыхательная недостаточность, низкое артериальное давление, гипоксемия, тахикардия, одышка, анорексия, тахипноэ, кровохарканье, боль в животе, общая слабость, лихорадка и миалгия или артралгия), лабораторные факторы (высокий уровень прокальцитонина в крови, маркеры повреждения миокарда, повышенные лейкоциты в крови, высокий уровень лактата в крови, низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень креатинина в плазме, повышенный уровень D-димера в плазме, высокий уровень лактатдегидрогеназы в крови, высокий уровень С-реактивного белка в крови, снижение количества лимфоцитов в крови, высокая активность аспаратаминотрансферазы, снижение уровня альбумина в плазме, высокий уровень интерлейкина-6 в крови, высокое содержание нейтрофилов в крови, высокий уровень натрийуретического пептида В-типа в крови, высокий уровень азота мочевины в крови, высокая активность креатинкиназы, высокий уровень билирубина в крови и высокая скорость оседания эритроцитов, радиологические факторы (консолидирующие инфильтраты и плевральный выпот) и высокий показатель по шкале SOFA (последовательная оценка органной недостаточности).

**Выводы.** Выявленные прогностические факторы могут быть использованы врачами и должностными лицами для разработки стратегии ведения пациентов с COVID-19. Исследователи могут использовать полученные нами данные для создания прогностических моделей, позволяющих облегчить процесс принятия решений и улучшить исход заболевания.

#### Роль компьютерной томографии органов грудной клетки в диагностике и лечении коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19)

Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214 (6): 1280–6. DOI: 10.2214/AJR.20.22954

Целью настоящего исследования было определить частоту поставленных по радиологическим критериям ошибочных диагнозов у пациентов с коронавирусной инфекцией 2019 г. (COVID-19) и оценить значимость компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) для диагностики и лечения COVID-19. Чтобы

ознакомить рентгенологов с возможными КТ-паттернами, перечислены КТ-симптомы COVID-19, проведено сравнение с КТ-симптомами других вирусных инфекций.

**Материалы и методы.** В исследование включили 51 пациента (23 женщины и 28 мужчин в возрасте 26–83 лет) с диагнозом COVID-19, подтвержденным с помощью теста на нуклеиновые кислоты, и двух пациентов с аденовирусной инфекцией (одна женщина и один мужчина в возрасте 58 и 66 лет). Мы проанализировали клинические данные, КТ-изображения и расшифровки КТ для всех 53 пациентов. КТ-изображения были получены в результате 99 исследований грудной клетки, как первичных, так и повторных. Мы сравнили данные первичных КТ и идентифицировали КТ-паттерны, указывающие на вирусную инфекцию.

**Результаты.** Ошибочный диагноз COVID-19 был поставлен по результатам первичных КТ двум стационарным пациентам с фоновым заболеванием и COVID-19. Вирусная пневмония была правильно диагностирована

по результатам первичных КТ у остальных 49 пациентов с COVID-19 и двух пациентов с аденовирусной инфекцией. Эти пациенты были изолированы и получили лечение. Уплотнения по типу матового стекла, консолидации с/без расширения сосудов, утолщение межлобулярных перегородок и симптом «воздушной бронхографии» являются типичными КТ-симптомами COVID-19. Симптом «обратного ореола» и легочные узелки с «ореолом» являются нетипичными КТ-симптомами. КТ-симптомы COVID-19 частично совпадают с КТ-симптомами аденовирусной инфекции и демонстрируют определенное сходство с симптомами тяжелого острого респираторного синдрома.

**Выводы.** Установлено, что КТ ОГК обеспечивает низкий процент ошибочных диагнозов COVID-19 (3,9%, 2/51) и может использоваться в качестве стандартного метода быстрой диагностики COVID-19, позволяющего оптимизировать лечение. Однако КТ не позволяет идентифицировать специфические вирусные инфекции и различить их.

## COVID-19, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания: стоит ли менять терапию?

*Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? Pharmacol Res 2020; 158: 104906. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104906*

Коронавирусная инфекция (COVID-19) за короткое время распространилась по всему миру. Новейшие данные демонстрируют высокую степень распространенности артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19, что наводит на мысль о большей восприимчивости пациентов с указанными сопутствующими заболеваниями к новой коронавирусной инфекции, а также о влиянии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз COVID-19. Данных о влиянии фонового заболевания на исход COVID-19 немного, и большая часть таких данных получена в результате исследований небольших выборок. Исследований лечения указанных заболеваний до и после развития COVID-19 крайне мало, а их результаты противо-

речивы. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, с учетом других клинических и демографических параметров, в первую очередь возраста, сами по себе не были предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19. Некоторые исследователи высказали предположение о связи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и восприимчивостью к COVID-19, а также о связи между ингибиторами РААС и неблагоприятным исходом заболевания. Польза отмены или замены ингибиторов РААС неочевидна, однако они определенно могут приводить к неконтролируемой артериальной гипертензии, ухудшению функции сердца и почек, провоцируя у пациентов с COVID-19 больше осложнений, чем собственно коронавирусная инфекция. Целью настоящего обзора было обобщить данные о распространенности артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 и об их влиянии на исход заболевания, а также об эффекте терапии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у инфицированных пациентов.

## Роль повышения аэробной выносливости в восстановлении функции иммунной и дыхательной систем у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19): обзор

*Mohamed AA, Alawna M. Role of increasing the aerobic capacity on improving the function of immune and respiratory systems in patients with coronavirus (COVID-19): A review. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (4): 489–96. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.038*

**Актуальность и цель.** COVID-19 – вызов для систем здравоохранения всех стран, однако эта инфекция является самоограничивающейся. При COVID-19 ключевую роль играет состояние иммунной и дыхательной систем. Настоящий обзор был проведен, чтобы показать краткосрочные и долгосрочные эффекты повышения аэробной выносливости и их связь с повышением защитных функций иммунной и дыхательной си-

стем, в особенности тех, которые необходимы, чтобы побороть инфекцию COVID-19 и связанные с ней заболевания.

**Методы.** В базах данных Web of Science, Scopus, EBSCO, Medline был проведен поиск клинических исследований, литературы и систематических обзоров, посвященных изучению влияния повышения аэробной выносливости на защитные функции специфических компонентов иммунной и дыхательной систем, необходимых, чтобы преодолеть инфекцию COVID-19.

**Результаты.** Было установлено, что повышение аэробной выносливости приводит к краткосрочному улучшению защитных функций иммунной и дыхательной систем, в особенности специфических функций, необходимых, чтобы справиться с инфекцией COVID-19. По-видимому, в основе этого лежат три механизма. Во-первых, усиление иммунитета может происходить бла-

годаря повышению уровня и усилению функции иммунных клеток и иммуноглобулинов, регуляции уровня С-реактивного белка, а также снижению тревожности и уменьшению депрессии. Во-вторых, аэробные нагрузки способны улучшить защитные функции дыхательной системы благодаря антибактериальному, антиоксидантному и антимикотическому действию, а также благодаря способности восстанавливать эластичность легочной ткани и ее защитную функцию. И, наконец, повышение аэробной выносливости может играть роль защитного барьера, уменьшающего риск заболевания COVID-19, способствуя снижению заболеваемости и распространения COVID-19.

**Выводы:** Выполненный обзор демонстрирует, что повышение аэробной выносливости усиливает защитные функции иммунной и дыхательной систем, которые помогают преодолеть инфекцию COVID-19.

## Кардиология

### Оценка долгосрочных эффектов радиочастотной вагальной денервации с использованием холтеровского мониторирования и анализа variability сердечного ритма

*Pachon-M JC, Pachon-M EI, Pachon CTC et al. Long-Term Evaluation of the Vagal Denervation by Cardioneuroablation using Holter and Heart Rate Variability. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020. Nov 16. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008703*

Ряд заболеваний проявляется рефлекторным или стойким повышением тонуса блуждающего нерва, которое может вызывать трудно поддающиеся коррекции симптомы даже у пациентов со здоровым сердцем. Кардионейроабляция (CNA), вагальная денервация методом радиочастотной абляции сердца, была разработана для лечения таких состояний без имплантации кардиостимулятора. Теоретически к ограничениям можно отнести реиннервацию, которая в норме продолжается в течение первого года после операции и может приводить к восстановлению патологической активности. Целью настоящего исследования было оценить степень вагальной денервации в хронической фазе после CNA. Кроме того, исследование предполагало изучение особенностей аритмии после CNA.

**Методы.** В проспективное лонгитюдное исследование, предполагавшее анализ индивидуальных характеристик пациентов, были включены 83 случая появления выраженных симптомов в отсутствие значимой кардиопатии после проведения CNA – 49 пациентов (59%) были мужчинами в возрасте  $47,3 \pm 17,0$  года, 58 пациентов (70%) страдали пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с вагальным влиянием,

а у 25 пациентов (30%) наблюдались нейрокардиогенные обмороки, функциональный класс < II по NYHA Class, в отсутствие значимых сопутствующих заболеваний. CNA была выполнена на обоих предсердиях методом пункции межпредсердной перегородки с применением орошаемого абляционного катетера и электроанатомической реконструкции. При проведении абляции применяли спектральное картирование (AF-Nests) с использованием программного обеспечения Velocity Fractionation, стандартные методы регистрации и локализации сплетений нервных волокон. Было проведено сравнение временных и частотных характеристик variability сердечного ритма (VSR) и аритмии, полученных в результате 24-часового холтеровского мониторирования, проведенного через 1 и 2 года после CNA. Амбулаторное наблюдение и холтеровское мониторирование продемонстрировали отсутствие симптомов у 80% пациентов через 40 мес.

**Результаты.** Временные и частотные характеристики VSR продемонстрировали значительное снижение всех вегетативных показателей, что свидетельствовало о снижении парасимпатической и симпатической активности через 2 года после CNA ( $p < 0,001$ ). Характеристики VSR, полученные через 1 и 2 года после CNA, не различались ( $p > 0,05$ ), что может говорить о прекращении процесса реиннервации. После кардиоабляции также наблюдалось значимое уменьшение брадикардий и тахаритмий ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Через 2 года после CNA наблюдались значимые вагальная и симпатическая денервация, а также значимое уменьшение брадикардий и тахаритмий во всей группе. Осложнений не было.

## Гастроэнтерология

### Европейские клинические рекомендации по микроскопическому колиту: заявления и рекомендации Европейской гастроэнтерологической ассоциации (UEG) и Европейской группы по изучению микроскопического колита (EMCG)

Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Ya et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United European Gastroenterology J* 2020. Aug 20. DOI: 10.1177/2050640620951905

Микроскопический колит – это воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся полным или практически полным отсутствием микроскопических признаков поражения толстой кишки и хронической диареей без примесей крови при наличии определенных гистологических изменений. На основании гистологических критериев выделяют три подтипа заболевания – коллагенозный колит, лимфоцитарный колит и неполный микроскопический колит. Неоднозначность имеющихся данных и новые методы лечения микроскопического колита обуславливают потребность в новых научно обоснованных клинических рекомендациях, которые позволят улучшить качество медицинской помощи пациентам с этим заболеванием.

**Методы.** Клинические рекомендации были разработаны членами Европейской группы по изучению микроскопического колита и Европейской гастроэнтерологической ассоциации в соответствии с «Опросником по экспертизе и аттестации руководств II». После подготовки систематического обзора достоверность данных оценили с помощью «Системы градации и оценки качества рекомендаций». Заявления и рекомендации были разработаны рабочими группами, в состав которых входили гастроэнтерологи, патоморфологи и другие специалисты. Экспертная оценка была сформирована с использованием дельфийского метода.

**Результаты.** Настоящие клинические рекомендации содержат информацию об эпидемиологии и факторах риска микроскопического колита, а также научно обоснованные заявления и рекомендации по диагностике и лечению заболевания, в том числе с использованием пероральных лекарственных форм будесонида, препаратов, связывающих желчные кислоты, иммуномодуляторов и биопрепаратов. Рекомендации по клиническому ведению пациентов с микроскопическим колитом разработаны на основании изучения имеющихся данных, мнений экспертов и передового клинического опыта.

**Выводы.** Настоящие рекомендации позволят врачам во всем мире улучшить алгоритм ведения пациентов с микроскопическим колитом.

## Эндокринология

### Связь между уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке и диабетической периферической нейропатией при диабете 2-го типа. Систематический обзор и метаанализ

Zhang B, Zhao W, Tu J et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (48): e18118. DOI: 10.1097/MD.00000000000018118

Витамин D – это жирорастворимый витамин, от уровня которого зависит здоровье организма и который является незаменимым для человека. Ряд исследований показал, что сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сопровождающийся диабетической периферической нейропатией (ДПН), может быть связан с дефицитом витамина D, однако эти данные остаются спорными. Целью настоящего исследования было оценить корреляцию между уровнем 25-гидроксивитамина D (25[ОН]D) в сыворотке и ДПН у пациентов с СД 2 посредством метаанализа и определить значения, на которые врачи смогут ориентироваться.

**Методы.** В базах данных PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, VIP databases и

Wanfang Data Knowledge Service были отобраны актуальные исследования, проведенные с 2000 по декабрь 2017 г. Всего было отобрано 75 опубликованных с 2000 по декабрь 2017 г. статей, посвященных изучению уровня 25(ОН)D в сыворотке и ДПН. На основании заданных критериев включения и исключения была проведена оценка качества исследований с использованием контрольной шкалы Ньюкасла–Оттавы; метаанализ был проведен с использованием программного обеспечения RevMan 5.3.

**Результаты.** В итоге в метаанализ включили 13 исследований, в которых приняли участие 2814 пациентов с СД 2. Результаты метаанализа, тест на гетерогенность показали, что  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 92\%$ , расчет по модели случайных эффектов показал, что концентрация 25(ОН)D в сыворотке пациентов с СД 2 и ДПН была ниже, чем у пациентов без ДПН (средневзвешенное значение =  $-0,74$ , 95% доверительный интервал: от  $-1,03$  до  $-0,46$ ).

**Выводы.** Витамин D связан с ДПН при диабете 2-го типа, а дефицит витамина D может привести к повышенному риску развития ДПН у пациентов с СД 2. Однако необходимы дальнейшие исследования.

## Неврология

### У вас мальчик: как пол влияет на ось «микробиом–кишечник–мозг» на протяжении жизни

Jaggar M, Rea K, Spichak S et al. You've got male: Sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol* 2019; 56: 100815. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100815

Пол является ключевым фактором развития многих психических расстройств, в том числе аутизма, шизофрении, депрессии, тревожных расстройств, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, нервной анорексии и других. Вероятно, причина состоит в разном уровне стероидных половых гормонов и генетических различиях. Новейшие данные также говорят в пользу того,

что пол может влиять на разнообразие населяющих наш кишечник бактерий, и что кишечные бактерии, в свою очередь, могут прямо или косвенно влиять на выработку стероидных половых гормонов и активацию «центральных» генов. Все больше внимания уделяют роли кишечной микробиоты в поддержании психического здоровья и патогенезе заболеваний. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы, позволяющие кишечной микробиоте положительно влиять на здоровье через ось «кишечник–мозг». Также рассмотрены связь между указанными механизмами и полом, их роль в регуляции выработки стероидных половых гормонов, а также связанные с психическим здоровьем специфические половые различия.

## Психическое здоровье/наркология

### Сравнительный анализ субъективного чувства опьянения и разового неумеренного потребления алкоголя у европейцев

Kilian C, Manthey J, Moskalewicz J et al. Comparing subjective intoxication with risky single-occasion drinking in a European sample. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241433. DOI: 10.1371/journal.pone.0241433

В литературе по эпидемиологии злоупотребление алкоголем преимущественно трактуют как характер потребления алкоголя, приводящий к алкогольным заболеваниям, а в качестве критерия злоупотребления используют разовое неумеренное потребление алкоголя (RSOD), т.е. употребление большой дозы. В то же время субъективное чувство опьянения (SI) является альтернативным критерием, который позволяет получить дополнительную информацию, в том числе о субъективном восприятии пьющего человека и влиянии культурных норм на потребление алкоголя. Однако сравнительный анализ по обоим критериям проведен не был. Настоящая статья содержит результаты сравнительного анализа данных, взятых из «Стандартизированного европейского исследования потребления алкоголя» (Standardized European Alcohol Survey), проведенного в 2015 г. Были проанализированы данные 12 512 женщин и 12 516 мужчин из 17 европейских стран и одного региона. Мы рассчитали частоту случаев субъективного чувства опьянения и разового неумеренного

потребления алкоголя на основании данных опроса и провели сравнительный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и регрессионных моделей. Мы проанализировали роль дозы алкоголя, после которой пьющий человек начинает ощущать изменения в состоянии, дополнительные демографические и социально-демографические характеристики, а также характер потребления алкоголя. В большинстве стран частота случаев субъективного чувства опьянения была меньше или равна частоте случаев разового неумеренного потребления алкоголя. Указанные показатели демонстрировали высокую корреляцию. Почти 8% дисперсии различий между частотами случаев субъективного чувства опьянения и разового неумеренного потребления алкоголя на индивидуальном уровне объяснили индивидуальной дозой алкоголя, необходимой, чтобы почувствовать изменение состояния. Применительно к скорректированной индивидуальной дозе алкоголя социально-демографическими характеристиками и характером потребления алкоголя удалось объяснить менее 20% случаев. Наши результаты показали, что субъективное чувство опьянения не является предпочтительным показателем злоупотребления алкоголем по сравнению с более традиционным показателем, разовым неумеренным потреблением алкоголя.

## Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальными статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право опубликовать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

### Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

### Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

### Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

### Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме неперебиваемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование неперебиваемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии)

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.