



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 2 (2023)

NEVZOROVA, V.A.

For an interview with Director
of the Institute of Therapy
and Instrumental Diagnostics
of the Pacific State Medical
University of the Ministry of
Health of Russia, Chief External
Specialist in Therapy in and for
the Far East Federal District
see pages 4–6

Невзорова Вера Афанасьевна

Интервью с директором
Института терапии
и инструментальной
диагностики Тихоокеанского
государственного медицинского
университета, главным
внештатным специалистом
по терапии ДВФО
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 2 (2023)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2021 — 0,669

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 22, № 2 (2023)

Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Абдулганиева Д.И., д. м. н., профессор

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор

Боровкова Н.Ю., д. м. н., доцент

Визель А.А., д. м. н., профессор

Кюрегян К.К., д. б. н., профессор РАН

Минушкина Л.О., д. м. н.

Плотникова Е.Ю., д. м. н.

Синопальников А.И., д. м. н., профессор

Турова Е.А., д. м. н., профессор

Хлынова О.В., член-корреспондент РАН, д. м. н.,

профессор

Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антиади Е.Г., eg.antiaadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasnovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,

пом. XXII, ком. 1, оф. 62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Общество с ограниченной
ответственностью «Центр содействия
образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и культуры культурного наследия
(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 28.04.2023

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,
ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 21 000 адв.

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 2 (2023)

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Невзорова В.А.: «Клиническое мышление — ключик, который может открыть ларец
со сложными замками»

КАРДИОЛОГИЯ

- 7–14 Ограничения индекса PESI в определении оптимальной лечебной тактики
при тромбоэмболии легочной артерии: данные российского регистра СИРЕНА
Шмидт Е.А., Бернс С.А., Жидкова И.И., Нагирняк О.А., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л.,
Дупляков Д.В., Эрлих А.Д.
- 15–20 Изменения электрической оси сердца и нарушения липидного обмена
как возможные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов,
перенесших COVID-19
Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Иванов В.В., Черкашин Д.В., Шуленин К.С., Макиев Р.Г.
- 21–25 Оптимизация реабилитации больных коронарной болезнью сердца
при укороченных сроках санаторного лечения
Каспаров Э.В., Клеменков С.В., Горбунова С.С.
- 26–31 Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии.
Клинические примеры
Гвоздева Ю.Р., Кантимирова Е.А., Дмитренко Д.В.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 32–38 Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С
в зависимости от выраженности фиброза печени
Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г.
- 39–44 Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового
исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами
Тиханкова А.В., Борсуков А.В.
- 45–50 Генетический полиморфизм воспалительных цитокинов в крови пациентов
с инвазией *Opisthorchis felineus*
Цуканов В.В., Смольникова М.В., Васютин А.В., Горчилова Е.Г., Каспаров Э.В., Ольховская М.Ю.,
Прокопьева Н.О., Тонких Ю.Л.
- 51–56 Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии
у пациентов с язвенным колитом
Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 57–61 Маневры подбора терапии пациентов с нетуберкулезными
микобактериозами легких
Владимирова Е.Б., Шмелёв Е.И., Макарьянц Н.Н., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Смирнова Т.Г.
- 62–69 Оптимизация ингаляционной терапии с учетом пикового инспираторного
потока у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких
в реальной клинической практике
Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Макиев Р.Г., Парцерняк С.А., Эрднеев Б.А.
- 70–75 Респираторная реабилитация пациентов с COVID-19: текущее
состояние проблемы
Петров К.В., Можейко Е.Ю., Петров А.В., Демко И.В.

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of
peer-reviewed scientific journals, in which
researchers must publish the key scientific results of
their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation
Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science
Citation Index
2-year impact factor (2021): 0.669

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 22, No. 2 (2023)

Karpov, Yu.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Abdulganieva, D.I., Professor, Doctor of Medical Sciences
Avdeev, S.N., Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences
Borovkova, N.Yu., Associate Professor, Doctor of Medical
Sciences

Vizel, A.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Kyuregyan, K.K., Professor of the Russian Academy of
Sciences, Doctor of Biological Sciences

Minushkina, L.O., Doctor of Medical Sciences

Plotnikova, E.Yu., Doctor of Medical Sciences

Synopalnikov, A.I., Professor, Doctor of Medical Sciences

Turova, E.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Khlynova, O.V., Professor, Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the Russian Academy of
Sciences

Tsukanov, V.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antonadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

Vasinovich, M.A., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are re-
printed, or any journal materials are quoted elsewhere,
a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,
Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of
Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and
re-registered by the Federal Oversight Service for
Mass Media, Communications, and Protection of Cultural
Heritage (PI FS77-84069 issued
October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible
for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal
do not necessarily reflect the opinions
of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information
about themselves and factual accuracy of their
quotations and references

Full texts of our articles are available
at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital
object identifier (DOI) is assigned to every article
in the Journal

Subscription codes in the United Catalogue

"The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 28.04.2023

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

Doctor.Ru

INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 2 (2023)

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor V.A. Nevzorova:** "Clinical thinking is a key to a chest with tricky locks"

CARDIOLOGY

- 7–14 **Limitations of the PESI Index in Determining the Optimal Treatment Tactics for Pulmonary Embolism: Data from the Russian SIRENA Registry**
E.A. Schmidt, S.A. Berns, I.I. Zhidkova, O.A. Nagirnyak, A.G. Neeshpapa, O.L. Barbarash,
D.V. Duplyakov, A.D. Erlikh
- 15–20 **Changes of the Electrical Axis of the Heart and Dyslipidemia as Possible Markers of Cardiovascular Damage in Patients after COVID-19**
N.T. Mirzoev, G.G. Kutelev, V.V. Ivanov, D.V. Cherkashin, K.S. Shulenin, R.G. Makiev
- 21–25 **Optimization of Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease in Shortened Sanatorium Treatment Time**
E.V. Kasparov, S.V. Klemenkov, S.S. Gorbunova
- 26–31 **Problems with the Diagnostics of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. Case Studies**
Yu.R. Gvozdeva, E.A. Kantimirova, D.V. Dmitrenko

GASTROENTEROLOGY

- 32–38 **Clinical Manifestations in Patients with Genotypes 1 and 3 of Viral Hepatitis C, Depending on the Severity of Liver Fibrosis**
M.A. Cherepnin, V.V. Tsukanov, A.A. Savchenko, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.G. Borisov
- 39–44 **Diagnostic Efficacy of Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Chronic Viral Hepatitis**
A.V. Tikhankova, A.V. Borsukov
- 45–50 **Genetic Polymorphism of Inflammatory Cytokines in Patients with *Opisthorchis felineus* Invasion**
V.V. Tsukanov, M.V. Smolnikova, A.V. Vasyutin, E.G. Gorchilova, E.V. Kasparov, M.Yu. Olkhovskaya,
N.O. Prokopyeva, Yu.L. Tonkikh
- 51–56 **Comparative Assessment of the Quality of Life and the Level of Anxiety and Depression in Patients with Ulcerative Colitis**
E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova

PULMONOLOGY

- 57–61 **Specificity of Therapy Selection for Patients with Nontuberculous Lung Mycobacteriosis**
E.B. Vladimirova, E.I. Shmelev, N.N. Makaryants, A.S. Zaitseva, S.A. Kasimtseva, T.G. Smirnova
- 62–69 **Optimization of Inhalation Therapy Considering Peak Inspiratory Flow in Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real Clinical Practice**
N.V. Sharova, D.V. Cherkashin, A.D. Sobolev, R.G. Makiev, S.A. Parcernjak, B.A. Jerdneev
- 70–75 **Respiratory Rehabilitation of COVID-19 Patients: Current State of the Problem**
K.V. Petrov, E.Yu. Mozheyko, A.V. Petrov, I.V. Demko

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревакина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevoy Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferttheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Клиническое мышление — ключик, который может открыть ларец со сложными замками»



Невзорова Вера Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа.

Автор более 500 научных публикаций в российских и зарубежных журналах, в том числе 7 монографий, 21 патента РФ на изобретения, 14 методических и учебных пособий. Под ее руководством защищены 3 докторские и 28 кандидатских диссертаций.

Член Комитета по биоэтике ЮНЕСКО при Министерстве иностранных дел Российской Федерации, Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК Министерства образования РФ, правления Российского респираторного общества, профильных комиссий Минздрава России по терапии, пульмонологии и кардиологии.

Награждена Почетной грамотой Минздрава России, благодарственным письмом Федерального собрания РФ, благодарностью президента РФ.

“Clinical thinking is a key to a chest with tricky locks”

An interview with Professor Vera Afanasyevna Nevzorova, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief External Specialist in Therapy in and for the Far East Federal District.

Vera Afanasyevna told us how the focus of her scientific interest was changing; the deeper her knowledge of pulmonology was, the clearer was the understanding that bronchopulmonary diseases affect the cardiovascular system as well. Professor focuses her attention at chronic obstructive pulmonary disease as a system pathology. The close connection of this disease with diabetes mellitus, vascular catastrophes (strokes, infarctions) and cancer is beyond doubt. Also, during the interview, we discussed the adverse effect of regular cigarettes and vapes on the cerebral blood flow.

Professor Nevzorova told us about features that distinguish a good clinician and reviewed various studies conducted by her Institute in the area of comorbidities, genetic traits of the heterogenous population of the Far East, and possibilities of predictive medicine.

— **Уважаемая Вера Афанасьевна, что повлияло на Ваш выбор профессии? Кто были Ваши учителя? Как менялся круг Ваших научных интересов?**

— Мне всегда очень нравились естественные науки: и химия, и физика. Биологию и генетику на том уровне, на котором мы ее изучали, я вообще щел-

кала, как семечки. Поступление в медицинский вуз стало для меня логичным выбором. К тому же у меня есть определенная склонность к точным наукам, что важно для понимания любой закономерности и течения болезни в том числе.

С учителями мне очень повезло. Они заложили, наверное, самое основное,

что ведет нас в профессии, — желание учиться, никогда не стоять на месте. Это была большая честь — перенимать опыт таких профессионалов, как Павел Александрович Мотавкин, в гистологии и выдающихся клиницистов Владимира Владимировича Шапкина и Галины Ивановны Сухановой

в хирургии и искусстве диагностики и лечения различных заболеваний.

Но выбор научной специальности определил выдающийся профессор-пульмонолог Глеб Борисович Федосеев. Он приехал во Владивосток из Ленинграда по просьбе Натальи Александровны Коростелевой, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней, на которой я работала. Она пригласила Глеба Борисовича для того, чтобы сформировать новое научное направление, что он и сделал, выбрав для этого несколько человек с кафедры. Именно он открыл для меня пульмонологию. Еще, конечно, для меня очень значимо, что среди моих учителей — Александр Григорьевич Чучалин, академик РАН.

Чем дальше я углублялась в область пульмонологии, тем больше понимала, что при бронхолегочных заболеваниях страдает и сердечно-сосудистая система. Я очень горжусь тем, что вхожу в два профессиональных сообщества — Российское респираторное общество и Российское кардиологическое общество, которые мне помогли взглянуть с разных сторон на проблемы пульмонологии.

— По каким признакам, на Ваш взгляд, можно определить хорошего врача-клинициста? Какими качествами он должен обладать?

— Одним из основных качеств я бы назвала умение разговаривать с пациентами. И даже когда ты только видишь пациента, подсознательно уже начинаешь понимать, какие у него могут быть проблемы. Имеют значение его походка, его вид, глаза, кожа, волосы, даже запах. Как мне говорил Павел Ильич Федотов, выдающийся ученый, профессор, возглавлявший в свое время кафедру пропедевтики, «пациента нужно обнюхивать. Болезнь имеет запахи. Она имеет свои черты». Я не понимаю, как можно консультировать только по анализам. Клиническое мышление — ключик, который может открыть ларец со сложными замками.

— А сейчас больше врачей, которые смотрят на пациента, или больше тех, кто опирается только на анализы?

— По-разному. Но очень хочется, чтобы учитывалось все. Сейчас есть течения, которые стали альтернативой традиционной медицине: нутрициология, антивозрастная медицина (anti-age) и т. п. И сколько ошибок мы видим, сколько упущенных возможностей! При попытках улучшить общее состояние здоровья пациента легко не заме-

тить самое главное, за деревьями не увидев леса.

Хороший врач-клиницист сочетает в себе высокий профессионализм в том направлении, в котором он является экспертом, и бережное отношение к традициям научной школы. Я с удовольствием советуюсь со своими молодыми коллегами, например с гематологами, глубоко погруженными в схемы лекарственной терапии, в знание нюансов генетического анализа. Мы вместе рассуждаем на эти темы, потому что это уже их поле деятельности.

— Вы возглавляете Институт терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета. Расскажите, пожалуйста, о самых интересных научных исследованиях, которые там ведутся.

— Когда-то возникла идея объединить все кафедры терапевтического профиля, включая фтизиатрию и эндокринологию, занимающиеся методами функциональной и имидж-диагностики, такими как ультразвук, рентген, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Это и было реализовано в нашем институте, который я возглавляю уже 10 лет. Кроме того, у нас учатся врачи в ординатуре и получают дополнительное образование в виде профессиональной переподготовки, повышения квалификации.

Население в Приморском крае неоднородно, благодаря чему можно четко проследить эпигенетический отклик на факторы окружающей среды, меняющийся климат, образ жизни. Особенно хорошо это видно на примере корейской этнической группы и славян, которые в разное время осваивали юг Дальнего Востока. Эти вопросы в области наших научных интересов.

В нашем институте проводятся генетические исследования. В университете хорошо оснащенная центральная научно-исследовательская лаборатория, и мы уже несколько лет занимаемся государственным заданием в этой области.

Созданная в Институте терапии инструментальной диагностики научная школа занимается вопросами коморбидной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Мой ученик, доктор медицинских наук Евгений Альбертович Гиляфанов сейчас исследует сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и патологии верхних дыхательных путей.

Мы очень надеемся, что это направление будет развиваться и дальше, потому что патология носоглотки крайне актуальна. То, как мы дышим, как ощущаем запахи, наш голос — все это взаимосвязано с нижними дыхательными путями.

Наш институт вошел в крупное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), в котором участвует население 12 регионов РФ в возрасте от 25 до 64 лет. Мы уже 10 лет проводим это наблюдение, по результатам было опубликовано множество интересных научных статей, но работа еще продолжается. В это исследование по нашему региону мы включили дополнительно интегральный показатель оценки состояния здоровья, который привлекает сейчас очень много внимания, — состояние функции внешнего дыхания и в частности объем форсированного выдоха.

В поле зрения ученых нашего института — также вопросы ранней диагностики, предсказательной медицины, которая касается возможностей искусственного интеллекта. В этой области мы плотно сотрудничаем с нашими математиками из ДВО РАН.

У нас есть шкалы оценки риска, а методы искусственного интеллекта позволяют глубже оценить показатели, которые мы используем. Очень интересно бывает, когда нейросеть вдруг выдает что-то новое, на что нужно обратить внимание.

С помощью этого метода мы, например, узнали, что большее значение для прогноза развития атеросклероза у молодых — а для этой когорты отсутствуют общепризнанные шкалы риска — имеет уровень диастолического артериального давления, а не систолического. Получив такие результаты, мы можем создать более чувствительные шкалы на основе простых показателей, которые помогут докторам прогнозировать риск развития заболевания и характер его течения.

— Вы являетесь разработчиком нового научного направления, связанного с изучением механизмов формирования системной сосудистой дисфункции при коморбидной патологии. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

— При ХОБЛ усиливается риск развития сахарного диабета, сосудистых катастроф (инсультов, инфарктов) и онкологических заболеваний — это системная патология. Она дает такой сбой и ускоряет такие процессы, которые,

к сожалению, при запустившемся каскаде событий уже очень сложно остановить. Нужно воздействовать гораздо раньше. Например, когда мы исследуем скоростные показатели функции внешнего дыхания, следует обратить внимание на их тесную связь с состоянием функции почек. Кардиоренальная ось очень важна, но существуют и более глобальные взаимоотношения, потому что падение объема форсированного выдоха может различными путями влиять на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У моей ученицы, доктора медицинских наук Натальи Владимировны Захарчук вышла работа, посвященная изучению состояния крупных сосудов, аорты, экстра- и интракраниальных артерий, скоростных показателей мозгового кровотока у больных ХОБЛ с различными показателями внешнего дыхания и частотой обострений болезни.

Еще одно важное направление, про которое я не могу не сказать. Известно, что ХОБЛ напрямую связана с курением, и это также общий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мы сделали модель и глубоко изучили поражение различных органов при курении сигарет. Поражение легких наступает не сразу, должно пройти какое-то время, а вот повышение артериального давления и сосудистые катастрофы обнаруживаются гораздо раньше.

Сейчас все активнее начинают использовать различные новые устройства для доставки никотина — электронные сигареты, вейпы, кальяны и т. п. Мы начали проводить исследование мозгового кровотока у пациентов сразу после выкуривания не только обычных, но и электронных сигарет, вейпов. Многие больные выходили после исследования с твердым намерением бросить курить, потому что их впечатлило, что творилось в системе мозгового кровотока. Исследование обязательно должно быть продолжено, поскольку это очень важно в социальном плане, нужно говорить об этом как можно больше.

Курение новых электронных устройств не имеет такого раздражающего фактора, поэтому все вредные вещества проникают глубоко и поражают мелкие воздухоносные пути. Уже есть болезни, которые описаны как связанные с употреблением электронных сигарет, например, так называемый синдром EVALI. Была даже вспышка летальных исходов в США, связанная с применением вейпов определенного состава. Одна из моих учениц планирует продолжить

работу и выяснить, как поражают различные системы организма обычные сигареты и продукты сгорания никотина в других формах доставки.

— У больных ХОБЛ чаще всего обнаруживают целый ряд сопутствующих заболеваний. С чем это связано и как лечить таких коморбидных пациентов?

— Мы работаем по клиническим рекомендациям, и это правильно. У нас практически по всем нозологиям они есть. Доктору нужно знать, что делать в первую очередь, что во вторую, что в третью, когда он должен проконсультироваться со специалистами. Клинические рекомендации по лечению различных заболеваний постоянно обновляются. Но по сочетанной патологии такой работы нет, хотя имеются отдельные прецеденты. Под руководством академика РАН Ирины Евгеньевны Чазовой опубликован уже второй вариант рекомендаций по ХОБЛ и артериальной гипертензии. В проекте — создание рекомендаций по ХОБЛ и хронической сердечной недостаточности; круг специалистов уже обозначен. Подобные рекомендации всегда сложнее создавать и реализовывать, потому что необходимо взвешенно оценить, какое вмешательство принесет пользу, а какое может ухудшить течение каждого из коморбидных состояний.

— Какие заболевания преобладают в Дальневосточном округе?

— Как и в целом по стране, в нашем регионе преобладают простудные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты. А в структуре причин смертности на первом месте стоят болезни системы кровообращения, на втором — онкология, на третьем — внешние причины, и далее уже идут хронические болезни органов дыхания и органов пищеварения.

Как и по всей стране, у нас есть проблемы с выявлением заболеваний на ранних стадиях, несмотря на то что государство финансирует проведение первичных профилактических осмотров и диспансеризации. Важно, чтобы не менее 60% населения было охвачено профилактическими медицинскими осмотрами.

В нашем регионе много социально ориентированных проектов, но нужно, чтобы население правильно ими пользовалось. На 2 года продлено льготное обеспечение лекарствами больных после чрескожной коронарной реваскуляризации, аорто-коронарного шун-

тирования, после инсульта, инфаркта, радиочастотной абляции.

— В свое время Вы занимались разработкой липосомальных форм лекарств. Ведутся ли сейчас работы в этом направлении?

— Это очень интересное направление, но оно фармакологическое, и у меня не хватает возможности его реализовать. Кроме того, любая новая форма препарата требует особой регистрации. Поэтому нужно рассчитывать, принесет ли препарат в липосомальной форме пользу, насколько это удорожает либо не удорожает производство и что мы получим в итоге. В косметологии много таких форм, которые позволяют особым образом проникать веществам, преодолевать защитные барьеры. Кроме косметических, существуют противогрибковые и точно воздействующие препараты при онкопатологии. Грибковые заболевания, особенно после COVID-19, стали очень актуальной проблемой. Мы столкнулись с просто фантастическими грибковыми поражениями, даже не могли предположить, что такое возможно.

У нас сейчас активно начинают применять нанотехнологии в области создания препаратов. При разработке новых форм нужна очень хорошая технологическая поддержка, и, конечно, большое значение имеют профессионализм и энтузиазм исследователей.

— Какие персонифицированные программы профилактики и коррекции кардиоваскулярного риска лучше всего себя зарекомендовали?

— Прежде всего хочу обратить внимание на разработку программ для электронных устройств — девайсов. Они очень простые и удобные, их можно широко использовать. Но к их разработке нужно подходить персонифицировано, применяя те самые методы искусственного интеллекта, примеры которых я приводила. Мы подали несколько заявок на такие индивидуальные программы поддержки.

Очень существенные проблемы возникают при внедрении новых программ. Должны быть предприняты организационные меры, которые позволили бы лечебному учреждению купить технологию и ее внедрять, обучать персонал. Этап внедрения — всегда самый сложный, однако такие программы очень нужны. Другого выхода нет.

Специально для *Doctor.Ru*
Васинович М.А.

Ограничения индекса PESI в определении оптимальной лечебной тактики при тромбоэмболии легочной артерии: данные российского регистра СИРЕНА

Е.А. Шмидт¹✉, С.А. Бернс^{1, 2}, И.И. Жидкова¹, О.А. Нагирняк¹, А.Г. Неешпапа¹, О.Л. Барбараш¹, Д.В. Дупляков³, А.Д. Эрлих⁴

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Самара

⁴ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить подходы к ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на госпитальном этапе с разной степенью риска смертельного исхода в клинической практике российских стационаров.

Дизайн: регистровое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включен 571 пациент (база данных регистра СИРЕНА), у всех больных рассчитан риск смерти по шкале Pulmonary Embolism Severity Index (PESI). Сравнительный анализ проводился в трех группах пациентов: с низким (PESI I + II класс), промежуточным (PESI III класс) и высоким риском (PESI IV + V класс).

Результаты. Среди больных с низким и высоким риском по PESI, получавших тромболитическую терапию (ТЛТ), умерло меньше людей, чем среди не получавших: 2 против 5,9% соответственно и 13 против 30% ($p = 0,01$) соответственно. В группе пациентов промежуточного риска, прошедших тромболизис, все остались живы, а среди не прошедших умерли 25,8% ($p = 0,033$). У больных с низким риском по PESI наиболее часто причиной проведения тромболизиса являлись массивный тромбоз главных ветвей и ствола легочной артерии (ЛА) (3,9%), первый диагноз острого коронарного синдрома с элевацией ST (0,8%) и сохраняющиеся признаки дыхательной недостаточности на фоне антикоагулянтной терапии (5,5%). При промежуточном риске по PESI наиболее частыми поводами для проведения тромболизиса послужили наличие дыхательной недостаточности с низким артериальным давлением (6,2%) и массивный тромбоз ветвей ЛА (2,7%).

Заключение. У пациентов промежуточного и высокого риска по индексу PESI доказана значимая эффективность системной ТЛТ в отношении снижения риска госпитальной смертности. Пациентам низкого и промежуточного риска по PESI необходимо проведение более тщательного анализа наличия сопутствующей патологии и факторов риска, дополнительных инструментальных и лабораторных показателей, отягчающих факторов (центрального массивного тромбоза ЛА в сочетании с клиникой дыхательной недостаточности) с последующим рассмотрением вопроса о возможности и целесообразности ТЛТ.

Ключевые слова: Pulmonary Embolism Severity Index, тромбоэмболия легочной артерии, регистр СИРЕНА, тромболизис.

Для цитирования: Шмидт Е.А., Бернс С.А., Жидкова И.И., Нагирняк О.А., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Эрлих А.Д. Ограничения индекса PESI в определении оптимальной лечебной тактики при тромбоэмболии легочной артерии: данные российского регистра СИРЕНА. Доктор.Ру. 2023;22(2):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-7-14

Limitations of the PESI Index in Determining the Optimal Treatment Tactics for Pulmonary Embolism: Data from the Russian SIRENA Registry

Е.А. Shmidt¹✉, S.A. Berns^{1, 2}, I.I. Zhidkova¹, O.A. Nagirnyak¹, A.G. Neeshpapa¹, O.L. Barbarash¹, D.V. Duplyakov³, A.D. Erlich⁴

¹ Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10 Petroverigsky lane, build. 3, Moscow, Russian Federation 101990

³ Samara State Medical University; 89 Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: To study approaches to the management of patients with pulmonary embolism at the hospital stage with varying degrees of risk of death in the clinical practice of Russian hospitals.

Design: Registry, multicentre, prospective observational study.

✉ Шмидт Евгения Александровна / Shmidt, E.A. — E-mail: e.a.shmidt@mail.ru



Оригинальная
статья



Original
Paper

Materials and methods. The study included 571 patients (SIRENA registry database), in all patients the risk of death was calculated according to the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI). A comparative analysis was carried out in three groups of patients: with low (PESI I + II class), intermediate (PESI III class) and high risk (PESI IV + V class).

Results. Among patients with low and high risk for PESI who received thrombolytic therapy (TLT), fewer people died than among those who did not: 2 vs. 5.9%, respectively, and 13 vs. 30% ($p = 0.01$), respectively. In the group of intermediate-risk patients with TLT, all remained alive, and among patients without TLT, 25.8% died ($p = 0.033$). In patients at low risk for PESI, the most common cause of thrombolysis was massive thrombosis of the main branches and trunk of the pulmonary artery (PA) (3.9%), the first diagnosis of acute coronary syndrome with ST elevation (0.8%), and persistent signs of respiratory failure against the background of anticoagulant therapy (5.5%). At intermediate risk according to PESI, the most common reasons for thrombolysis were the presence of respiratory failure with low blood pressure (6.2%) and massive thrombosis of the pulmonary arteries (2.7%).

Conclusion. In patients with intermediate and high risk according to the PESI index, a significant efficacy of systemic TLT in reducing the risk of in-hospital mortality has been proven. Patients with low and intermediate risk according to PESI need to conduct a more thorough analysis of the presence of comorbidities and risk factors, additional instrumental and laboratory parameters, aggravating factors (central massive pulmonary thrombosis in combination with a respiratory failure clinic), followed by consideration of the possibility and feasibility of TLT.

Keywords: Pulmonary Embolism Severity Index, pulmonary embolism, SIRENA registry, thrombolysis.

For citation: Shmidt E.A., Berns S.A., Zhidkova I.I., Nagirnyak O.A., Neeshpapa A.G., Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Erlikh A.D. Limitations of the PESI index in determining the optimal treatment tactics for pulmonary embolism: data from the Russian SIRENA registry. Doctor.Ru. 2023;22(2): 7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается на протяжении многих десятилетий одним из самых тяжелых и внезапных сосудистых заболеваний с малопредсказуемым прогнозом [1]. В последнее десятилетие значительно изменились подходы к ведению пациентов с ТЭЛА [2]. С 2019 года медицинские эксперты Европы ввели в клиническую практику новые рекомендации для врачей по ведению больных с ТЭЛА, основанные на принципах доказательной медицины и оценке степени риска неблагоприятного исхода в госпитальном периоде¹.

Особую ценность для изучения закономерностей течения заболевания имеют регистровые исследования. В 2015 году были опубликованы результаты регистра PREFER венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в европейской популяции [3], с 2001 по 2017 год происходил набор в регистр RIETE, в который включены 91 056 пациентов с ВТЭ [4]. В конце 2020 года закончился набор больных с ВТЭ в глобальный регистр GARFIELD, в который планировалось включить более 8000 человек из 28 стран мира.

Однако не всегда данные, полученные у пациентов зарубежных регистров, возможно экстраполировать на российскую популяцию. В связи с этим назрел вопрос о создании российского регистра пациентов с ТЭЛА, который был инициирован в 2016 году. В регистр СИРЕНА, объединивший усилия 21 стационара по набору пациентов с доказанными случаями ТЭЛА, вошли 660 человек. Наибольший интерес как научного сообщества, так и практикующих врачей вызывают анализ данных, связанных с неблагоприятным течением госпитального периода, качество оценки риска смертельного исхода и тактики ведения пациентов на территории Российской Федерации.

Цель нашего исследования: изучить подходы к ведению пациентов с ТЭЛА на госпитальном этапе с разной степенью риска смертельного исхода в реальной клинической практике российских стационаров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из базы данных многоцентрового регистра СИРЕНА, сформированного на базе 21 российского стационара в 2018–2019 гг. методом сплошного включения [5], был выбран 571 пациент. У всех больных рассчитан риск смерти по Pulmonary Embolism

Severity Index (PESI). Исследование выполнено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика изучаемой выборки. Чуть более половины пациентов — мужчины, 66% больных имели артериальную гипертензию (АГ), около 30% — сахарный диабет (СД) 2 типа и варикозную болезнь. Частота таких сопутствующих заболеваний, как застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), онкологическая патология и фибрилляция предсердий, составила около 20% в выборке.

Классификация риска по PESI проводилась следующим образом: сумма баллов ≤ 65 — I класс (очень низкий), 66–85 баллов — II (низкий), 86–105 баллов — III (умеренный), 106–125 баллов — IV (высокий), более 125 баллов — V (очень высокий). Средний показатель по PESI в изучаемой выборке составил 90 баллов (средний риск). Тромболизис проводился в 25,4% случаев, умерли 15,1% больных.

До госпитализации 124 (21,7%) больных ТЭЛА получали антитромботическую терапию. Так, наиболее часто пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту ($n = 77$; 62,1%), по 10 (10,5%) — варфарин и ривароксабан, постоянно получали клопидогрел, а также другие виды антикоагулянтов (дабигатран и апиксабан) около 5% участников.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalc Version 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели — в виде медианы (Me) с указанием квартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение в двух группах проводили с помощью критерия Манна — Уитни для количественных данных. Качественные данные сравнивали по таблицам сопряженности 2×2 с использованием критерия Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений

¹ Авдеев С.Н., Вавилова Т.В., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В. и др. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):584–603. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика выборки пациентов (n = 571)

Clinical characteristics of patient sample (n = 571)

Характеристики	Значения
Возраст, Ме (Q25; Q75), годы	65 (55,0; 74,0)
Мужской пол, n (%)	276 (48,3)
ТЭЛА ранее, n (%)	49 (8,6)
Варикозная болезнь, n (%)	182 (31,9)
ТГВ ранее, n (%)	108 (18,9)
АГ, n (%)	379 (66,4)
Заместительная гормональная терапия/комбинированные оральные контрацептивы, n (%)	20 (3,5)
СД 2 типа, n (%)	186 (32,6)
ХОБЛ, n (%)	49 (8,6)
ХСН ранее, n (%)	132 (23,1)
ОНМК ранее, n (%)	59 (10,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	120 (21,0)
Онкологические заболевания, n (%)	104 (18,2)
Риск по PESI, Ме (Q25; Q75), баллы	90 (68,0; 126,0)
Постоянный прием любого анти тромботического препарата, n (%)	124 (21,7)
Компьютерная ангиография ЛА, n (%)	261 (45,7)
Мультиспиральная компьютерная томография ЛА, n (%)	251 (44,0)
Ангиография ЛА, n (%)	5 (0,9)
Потребность в искусственной вентиляции легких, n (%)	50 (8,8)
Тромболизис, n (%)	145 (25,4)
Эмболизомия, n (%)	3 (0,5)
Смерть в стационаре, n (%)	86 (15,1)

Примечание. Здесь и в таблице 2: АГ — артериальная гипертензия, ЛА — легочная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index.

в группе менее 5. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Четверть пациентов изучаемой выборки имели очень высокий риск смерти (V класс), при этом к категории высокого риска (V и IV класс) относились 206 (36,1%) больных (рис. 1), к категории низкого риска (I и II класс) — 253 (44,3%), а промежуточного — 112 (19,6%).

Далее сравнительный анализ проводился в трех группах пациентов: с низким (I + II), промежуточным (III) и высоким риском (IV + V) (табл. 2). Установлено, что пациенты низкого риска статистически значимо моложе, реже имели АГ, СД 2 типа, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ХСН, онкологические заболевания, наименьшее зна-

чение систолического давления в легочной артерии (сДЛА), но у них чаще был тромбоз глубоких вен в анамнезе, а у 16,6% больных наблюдалось повышение уровня маркера некроза миокарда.

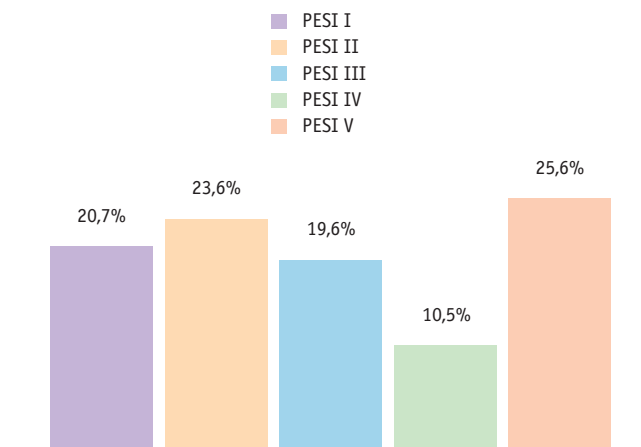
Пациенты с ТЭЛА высокого риска были наиболее старшего возраста, у них чаще всего встречались АГ и онкологические заболевания, а также в данной группе зарегистрирована самая высокая медиана сДЛА, у 28,2% пациентов — повышение содержания маркера некроза миокарда (тропонина Т).

В группе пациентов низкого риска по PESI умерли 13 (5,1%), в группе умеренного риска — 24 (21,4%), в группе высокого риска — 49 (23,7%) человек.

Наиболее интересны характеристики больных промежуточного риска, так как по клиническим параметрам они были близки к пациентам высокого риска и у них зафиксирована наибольшая частота коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа, ХОБЛ и ХСН, по сравнению с таковой в других группах.

Среди больных с низким и высоким риском по PESI, получавших тромболитическую терапию (ТЛТ), умерло меньше людей, чем среди не получавших: 2 против 5,9% соответственно и 13 против 30% ($p = 0,01$) соответственно. В группе пациентов промежуточного риска, прошедших тромболизис, все остались живы, а среди не прошедших умерли 25,8% ($p = 0,033$) (рис. 2).

Изучение причин проведения тромболизиса, указанных в регистре, показало, что у пациентов с низким риском по PESI



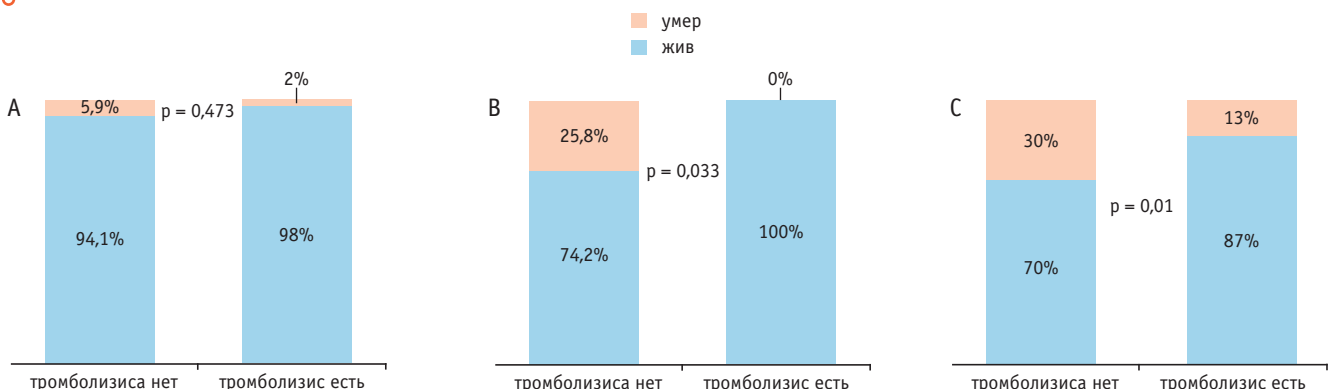
Сравнение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии по клиническим, тактическим параметрам и исходам заболевания на госпитальном этапе в разных группах риска по Pulmonary Embolism Severity Index

Comparison of patients with pulmonary artery thromboembolism using clinical, tactical parameters and disease outcomes during hospitalisation in different risk groups according to the Pulmonary Embolism Severity Index

Признаки	Низкий риск (n = 253) ₁	Промежуточный риск (n = 112) ₂	Высокий риск (n = 206) ₃	P
Возраст, Ме (Q25; Q75), годы	58 (47,0; 67,0)	68 (63,0; 78,0)	71 (62,0; 79,0)	< 0,0001 p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,126
Мужской пол, n (%)	131 (51,8)	57 (50,9)	88 (42,7)	0,057
ТЭЛА ранее, n (%)	19 (7,5)	13 (11,6)	17 (8,2)	0,733
Варикозная болезнь, n (%)	89 (35,2)	26 (23,2)	67 (32,5)	0,480
ТГВ ранее, n (%)	58 (22,9)	17 (15,2)	33 (16,0)	0,048
АГ, n (%)	146 (57,7)	77 (68,7)	156 (75,7)	< 0,0001
СД 2 типа, n (%)	66 (26,1)	53 (47,3)	67 (32,5)	0,0003 p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,1589 p ₂₋₃ = 0,0132
ХОБЛ, n (%)	10 (3,9)	18 (16,1)	21 (10,2)	0,011
ХСН ранее, n (%)	24 (9,5)	38 (33,9)	70 (33,9)	< 0,0001
ОНМК ранее, n (%)	21 (8,3)	13 (11,6)	25 (12,1)	0,172
Онкологические заболевания, n (%)	13 (5,1)	30 (26,8)	61 (29,6)	< 0,0001
Повышенный уровень тропонина Т, n (%)	42 (16,6)	14 (12,5)	58 (28,2)	0,0008 p ₁₋₂ = 0,3981 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,003
Размер правого желудочка, Ме (Q25; Q75), см	3,3 (2,9; 3,7)	3,2 (2,8; 3,6)	3,4 (2,8; 3,8)	0,298
Систолическое давление в ЛА, Ме (Q25; Q75), мм рт. ст.	45 (37,0; 60,0)	50 (37,0; 62,0)	57 (44,0; 70,0)	< 0,0001 p ₁₋₂ = 0,151 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,016
Наличие эмбола в главных ветвях ЛА, n (%)	217 (85,8)	89 (79,5)	156 (75,7)	0,3751
Тромболизис, n (%)	50 (19,7)	19 (16,9)	76 (36,9)	< 0,0001
Эмболэктомия, n (%)	2 (0,8)	0	1 (0,5)	–
Смерть в стационаре, n (%)	13 (5,1)	24 (21,4)	49 (23,8)	< 0,0001

Рис. 2. Зависимость частоты смертельных исходов от проведенного тромболизиса у пациентов с низким (А), промежуточным (В) и высоким (С) риском по Pulmonary Embolism Severity Index

Fig. 2. Dependence of mortality on thrombolysis in patients with low (A), intermediate (B) and high (C) risk according to the Pulmonary Embolism Severity Index



наиболее часто причинами являлись массивный тромбоз главных ветвей и ствола ЛА ($n = 10$; 3,9%), первый диагноз острого коронарного синдрома с элевацией ST ($n = 2$; 0,8%) и сохраняющиеся признаки дыхательной недостаточности на фоне антикоагулянтной терапии ($n = 14$; 5,5%).

При промежуточном риске по PESI наиболее частыми поводами для проведения тромболиза послужили наличие дыхательной недостаточности с низким артериальным давлением ($n = 7$; 6,2%) и массивный тромбоз ветвей ЛА ($n = 3$; 2,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, индекс PESI наиболее четко классифицирует пациентов с низким риском 30-дневной смертности при острой ТЭЛА². Тактика лечения больных с ТЭЛА определяется риском внутригоспитальной летальности. При стабильной гемодинамике этот риск минимален. Низкое значение индекса PESI (< 85 баллов, классы риска I–II) и Simplified PESI (sPESI) = 0 являются критериями для лечения антикоагулянтами пациентов с острой ТЭЛА без ТЛТ [6].

Пациентам с ТЭЛА высокого риска по индексу PESI (классы IV, 106–125 баллов, и V, > 125 баллов) рекомендуется проведение тромболиза в условиях стационара, а у больных со средним (промежуточным) риском (класс III, 86–105 баллов) должна быть также рассмотрена необходимость проведения тромболиза и дополнительных обследований (эхокардиографии (ЭхоКГ), определения уровня тропонина). По современным клиническим рекомендациям, ТЛТ и дополнительные исследования производятся у всех пациентов с индексом PESI > 85 баллов [6, 7]³.

Один из путей повышения эффективности лечения и профилактики осложнений ТЭЛА — точная клиническая оценка степени тяжести ТЭЛА, основанная на совокупном определении клинических, лабораторных, инструментальных показателей. Имеются данные, что клинические прогностические модели наиболее эффективно идентифицируют пациентов низкого риска, что дает возможность лечить больных этой категории амбулаторно или рассматривать раннюю выписку из стационара [8].

Существует множество шкал клинического прогнозирования ранней смертности и осложнений при острой ТЭЛА (GPS, PESI, sPESI, Prognostic Algorithm, PREP, RIETE, AMAPI, HOPPE), но нет единого мнения о том, какая из них лучше [9–13].

В представленном нами регистровом исследовании пациенты умеренного и высокого риска имели схожие показатели летальности. В работе И.С. Мулловой и соавт. (2018) у 45,4% больных был очень низкий и низкий риск летального исхода по индексу PESI, что сопоставимо с результатами представленного нами исследования. Однако в публикации И.С. Мулловой и соавт. больше пациентов имели умеренный риск (24,5%), и меньше больных относились к категориям высокого и очень высокого риска (30,1%). В группах очень низкого и низкого риска умерших не было в отличие от нашего исследования, в группе умеренного риска умерло также значительно меньше пациентов (2,1%) [14].

Р.М. Erkens и соавт. (2012) показали, что индекс PESI помогает достаточно точно идентифицировать низкий и высокий риск краткосрочных нежелательных событий у лиц

с острой ТЭЛА [15]. Однако для прогнозирования летальных исходов у больных с ТЭЛА промежуточного риска использование индекса PESI недостаточно эффективно. Так, у гемодинамически стабильных пациентов с промежуточным риском частота развития осложнений оказалась в 2 раза ниже, чем при использовании прогностической шкалы Geneva и шок-индекса (10,7% против 20,1 и 24,1% соответственно).

В последнее время доказано, что учет лабораторных и инструментальных клинических критериев значимо повышает прогностическую возможность PESI. Так, частота верного прогнозирования летального исхода у пациентов с промежуточно-высоким риском по индексу PESI возрастает с 25 до 71% при учете значений лабораторных кардиомаркеров и признаков дисфункции правых отделов сердца [8].

В метаанализе А. Elías и соавт. (2016), проведенном среди более 44 тыс. пациентов, наибольшую ценность для определения вероятности неблагоприятного исхода показал индекс PESI, как полная, так и упрощенная версия. Общая 30-дневная смертность составила 2,3% в группе низкого риска и 11,4% в группе высокого риска по PESI (9 исследований), а также 1,5% в группе низкого риска и 10,7% в группе высокого риска по sPESI (11 исследований), т. е. в группе высокого риска процент летальности оказался значительно меньше, чем по результатам регистра СИРЕНА [16].

В бразильском исследовании (2019) в кластерном анализе по классам риска общая 30-дневная смертность по индексу PESI составила 2,4% для классов I–II по сравнению с 20,0% для классов III–V (относительный риск = 5,9; 95% доверительный интервал: 1,88–18,51; $p = 0,0002$), что коррелирует с результатами, полученными в российском регистре [17]. В исследовании В. Tamizifar и соавт. (2016) смертность пациентов с ТЭЛА как низкого, так и высокого риска по индексу PESI была выше (около 4 и 33% соответственно) [18]. В исследовании США индекс PESI хорошо идентифицировал пациентов с ТЭЛА, которые имели низкий риск 30-дневной смертности. Однако по sPESI многие больные с низким риском смерти оказались ошибочно классифицированы в группы с более высоким риском, что могло привести к ненужной тактике более частого проведения ТЛТ [19].

Следует отметить, что в проведенные исследования входили больные разного возраста, с различными соотношениями по полу и клиническим характеристикам. Так, например, в работе L. De Araujo Soriano и соавт. средний возраст составил 57 лет, преобладали женщины (60%) [17]. В исследовании М. Кош и соавт. включены 138 пациентов (50% женщин) в возрасте 62 лет [11], в исследование М. Zuin и соавт. — 209 человек (44% мужчин и 56% женщин, средний возраст — 70,58 года) [12].

В публикации Т. Dahhan и соавт. средний возраст пациентов — 55 лет, при этом 48% составили женщины [20]. В исследовании L. Jara-Palomares и соавт. 5822 (17%) участника были в возрасте менее 50 лет [9].

В российском регистре СИРЕНА пациенты с ТЭЛА высокого риска характеризовались наиболее старшим возрастом, наибольшей частотой АГ и онкологических заболеваний в анамнезе. Больные промежуточного риска по клиническим параметрам были близки к пациентам высокого риска, и у них наблюдалась наибольшая частота коморбидных

² Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Buena H. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

³ Там же.

заболеваний, таких как СД 2 типа, ХОБЛ и ХСН. Наиболее вероятно, это и объясняет практически одинаковую смертность в группах высокого и промежуточного риска.

В исследовании O. Al Dandan наиболее распространенными факторами риска осложнений ТЭЛА являлись ожирение (в 37,6% случаев) и наличие серповидно-клеточной анемии (9,4%). Данное исследование также указывает на необходимость оценки сопутствующей патологии у пациентов с ТЭЛА [21].

В группе больных высокого риска наблюдались самая высокая медиана СДЛА (57 мм рт. ст.), наиболее высокий процент повышения уровня тропонина Т (28,2%), что согласуется с проведенным ранее исследованием И.С. Мулловой и соавт. [14]. Следует отметить, что у пациентов группы низкого риска по PESI чаще выявляли ТГВ, чем у участников промежуточного и высокого риска, что может рассматриваться как фактор увеличения риска повторных неблагоприятных событий у данных больных.

ТЛТ чаще проводилась в группах низкого (19,7%) и высокого риска (36,9%). Анализ показал, что такая тактика лечения объясняется наличием эмбола в главных ветвях ЛА у 217 (85,7%) пациентов. Подобные результаты опубликованы исследователями госпитального регистра ТЭЛА в Нижнем Новгороде. Установлено, что в реальной клинической практике тромболизис проводили пациентам не только высокого и промежуточного высокого, но и промежуточного низкого и даже низкого риска. Основным показанием для ТЛТ было наличие центрального расположения тромбов, которое наблюдалось почти в 60% случаев [22].

В регистре СИРЕНА отмечено, что врач принимал решение о проведении тромболизиса на основании массивного тромбоза в главных ветвях ЛА, а также при наличии дыхательной недостаточности у пациентов с низким риском (I и II класс), и это вполне оправдано, так как число летальных исходов оказалось ниже среди пациентов, прошедших ТЛТ.

В группе промежуточного риска умерли 25,8% больных, не получавших ТЛТ, а среди получавших ее все остались живы, это свидетельствует, что требуется более тщательная оценка необходимости данного лечения. Среди пациентов высокого риска, у которых не проводилась ТЛТ, смертность составила 30%, а при проведении тромболизиса — лишь 13%.

В недавно обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается важность клинического прогнозирования в сочетании с процедурами визуализации (оценкой функции правого желудочка) и оценкой лабораторных биомаркеров (показывающих стресс или повреждение миокарда) для дифференцировки пациентов промежуточного и низкого риска с целью точного определения неблагоприятного раннего исхода.

Показано, что при ТЭЛА средней степени и высокого риска, определяемой наличием как дисфункции правого

желудочка на ЭхоКГ (или компьютерной томограмме), так и положительного теста на кардиомаркеры, риски кровотечения при лечении полными фибринолитиками перевешивают его потенциальную клиническую пользу при отсутствии клинических признаков гемодинамической декомпенсации (спасительный фибринолиз).

Классический системный тромболизис не может быть рекомендован в качестве рутинной тактики лечения для пациентов с низким риском или субмассивной ТЭЛА нецентральной локализации. Больные, принадлежащие к этой группе риска, должны получать парентеральный гепарин и тщательно мониторироваться в течение 48–72 ч, и спасительный фибринолиз следует рассматривать при появлении клинических признаков гемодинамической декомпенсации [23].

Недавно опубликованные исследования показывают, что катетер-направленный, управляемый ультразвуком местный фибринолиз в низких дозах может обеспечить эффективный и особенно безопасный вариант лечения данных групп пациентов [24].

Первичный системный фибринолиз имеет неблагоприятное соотношение риска и пользы при ТЭЛА промежуточного риска; катетер-направленные методы являются вариантом для больных с декомпенсацией гемодинамики и высоким риском кровотечения. Новые пероральные антикоагулянты — эффективные и безопасные альтернативы стандартным режимам антикоагуляции. Данные недавних испытаний не подтверждают безопасность применения кава-фильтров у пациентов, которые могут получать лечение антикоагулянтами [22].

Таким образом, учет наличия массивного тромбоза главных ветвей ЛА необходим для рассмотрения вопроса о ТЛТ при любом риске по клиническим шкалам. Наиболее перспективным методом в настоящее время является катетерный локальный тромболизис, изучение которого набирает обороты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования показана значимая эффективность проведения системной ТЛТ в отношении снижения госпитальной смертности у пациентов промежуточного и высокого риска. Установлена необходимость более тщательного анализа наличия сопутствующей патологии и факторов риска, дополнительных инструментальных и лабораторных показателей у пациентов низкого и промежуточного риска по индексу PESI.

При наличии отягчающих факторов у больных низкого и промежуточного риска по индексу PESI, таких как центральный массивный тромбоз ЛА в сочетании с клиникой дыхательной недостаточности, возможно рассмотреть вопрос о проведении ТЛТ при отсутствии высокого риска развития кровотечений после данной процедуры.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бернс С.А., Шмидт Е.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Жидкова И.И., Нагирняк О.А. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме рукописи; Неешпапа А.Г. — проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных; Барбараш О.Л. — проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Дупляков Д.В., Эрлих А.Д. — организация регистрового исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Berns, S.A., Shmidt, E.A. — development of the concept and design, analysis and interpretation of data, verification of critical content, final approval of the manuscript for publication; Zhidkova, I.I., Nagirnyak, O.A. — analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the manuscript; Neeshpapa, A.G. — carrying out the practical part of the study, analysis and interpretation of data; Barbarash, O.L. — checking critical content, final approval of the manuscript for publication; Duplyakov, D.V., Erlikh, A.D. — organization of a register study.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems. The study was conducted with the informed consent of the patients.

Благодарности / Acknowledgements

Мы благодарим участников регистра. Жукова Н. (Биробиджан); Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф. (Казань); Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Неешпапа А. (Кемерово); Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М. (Москва); Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д. (Нижегород); Лапин О., Сыроматникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова И., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э. (Пермь); Дупляков Д., Антимонина М., Муллова И., Черепанова Н., Лёксина А. (Самара); Черкашин М., Рыков И., Наперов Е. (Санкт-Петербург); Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е. (Сочи); Никулина Н., Тереховская Ю. (Рязань); Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И. (Тверь); Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М. (Томск); Донирова О., Дониров Б., Булутова Н. (Улан-Удэ); Мензоров М., Филимонова В. (Ульяновск).

Thanks to the member of the Register. N. Zhukova (Birobidzhan); S. Mayanskaya, A. Gilmanov, R. Akhundov, E. Safina, T. Rudneva, K. Salakhutdinova, F. Rizatdinova (Kazan); O. Barbarash, V. Kheraskov, E. Shmidt, A. Klimenkova, A. Neeshpapa (Kemerovo); I. Meray, L. Babaeva, M. Teterina, K. Romanenko, O. Aryutina, S. Berns, A. Erlich, O. Ignatenko, D. Kallagov, A. Kuzub, A. Klimenko, Yu. Strelnikova, G. Veselov, T. Pichugina, D. Kurenkov, V. Kulakov, G. Piksina, D. Andreev, O. Baturina, M. Chashkina (Moscow); S. Botova, I. Pochinka, K. Yurkova, L. Koroleva, G. Kovaleva, D. Zlobina (Nizhny Novgorod); O. Lapin, L. Syromyatnikova, E. Dukhanina, E. Pankova, I. Shkuratova, T. Zhuikova, I. Kachina, E. Alieva (Perm); D. Duplyakov, M. Antimonova, I. Mullova, N. Cherepanova, A. Leksina (Samara); M. Cherkashin, I. Rykov, E. Napierov (St. Petersburg); M. Zykov, A. Bedikyan, L. Kruberg, N. Selivanova, E. Martirosyan (Sochi); N. Nikulina, Yu. Terekhovskaya (Ryazan); D. Alekseev, R. Razygraev, M. Golubeva, I. Polevova (Tver); V. Ryabov, O. Vasil'tseva, A. Syrkina, M. Lebedeva (Tomsk); O. Donirova, B. Donirov, N. Bulutova (Ulan-Ude); M. Menzorov, V. Filimonova (Ulyanovsk).

Об авторах / About the authors

Шмидт Евгения Александровна / Shmidt, E.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6955-8913. <https://orcid.org/0000-0003-3215-2140>. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Бернс Светлана Александровна / Berns, S.A. — профессор кафедры терапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПСС, д. м. н., профессор. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4283-3303. <https://orcid.org/0000-0003-1002-1895>. E-mail: svberns@yandex.ru

Жидкова Ирина Игоревна / Zhidkova, I.I. — к. м. н., врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-4819-5965>. E-mail: Irina04046@yandex.ru

Нагирняк Ольга Алексеевна / Nagirnyak, O.A. — к. м. н., врач-кардиолог отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8544-1021. <https://orcid.org/0000-0002-4361-9853>. E-mail: olga.nagirnyak@yandex.ru

Неешпапа Анастасия Геннадьевна / Neeshpapa, A.G. — аспирант ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-6808-9959>. E-mail: anastasiyaneehpapa@gmail.com

Барбараш Ольга Леонидовна / Barbarash, O.L. — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПСС. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5373-7620. <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>. E-mail: olb61@mail.ru


Дупляков Дмитрий Викторович / Duplyakov, D.V. — д. м. н., профессор, профессор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. eLIBRARY.RU SPIN: 5665-9578. <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>. E-mail: duplyakov@yahoo.com

Эрлих Алексей Дмитриевич / Erlich, A.D. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4697-0822. <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>. E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:103–8. Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:103–8. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
2. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:90–6. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirnyak O.A. Management of patients with pulmonary embolism in a cardiac hospital from position of modern European Society of Cardiology guidelines. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:90–6. (in Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96

3. Agnelli G., Gitt A.K., Bauersachs R., Fronek E.M. et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice — study rationale and protocol of the European PREFER in VTE Registry. *Thromb. J.* 2015;13:41. DOI: 10.1186/s12959-015-0071-z
4. Bickdeli B., Jimenez D., Hawkins M., Ortiz S. et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb. Haemost.* 2018;118(1):214–24. DOI: 10.1160/TH17-07-0511
5. Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г., Черепанова Н.А. и др. Российский регистр острой тромбозии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. Erlich A.D., Atakanova A.N., Neeshpapa A.G., Cherepanova N.A. et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3849

6. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие. М.; 2017. 102 с. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. Algorithms and scores for risk of thrombosis and hemorrhage in cardiology and neurology. Practical guide. M.; 2018. 102 p. (in Russian)
7. Jiménez D., Lobo J.L., Barrios D., Prandoni P. et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern. Emerg. Med.* 2016;11(1):11–18. DOI: 10.1007/s11739-015-1388-0
8. Кочмарева Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л., Матюшков Н.С. и др. Современные возможности прогнозирования клинического течения и исхода тромбоэмболии легочной артерии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(4):476–83. Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L., Matyushkov N.S. et al. Modern possibilities of prediction of clinical course and outcome of pulmonary embolism. *Medical News of North Caucasus.* 2017;12(4):476–83. (in Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2017.12133
9. Jara-Palomares L., Alfonso M., Maestre A., Jiménez D. et al. Comparison of seven prognostic tools to identify low-risk pulmonary embolism in patients aged < 50 years. *Sci. Rep.* 2019;9(1):20064. DOI: 10.1038/s41598-019-55213-8
10. Jen W.-Y., Jeon Y.-S., Kojodjojo P., Lee E.H.E. et al. A new model for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(9suppl.):S277–84. DOI: 10.1177/1076029618808922
11. Koć M., Kostrubiec M., Elikowski W., Meneveau N. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur. Respir. J.* 2016;47(3):869–75. DOI: 10.1183/13993003.00819-2015
12. Zuin M., Rigatelli G., Picariello C., Carraro M. et al. Prognostic role of a new risk index for the prediction of 30-day cardiovascular mortality in patients with acute pulmonary embolism: the Age-Mean Arterial Pressure Index (AMAPI). *Heart Vessels.* 2017;32(12):1478–87. DOI: 10.1007/s00380-017-1012-5
13. Subramanian M., Gopalan S., Ramadurai S., Arthur P. et al. Derivation and validation of a novel prediction model to identify low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 2017;120(04):676–81. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.043
14. Муллова И.С., Черепанова Н.А., Павлова Т.В., Хохлунов С.М. и др. Шкала GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):25–31. Mullova I.S., Cherepanova N.A., Pavlova T.V., Khokhlunov S.M. et al. GRACE score in assessing the risk of hospital outcomes in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):25–31. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-25-31
15. Erkens P.M., Gandara E., Wells P.S., Shen A.Y.J. et al. Does the pulmonary embolism severity index accurately identify low risk patients eligible for outpatient treatment? *Thromb. Res.* 2012;129(6):710–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.025
16. Elias A., Mallett S., Daoud-Elias M., Poggi J.N. et al. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010324. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010324
17. De Araujo Soriano L., Castro T.T., Vilalva K., Borges M.C. et al. Validation of the pulmonary embolism severity index for risk stratification after acute pulmonary embolism in a cohort of patients in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2019;45(1):e20170251. DOI: 10.1590/1806-3713/e20170251
18. Tamizifar B., Fereyduni F., Esfahani M.A., Kheyri S. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The “Simplified Revised Geneva Score,” the “Original PESI,” and the “Simplified PESI”. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:137. DOI: 10.4103/2277-9175.187372
19. Vinson D.R., Ballard D.W., Mark D.G., Huang J. et al. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? *Thromb. Res.* 2016;148:1–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.09.023
20. Dahhan T., Siddiqui I., Tapson V.F., Velazquez E.J. et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2016;14(1):44. DOI: 10.1186/s12947-016-0087-y
21. Al Dandan O., Hassan A., AbuAlola H., Alzaki A. et al. Clinical and imaging profiles of pulmonary embolism: a single-institution experience. *Int. J. Emerg. Med.* 2020;13(1):47. DOI: 10.1186/s12245-020-00303-y
22. Ботова С.Н., Починка И.Г., Дворникова М.И., Стронгин Л.Г. и др. Клиническая характеристика тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;3(10):95–9. Botova S.N., Pochinka I.G., Dvornikova M.I., Strongin L.G. et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2016;3(10):95–9. (in Russian)
23. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(8):976–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.061
24. Konstantinides S.V., Wärrntges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy. *Thromb. Haemost.* 2015;113(6):1202–9. DOI: 10.1160/TH14-11-0998 

Поступила / Received: 14.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 18.12.2022

Изменения электрической оси сердца и нарушения липидного обмена как возможные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19

Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев ✉, В.В. Иванов, Д.В. Черкашин, К.С. Шуленин, Р.Г. Макиев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных показателей с тяжестью течения COVID-19 и оценить динамику изменений липидного профиля и электрической оси сердца у пациентов в остром периоде заболевания и после выздоровления.

Дизайн: ретроспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 30 пациентов молодого возраста (18–44 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, проходивших двухэтапное лечение в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с диагнозами: «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1, МКБ-10) и «Состояние после новой коронавирусной инфекции» (U09.9, МКБ-10) в апреле–декабре 2021 г.

Результаты. У лиц, перенесших COVID-19, отмечалось повышение концентраций общего холестерина (6,51 [5,62–6,79] ммоль/л), липопротеинов низкой (3,89 [3,34–4,52] ммоль/л) и очень низкой (1,06 ± 0,72 ммоль/л) плотности в отличие от острого периода заболевания, при котором липидный спектр оставался в пределах нормальных значений. Кроме этого, анализ электрокардиограмм продемонстрировал динамику изменения угла α с $42 \pm 11^\circ$ до $25 \pm 17^\circ$ у пациентов после элиминации SARS-CoV-2, причем отклонение электрической оси сердца влево было выявлено впервые у 5 (17%) пациентов, перенесших COVID-19.

Заключение. Лица, перенесшие COVID-19, у которых впервые были выявлены нарушения липидного обмена и отклонение электрической оси сердца влево, а также высокие уровни маркеров воспаления, могут рассматриваться как кандидаты для использования высокотехнологических методов визуализации с целью исключения поражения сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; электрокардиография; электрическая ось сердца; дислипидемия; сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Иванов В.В., Черкашин Д.В., Шуленин К.С., Макиев Р.Г. Изменения электрической оси сердца и нарушения липидного обмена как возможные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(2):15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-15-20

Changes of the Electrical Axis of the Heart and Dyslipidemia as Possible Markers of Cardiovascular Damage in Patients after COVID-19

N.T. Mirzoev, G.G. Kutelev ✉, V.V. Ivanov, D.V. Cherkashin, K.S. Shulenin, R.G. Makiev

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Academician Lebedev Str., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Aim: To study the correlation of laboratory and instrumental indicators with the severity of the COVID-19 and to assess the dynamics of changes of the lipid profile and the electrical axis of the heart of patients in the acute period of the disease and after recovery.

Design: Retrospective observational study.

Materials and Methods. A retrospective analysis of medical histories of 30 young patients (18–44 years) without cardiovascular diseases, who underwent two-stage treatment at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov with diagnoses: «COVID-19, virus identified» (U07.1, ICD-10) and «Post COVID-19 condition» (U09.9, ICD-10) in the period from April to December 2021.

Results. The study found that individuals after COVID-19 had an increase in total cholesterol concentrations (6.51 [5.62–6.79] mmol/l), low-density lipoprotein (3.89 [3.34–4.52] mmol/l) and very low-density lipoprotein (1.06 ± 0.72 mmol/l) as opposed to acute period of COVID-19, where the lipid spectrum remained within normal values. In addition, an electrocardiogram analysis showed dynamics of the alpha angle changed from 42 ± 11 to 25 ± 17 degrees of patients after the elimination of SARS-CoV-2, with the deviation of the electrical axis of the heart to the left was detected of the first time in 5 (17%) patients after COVID-19.

Conclusion. Individuals after COVID-19, who have been identified for the first time as having dyslipidemia and deviation of the electrical axis of the heart to the left, as well as high levels of inflammation markers can be considered by candidates for high-tech imaging techniques to eliminate damage of the cardiovascular system.

Keywords: novel coronavirus disease; SARS-CoV-2; electrocardiography; electrical axis of the heart; dyslipidemia; cardiovascular complications.

For citation: Mirzoev N.T., Kutelev G.G., Ivanov V.V., Cherkashin D.V., Shulenin K.S., Makiev R.G. Changes of the electrical axis of the heart and dyslipidemia as possible markers of cardiovascular damage in patients after COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(2):15–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-15-20

✉ Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — E-mail: gena08@yandex.ru



ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) демонстрирует, что несмотря на элиминацию SARS-CoV-2 пациенты продолжают предъявлять различные жалобы [1, 2]. Предполагается, что распространенность остаточных симптомов после выздоровления составляет до трети случаев среди лиц, перенесших COVID-19 [3]. Спустя 6 мес после COVID-19 жалобы на учащенное сердцебиение регистрируются у 9% переболевших, на боль в груди — у 5% [4]. Через 12 мес после перенесенного COVID-19 только 22,9% пациентов полностью избавляются от остаточных симптомов заболевания [5]. В исследовании Y. Xie и соавт. показано, что пациенты, переболевшие COVID-19, имеют повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в частности, аритмий, ишемической болезни сердца, миокардита, сердечной недостаточности и тромбоэмболических событий [6]. Патогенетические механизмы развития рассматриваемых осложнений после элиминации SARS-CoV-2 продолжают активно обсуждаться медицинским сообществом. С одной стороны, их развитие можно связать с осложнениями острого периода COVID-19: цитокиновым штормом, системной гипоксемией, микрососудистым повреждением сердца, коронарным спазмом и электролитными нарушениями [7, 8]. С другой стороны, определенную роль играет аутоиммунный механизм, запускаемый в ходе формирования эндотелиальной дисфункции при вирусемии SARS-CoV-2 с поражением эндотелиальных клеток сосудов [9, 10].

Дисфункция эндотелия может являться пусковым звеном развития нарушений липидного обмена при COVID-19 [11]. Для острого периода COVID-19 характерна тенденция к снижению общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), степень изменения которых коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания [12].

Результатами инфицирования организма SARS-CoV-2 могут являться различные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые выявляются при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании: нарушения сердечного ритма и проводимости, изменения сегмента ST, зубца Т, интервалов и расположения электрической оси сердца (ЭОС) [13]. В исследовании S.A. McCullough и соавт. с участием 756 пациентов, госпитализированных с COVID-19, по результатам ЭКГ были диагностированы фибрилляция предсердий (5,6% случаев), предсердная (7,7%) и желудочковая (3,4%) экстрасистолия, блокада правой (7,8%) и левой (1,5%) ножек пучка Гиса, неспецифические нарушения процессов реполяризации в виде изменения зубца Т (29,1%) [14].

Исследования динамики изменения ЭОС среди пациентов, перенесших COVID-19, нами не обнаружены. ЭОС определяется согласно углу α ($\angle\alpha$). Выделяют следующие положения ЭОС: вертикальное ($\angle\alpha = 70-90^\circ$), нормальное ($\angle\alpha = 30-69^\circ$), горизонтальное ($\angle\alpha = 0-29^\circ$), отклонение влево ($\angle\alpha$ от -1° до -90°) и вправо ($\angle\alpha = 91-180^\circ$) [15]. Поражение сердечной мышцы у пациентов, перенесших COVID-19, протекающая в большинстве случаев без симптомов, может развиваться в любом возрасте вне зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [16].

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных показателей с тяжестью течения COVID-19 и оценить динамику изменений липидного профиля и ЭОС у пациентов в остром периоде заболевания и после выздоровления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 30 пациентов молодого возраста (18–44 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, проходивших двухэтапное лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с диагнозами: «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1, МКБ-10) и «Состояние после новой коронавирусной инфекции» (U09.9, МКБ-10) в апреле–декабре 2021 г. Для изучения взаимосвязи маркеров воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), а также объема поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии с тяжестью течения COVID-19, основная выборка пациентов ($n = 30$) была разделена на 3 группы в соответствии со степенью тяжести острого периода заболевания: легкой ($n = 16$), среднетяжелой ($n = 9$) и тяжелой ($n = 5$).

В динамике проанализированы следующие клинико-лабораторные и инструментальные данные: жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, ЧСС, липидный профиль, включающий в себя общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также результаты ЭКГ-исследований, основное внимание в которых было уделено оценке изменения $\angle\alpha$ и ЭОС. Автоматически определенный $\angle\alpha$ при помощи экспертного 12-канального электрокардиографа ELI 250c (Mortara Instrument, Inc.) проверялся вручную графическим методом специалистами в области функциональной диагностики.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения переменных оценивали с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представлялись как среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ), а если распределение отличалось от нормального — медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала [$Q_{25}-Q_{75}$]. Категориальные данные описывали как частоты и проценты. Сравнение между тремя выборками проводили на основании H-критерия Краскела–Уоллиса. Различия между зависимыми выборками определяли с помощью T-критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием r -коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За критический уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов (80% — мужчины) составил 36 ± 7 лет. Среднее время с момента элиминации SARS-CoV-2 до поступления на второй этап лечения составило 6 ± 2 дня. В остром периоде COVID-19 жалобы на боль в груди отмечали 3 (10%) пациента, учащенное сердцебиение — 5 (17%), а после выздоровления они регистрировались в 4 (13%) и 8 (27%) случаях соответственно. Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям была отмечена у 3 (10%) пациентов. У 5 (17%) пациентов, перенесших COVID-19, в ходе проведения эхокардиографического исследования выявлено незначительное увеличение давления в легочной артерии. В ходе корреляционного анализа установлена положительная связь степени тяжести COVID-19 с объемом поражения легочной ткани ($p = 0,37$; $p < 0,001$) и концентрацией маркеров воспаления — СОЭ ($p = 0,45$; $p = 0,01$) и СРБ ($p = 0,51$; $p = 0,027$) (табл. 1). В исследовании Н.С. Губенко и соавт. была продемонстрирована в том числе отчетливая корреляция изменений маркеров воспаления (СОЭ, СРБ)

и поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии с тяжестью течения COVID-19 [17].

В результате ретроспективного анализа динамики изменения липидного профиля у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено повышение концентрации в плазме крови общего ХС (6,51 [5,62–6,79] ммоль/л; $p < 0,001$), ХС ЛПНП (3,89 [3,34–4,52] ммоль/л; $p = 0,035$) и ХС ЛПОНП (1,06 \pm 0,72 ммоль/л; $p < 0,001$) в отличие от острого периода заболевания, где липидный спектр оставался в пределах нормальных значений (табл. 2). Схожие результаты были продемонстрированы A.V. Sorokin и соавт., которые отметили у пациентов в остром периоде COVID-19 склонность к снижению общего ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а к моменту выздоровления — тенденцию к возвращению данных показателей до исходных значений [18]. Примечательно, что концентрация ХС ЛПВП в плазме крови при COVID-19 практически не изменялась, что также было

выявлено в нашем исследовании (табл. 2). Необходимо отметить, что применение антикоагулянтной терапии, проводимой 14 (47%) пациентам из группы среднетяжелого и тяжелого течения в остром периоде COVID-19 с их последующей отменой после элиминации SARS-CoV-2, могло повлиять на различия в концентрации липидов крови (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), выявленных в нашем исследовании.

Анализ ЭКГ продемонстрировал динамику изменения $\angle\alpha$ у пациентов в остром периоде COVID-19 в сравнении с периодом выздоровления с $42 \pm 11^\circ$ до $25 \pm 17^\circ$ ($p = 0,001$; табл. 3). В остром периоде заболевания ЭОС имела следующее расположение: нормальное — в 18 (60%) случаях, горизонтальное — в 8 (27%), вертикальное — в 4 (13%), а после выздоровления — 10 (33%), 13 (43%) и 2 (7%) соответственно. После элиминации SARS-CoV-2 ЭОС имела тенденцию к смещению из нормального положения в горизонтальное и отклонению

Таблица 1 / Table 1

Изменение маркеров воспаления и объема поражения легочной ткани у пациентов (n = 30) в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 в остром периоде
Changes in inflammation markers and lung tissue lesions of patients (n = 30) depending on the severity of COVID-19 in acute period

Лабораторно-инструментальные показатели	Легкое течение (n = 16)	Среднетяжелое течение (n = 9)	Тяжелое течение (n = 5)	p	ρ-коэффициент
СОЭ, мм/ч	14,5 \pm 7,5	19,5 \pm 12,5	29 \pm 13	0,01	0,45
СРБ, мг/л	18,6 \pm 2,4	45,5 \pm 19,8	79,2 \pm 26,4	0,027	0,51
Компьютерная томография, %	15 \pm 8	43 \pm 6	58 \pm 5	< 0,001	0,37

Таблица 2 / Table 2

Клинико-лабораторные данные пациентов (n = 30) в остром периоде COVID-19 и в раннем периоде после лечения COVID-19
Clinical-laboratory data of patients (n = 30) in the acute period of COVID-19 and early period after COVID-19 treatment

Клинико-лабораторные данные	Острый период COVID-19	Ранний период после COVID-19	p
Возраст, лет	36 \pm 7		—
ИМТ, кг/м ²	27 [25–29]		—
Систолическое АД, мм рт. ст.	126 [110–150]	139 [120–155]	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78 [70–90]	85 [75–90]	0,013
ЧСС, уд/мин	84 \pm 15	91 \pm 12	0,235
Общий ХС, ммоль/л	3,17 [2,21–5,21]	6,51 [5,62–6,79]	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,27 [1,01–1,93]	1,58 [1,47–2,59]	0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79 \pm 0,41	1,06 \pm 0,72	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,64 [1,63–3,74]	3,89 [3,34–4,52]	0,035
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45 [1,06–1,75]	1,47 [1,32–1,62]	0,223

Таблица 3 / Table 3

Электрокардиографические показатели пациентов (n = 30) в остром периоде COVID-19 и в раннем периоде после лечения COVID-19
Electrocardiography of patients (n = 30) in the acute period of COVID-19 and early period after COVID-19 treatment

Электрокардиографические показатели	Острый период COVID-19	Ранний период после COVID-19	p
Угол α , градусы	42 \pm 11	25 \pm 17	0,001
Зубец Р, с	0,084 [0,06–0,10]	0,086 [0,06–0,12]	0,154
Интервал PQ, с	0,18 \pm 0,02	0,17 \pm 0,03	0,127
Комплекс QRS, с	0,08 [0,06–0,10]	0,09 [0,08–0,10]	0,001
Уплощение/инверсия зубца Т, абс. (%)	8 (27)	12 (40)	0,023

влево. Стоит отметить, что отклонение ЭОС влево было выявлено впервые у 5 (17%) пациентов, перенесших COVID-19 (рис. 1). Однако на результаты ЭКГ ($\angle\alpha$ и ЭОС) могло повлиять предшествующее лечение антибактериальными препаратами (респираторные фторхинолоны) у 14 (47%) пациентов.

Кроме этого, проанализированные ЭКГ-заключения показали, что после элиминации SARS-CoV-2 чаще наблюдались синдром ранней реполяризации желудочков — в 4 (13%) случаях, нарушения внутрижелудочковой проводимости — в 3 (7%), синусовая брадикардия — в 2 (7%), однако данные результаты оказались статистически незначимы (табл. 4). Корректированный интервал QT у пациентов, включенных в исследование, оставался нормальным как в остром периоде COVID-19, так и после выздоровления. Нами выявлено увеличение частоты регистрации диффузных неспецифических нарушений процессов реполяризации в виде уплощения и инверсии зубца Т у 12 (40%) пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с острым периодом заболевания, где данные изменения были отмечены в 8 (27%) случаях ($p = 0,023$; табл. 3, 4). В исследовании L.A. Sechi и соавт. с оценкой ЭКГ у 105 пациентов спустя 41 (37–44) день после COVID-19 изменение зубца Т регистрировалось у 14 (13%) переболевших [19].

Представляем динамику изменения $\angle\alpha$ и ЭОС по данным ЭКГ у мужчины 38 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе в остром периоде COVID-19 тяжело-

го течения (рис. 2, А) и спустя 8 сут после выздоровления (рис. 2, В).

Рис. 1. Расположение электрической оси сердца у пациентов ($n = 30$) в остром периоде COVID-19 (А) и в раннем периоде после лечения COVID-19 (В)
Fig. 1. The location of the electrical axis of the heart in patients ($n = 30$) in the acute period COVID-19 (A) and early period after COVID-19 (B)

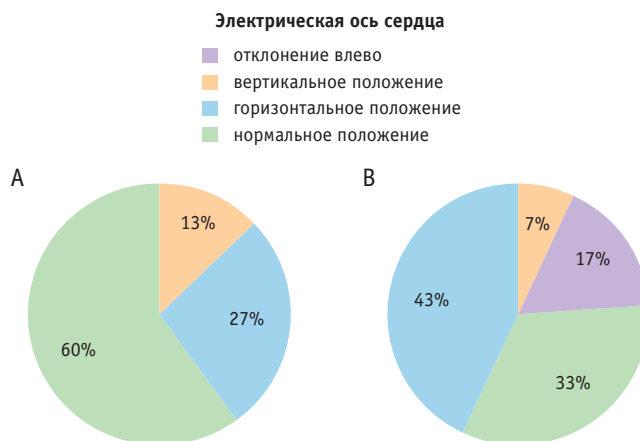


Таблица 4 / Table 4

Электрокардиографические заключения пациентов ($n = 30$)
в остром периоде COVID-19 в ранний период после лечения COVID-19
Electrocardiographic findings of patients ($n = 30$) in the acute period of COVID-19
and early period after COVID-19 treatment

Электрокардиографические заключения	Острый период COVID-19	Ранний период после COVID-19	p
Диффузные нарушения процессов реполяризации, абс. (%)	8 (27)	12 (40)	0,023
Синдром ранней реполяризации, абс. (%)	2 (7)	4 (13)	0,624
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, абс. (%)	1 (3)	3 (7)	0,326
Синусовая тахикардия, абс. (%)	12 (40)	7 (23)	0,134
Синусовая брадикардия, абс. (%)	1 (3)	2 (7)	0,573

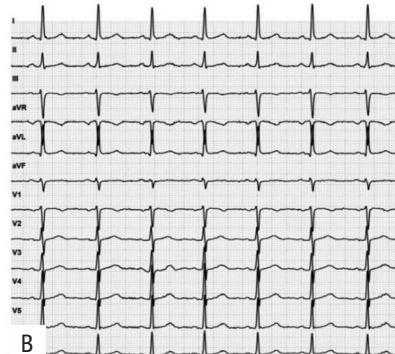
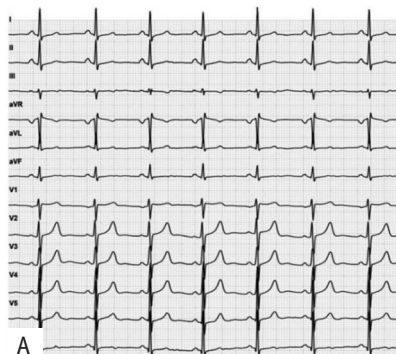
Рис. 2. ЭКГ мужчины 38 лет, скорость записи 25 мм/с, в острый период COVID-19 (А) и на 8-е сутки после COVID-19 (В).

А: ритм синусовый, ЧСС 74 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС) ($\angle\alpha +24^\circ$); В: ритм синусовый, ЧСС 81 уд/мин, ЭОС отклонена влево ($\angle\alpha -5^\circ$).

Fig. 2. Electrocardiogram of a 38-year-old man in the acute period of COVID-19.

A: recording speed 25 mm/sec. Sinus rhythm. Heart rate 74 beats per minute. Horizontal position of the electrical axis of the heart ($\angle\alpha +24^\circ$). B: electrocardiogram on the 8th day after COVID-19: sinus rhythm. Heart rate 81 beats per minute.

The electrical axis of the heart is deviated to the left ($\angle\alpha -5^\circ$)



К ограничениям настоящей работы стоит отнести небольшой размер выборки и ретроспективный характер исследования. Гипотеза о возможности применения в рутинной практике изменения ЭОС и липидограммы в качестве маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19, нуждается в дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭКГ, являясь простым и общедоступным методом исследования, должна применяться в оценке риска сердечно-со-

судистых осложнений у пациентов, перенесших COVID-19. Впервые выявленное отклонение ЭОС влево и дислипидемия у переболевших COVID-19 могут быть косвенным отражением поражения сердечно-сосудистой системы *de novo*.

Таким образом, лица, перенёсшие COVID-19, у которых впервые были выявлены нарушения липидного обмена и отклонение ЭОС влево в совокупности с высокими уровнями маркеров воспаления могут рассматриваться как кандидаты для проведения высокотехнологических методов визуализации с целью исключения поражения сердечно-сосудистой системы.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г. — предложение идеи работы, разработка дизайна, интерпретация результатов, написание текста; Иванов В.В., Черкашин Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Шуленин К.С., Макиев Р.Г. — сбор клинического материала, составление базы данных, написание текста, статистическая обработка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mirzoev, N.T. and Kutelev, G.G. — proposed the concept of the analysis, study design, interpretation of the results, text of the article; Ivanov, V.V. and Cherkashin, D.V. — clinical material collection, statistical processing, thematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication; Shulenin, K.S. and Makiev, R.G. — clinical material collection, database generation, text of the article, statistical processing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Мирзоев Никита Тагирович / Mirzoev, N.T. — слушатель ординатуры по специальности «Терапия» ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9826-5624. <https://orcid.org/0000-0002-9232-6459>. E-mail: mirsoev@mail.ru

Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — к. м. н., старший преподаватель кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5139-8511. <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>. E-mail: gena08@yandex.ru

Иванов Владимир Владимирович / Ivanov, V.V. — к. м. н., начальник пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1736-8285. <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>. E-mail: sea-89@yandex.ru


Черкашин Дмитрий Викторович / Cherkashin, D.V. — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Шуленин Константин Сергеевич / Shulenin, K.S. — д. м. н., доцент, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 8476-1052. <https://orcid.org/0000-0002-3141-7111>. E-mail: shulenink@mail.ru

Макиев Руслан Гайозович / Makiev, R.G. — д. м. н., доцент, заместитель начальника академии по учебной работе ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Di Toro A., Bozzani A., Tavazzi G. et al. Long COVID: long-term effects? *Eur. Heart J. Suppl.* 2021;23:1–5. DOI: 10.1093/eurheartj/suab080
- Satterfield B.A., Bhatt D.L., Gersh B.J. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;19:332–341. DOI: 10.1038/s41569-021-00631-3
- O'Dowd A. COVID-19: Third of people infected have long term symptoms. *BMJ.* 2021;373:1626. DOI: 10.1136/bmj.n1626
- Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2022;74(7):1191–1198. DOI: 10.1093/cid/ciab611
- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28:583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
- Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В. и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник РАМН.* 2021;76(3):287–297. [Fisun A.Ya., Lobzin Yu.V., Cherkashin D.V. et al. Mechanisms of damage to the cardiovascular system in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76\(3\):287–297. \(in Russian\). DOI: 10.15690/vramn1474](https://orcid.org/0000-0002-2180-6885)
- Крюков Е.В., ред. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). СПб.; 2021. 36 с. [Kryukov E.V., ed. Pathogenesis and clinical manifestations of cardiovascular disease in patients with novel coronavirus infection \(COVID-19\). St. Petersburg; 2021. 36 p. \(in Russian\)](https://orcid.org/0000-0002-2180-6885)
- Evans P., Rainger G., Mason J. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(14):2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
- Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пузачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2022;24(1):199–208. [Mirzoev N.T., Kutelev G.G., Pugachev M.I., Kireeva E.B. Cardiovascular complications in patients after coronavirus disease-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24\(1\):199–208. \(in Russian\). DOI: 10.17816/bmmma90733](https://orcid.org/0000-0002-2180-6885)

11. Xingzhong H., Dong C., Lianpeng W. et al. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *Lancet*. 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3544826
12. Fan J., Wang H., Ye G. et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
13. Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т., Иванов В.В. и др. Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии. *Доктор.Ру*. 2022;21(6):25–28. Kutelev G.G., Mirzoev N.T., Ivanov V.V. et al. Clinical case of the novel coronavirus infection with the development of cardiovascular complications against the background of comorbid pathology. *Doctor.Ru*. 2022;21(6):25–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28
14. McCullough S.A., Goyal P., Krishnan U. et al. Electrocardiographic findings in Coronavirus Disease-19: insights on mortality and underlying myocardial processes. *J Card Fail*. 2020;26(7):626–632. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.06.005
15. Нестерова Е.А. Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;2(9):77–85. Nesterova EA. Fundamentals of electrocardiography. Normal EKG. *Cardiology: news, opinions, training*. 2016;2(9):77–85. (in Russian).
16. Inciardi R., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
17. Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):90–101. Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova I.A. Association of general blood count indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):90–101. (in Russian). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101
18. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H. et al. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34(8):9843–9853. DOI: 10.1096/fj.202001451
19. Sechi L.A., Colussi G., Bulfone L. et al. Short-term cardiac outcome in survivors of COVID-19: a systematic study after hospital discharge. *Clin. Res. Cardiol*. 2021;110(7):1063–1072. DOI: 10.1007/s00392-020-01800-z 

Поступила / Received: 24.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.02.2023

Оптимизация реабилитации больных коронарной болезнью сердца при укороченных сроках санаторного лечения

Э.В. Каспаров, С.В. Клеменков ✉, С.С. Горбунова

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние двухнедельного курса санаторного лечения с применением общих йодобромных ванн (ЙБВ) и физических тренировок (ФТ) на физическую работоспособность больных коронарной болезнью сердца (КБС) со стабильной стенокардией при разных способах их комбинирования.

Дизайн: рандомизированное, контролируемое, проспективное исследование.

Материалы и методы. Пациенты с КБС ($n = 126$) были разделены на 3 группы. В 1-й группе назначались ЙБВ и ФТ за 1,5–2,0 ч до ЙБВ (комплекс № 1). Во 2-й группе назначались ЙБВ и ФТ через 1,5–2,0 ч после ЙБВ (комплекс № 2). В 3-й (контрольной) группе назначались ЙБВ и лечебная гимнастика (комплекс № 3). Длительность лечения во всех группах составляла 2 нед. Результаты оценивали с помощью суточного мониторинга ЭКГ, спироэргометрии, велоэргометрии.

Результаты. Курс реабилитации больных КБС 1-й группы давал более выраженный тренирующий эффект и повышение коронарного резерва сердца, чем в других группах. Уменьшение показателей ишемии миокарда также было наибольшим после реабилитации комплексом № 1.

Заключение. Эффективность реабилитации больных КБС при уменьшении сроков применения ЙБВ и ФТ до 14 дней зависит от способа их комбинирования. Лучший результат был получен при назначении ФТ до приема ЙБВ.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, бальнеотерапия, физические тренировки, физическая работоспособность, нарушения сердечного ритма, ишемия миокарда.

Для цитирования: Каспаров Э.В., Клеменков С.В., Горбунова С.С. Оптимизация реабилитации больных коронарной болезнью сердца при укороченных сроках санаторного лечения. Доктор.Ру. 2023;22(2):21–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-21-25

Optimization of Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease in Shortened Sanatorium Treatment Time

E.V. Kasparov, S.V. Klemenkov ✉, S.S. Gorbunova

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North — separate division of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, 3 G, Partizana Zheleznyaka street, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

ABSTRACT

Aim: to study the effect of a two-week course of sanatorium treatment using both iodine-bromine baths (IBB) and physical training (PT) on physical performance of coronary heart disease (CHD) patients with stable angina when using their different combinations.

Design: the randomized, controlled, prospective study.

Materials and methods. The study included 126 CHD patients, divided into 3 groups. 42 patients (Group 1) were prescribed IBB and PT on a bicycle ergometer; with PT performed 1.5–2 hours before taking IBB (Complex No. 1). 43 individuals (Group 2) were prescribed IBB and PT, with the latter performed 1.5–2 hours after taking IBB (Complex No. 2). 41 patients (Group 3, control) received IBB and therapeutic exercises (TE) Complex No. 3). Physical factors in the groups of CHD patients were prescribed every other day, with the treatment duration being 2 weeks (14 days). The evaluation of the results in CHD patients was carried out using 24-hour Holter ECG monitoring, spiro- and bicycle ergometry.

Results. A spiro- and bicycle ergometry showed that the rehabilitation courses for CHD patients with the Complex No. 1 gives a more pronounced training effect and an increase in coronary reserve than the Complex No. 2 or when prescribing IBB and TE. The decrease in myocardial ischemia while 24-hour Holter ECG monitoring in CHD patients was also the largest after the Complex No. 1 rehabilitation. The training effect of the Complex, i.e. when PT was prescribed before taking IBB, led to both a greater increase in the coronary reserve and a decrease in myocardial ischemia in CHD patients, compared with either prescribing PT after taking IBB or when using IBB and TE.

Conclusion. Thus, the rehabilitation effectiveness for CHD patients with a shortened time of using iodine-bromine baths and physical training up to fourteen days depends on their combinations. The best result was obtained when prescribing PT before taking IBB.

Keywords: coronary heart disease, balneotherapy, physical training, physical performance cardiac arrhythmia, myocardial ischemia.

For citation: Kasparov E.V., Klemenkov S.V., Gorbunova S.S. Optimization of Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease in Shortened Sanatorium Treatment Time. Doctor.Ru. 2023;22(2):21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-21-25

✉ Клеменков Сергей Вениаминович / Klemenkov, S.V. — E-mail: klem55@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

Наличие болезней сердечно-сосудистой системы существенно ограничивает физическую активность человека. Одним из способов повышения физической работоспособности больных коронарной болезнью сердца (КБС) является разработка новых и совершенствование уже существующих методов лечения и реабилитации [1–9]. Ряд работ посвящен комплексному симультанному или комбинированному применению методов физиотерапии при КБС [10, 11]. В последние десятилетия срок санаторно-курортной реабилитации ограничивается 10–14 днями, поэтому возникла необходимость в разработке новых подходов в реабилитации при различных заболеваниях при уменьшении продолжительности восстановительного лечения. Одним из таких путей реабилитации больных КБС является поиск оптимального комбинирования физических факторов. Количество публикаций по этому вопросу незначительное [12, 13].

Цель исследования: изучить влияние двухнедельного курса санаторного лечения с применением общих йодобромных ванн (ЙБВ) и физических тренировок (ФТ) при разных способах их комбинирования на физическую работоспособность больных КБС со стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированное, контролируемое, проспективное исследование включены 126 больных КБС (средний возраст 52 ± 3 года) с длительностью заболевания 5–10 лет, без сопутствующих заболеваний. Критерии включения в исследование: КБС со стабильной стенокардией 2 функционального класса, добровольно подписанное информированное согласие на проведение лечения. Критерии исключения: КБС со стабильной стенокардией 1, 3 и 4 функционального классов, желудочковая аритмия 4а–4б класса по Б. Лауну, частая форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная тахикардия (чаще 2 раз в месяц), атриовентрикулярная блокада выше 1-й степени, полная блокада левой ножки пучка Гиса, сердечная недостаточность выше IIA стадии, противопоказания к бальнеотерапии и физическим тренировкам.

Стандартная медикаментозная терапия включала прием статинов, бета-адреноблокаторов, дезагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов. Восстановительное лечение осуществлялось в НИИ медицинских проблем Севера, санатории «Меркурий» и Центре квантовой медицины № 1 г. Красноярска. Исходно пациенты прошли обследование в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства. В процессе реабилитации пациенты продолжали прием медикаментозных средств. Локальным этическим комитетом был одобрен протокол восстановительного лечения.

Пациентов распределяли в 3 группы, сопоставимые по назначенным фармакологическим препаратам и дозам их применения, по возрасту, давности заболевания, величине индекса массы тела, факторам риска КБС (курение). Больные КБС 1-й группы ($n = 42$) прошли реабилитацию с применением общих искусственных ЙБВ и ФТ на велоэргометре, ФТ проводились за 1,5–2,0 ч до приема ЙБВ (комплекс № 1). Во 2-й группе ($n = 43$) ФТ проводились через 1,5–2,0 ч после приема ЙБВ (комплекс № 2). Третью группу ($n = 41$) составили пациенты, которые прошли реабилитацию с применением ЙБВ и лечебной гимнастики (ЛГ) за 1,5–2,0 ч до приема ЙБВ (комплекс № 3).

Количество ЙБВ и ФТ (1-я и 2-я группы), ЙБВ и ЛГ (3-я группа) в комплексах составляло по 7 сеансов. Лечение назначалось в первую половину дня через день при длительности

ти 2 нед. Температура общих ЙБВ $35\text{--}36^\circ\text{C}$, длительность 10–12 мин. ФТ на велоэргометре длились 30 мин при тренирующей мощности 50% от предельной (пороговой), длительность ЛГ составляла 30 мин, тренирующая частота сердечных сокращений при ФТ и ЛГ составляла 70% от пороговой.

Эффективность лечебного воздействия оценивали по клиническим параметрам и инструментальными методами. **Клинические параметры:** сбор анамнеза; физикальное обследование, определение роста, индекса массы тела, измерение АД и ЧСС. Пациенты вели дневник, в котором отмечали приступы стенокардии и количество таблеток принимаемого нитроглицерина в неделю для купирования приступов стенокардии. **Инструментальные методы:** электрокардиограмма покоя; проба с физической нагрузкой на велоэргометре с определением мощности пороговой нагрузки и величины двойного произведения (произведение систолического АД на ЧСС); спироэргометрия; суточное мониторирование электрокардиограммы. Рассчитывали потребление кислорода на 1 кг массы тела, частоту отдыха, среднее суточное количество желудочковых (1–3 класс по Б. Лауну) и наджелудочковых нарушений сердечного ритма (экстрасистол); в болевой и безболевой формах — среднее общее суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST, среднюю раздельную длительность эпизода депрессии сегмента ST (в минутах), общую суточную длительность депрессии сегмента ST (в минутах). Все обследования были выполнены до и после курса восстановительного лечения.

Для статистической обработки применяли программы «Statistica v. 6.0» («Statsoft Inc.») и «Microsoft Excel 9.0». При нормальном распределении учитывали среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости менее 0,05. При сравнении полученных данных между группами высчитывали среднеарифметическое значение, стандартное отклонение от генеральной совокупности. Если результаты не подчинялись нормальному закону распределения, использовали U-test Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинических показателей

После курса восстановительного лечения отмечено уменьшение жалоб больных на боли в прекардиальной зоне, сердцебиения, перебои в работе сердца, ощущения нехватки воздуха при нагрузках (физических и эмоциональных). При анализе дневников пациентов выявлено, что после курса лечения во всех группах пациентов частота приступов стенокардии и количество таблеток нитроглицерина, принимаемого для купирования приступов стенокардии, в неделю уменьшались статистически значимо, причем в 1-й группе больных КБС оно было большим, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$; табл. 1). После курса реабилитации во всех группах пациентов достоверно уменьшилась величина офисного систолического и диастолического АД ($p < 0,05$; табл. 1).

Динамика показателей физической работоспособности

Уровень физической работоспособности в группах пациентов до восстановительного лечения не имел статистических различий. По окончании реабилитационного курса у больных 1–3-х групп отмечался прирост показателей физической работоспособности по сравнению с исходными величинами, причем их увеличение в 1-й группе пациентов с КБС было большим, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,01$; табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Клинические показатели у пациентов с коронарной болезнью сердца в процессе реабилитации (M ± SD)
Clinical parameters of patients with coronary heart disease during rehabilitation (M ± SD)

Показатель	Группа пациентов	До реабилитации	После реабилитации	p	p	
					до реабилитации	после реабилитации
Частота приступов стенокардии в неделю	1-я	4,62 ± 0,02	3,53 ± 0,03	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	4,58 ± 0,03	3,97 ± 0,02	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	4,63 ± 0,03	3,84 ± 0,02	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,01
Количество таблеток принимаемого нитроглицерина в неделю	1-я	3,69 ± 0,04	2,90 ± 0,05	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	3,73 ± 0,03	3,29 ± 0,04	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	3,67 ± 0,04	3,08 ± 0,02	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,01
ЧСС покоя, уд/мин	1-я	70,9 ± 0,4	67,0 ± 1,1	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	> 0,05
	2-я	71,4 ± 0,4	66,1 ± 1,0	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	> 0,05
	3-я	70,7 ± 0,5	65,6 ± 1,2	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	> 0,05
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	1-я	124,9 ± 1,2	120,8 ± 1,3	< 0,05	p ₁₋₂ > 0,05	> 0,05
	2-я	125,8 ± 1,1	120,7 ± 1,5	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	> 0,05
	3-я	125,6 ± 1,2	121,3 ± 1,3	< 0,05	p ₂₋₃ > 0,05	> 0,05
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	1-я	87,8 ± 1,1	84,1 ± 1,0	< 0,05	p ₁₋₂ > 0,05	> 0,05
	2-я	88,2 ± 1,2	83,3 ± 1,2	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	> 0,05
	3-я	87,7 ± 1,2	83,4 ± 1,1	< 0,05	p ₂₋₃ > 0,05	> 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	1-я	6,15 ± 0,10	5,32 ± 0,12	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	> 0,05
	2-я	6,13 ± 0,11	5,22 ± 0,13	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	> 0,05
	3-я	6,21 ± 0,13	5,29 ± 0,16	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	> 0,05

Таблица 2 / Table 2

Величина показателей физической работоспособности у пациентов с коронарной болезнью сердца в процессе реабилитации (M ± SD)
Physical capability of patients with coronary heart disease during rehabilitation (M ± SD)

Показатель физической работоспособности	Группа пациентов	До реабилитации	После реабилитации	p	p	
					до реабилитации	после реабилитации
Мощность пороговой нагрузки, Вт	1-я	102,1 ± 0,9	129,4 ± 0,4	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	102,4 ± 0,7	116,2 ± 0,4	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	101,9 ± 1,1	124,7 ± 0,3	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,01
Двойное произведение, ед.	1-я	204,8 ± 1,5	255,2 ± 1,2	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	203,9 ± 1,2	219,1 ± 1,3	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	203,7 ± 1,1	231,2 ± 0,8	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,01
Частное отдыха, ед.	1-я	2,11 ± 0,02	2,49 ± 0,02	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	2,14 ± 0,03	2,26 ± 0,02	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	2,12 ± 0,02	2,37 ± 0,03	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,01
Потребление кислорода на 1 кг массы тела, мл/мин/кг	1-я	19,21 ± 0,11	21,92 ± 0,10	< 0,01	p ₁₋₂ > 0,05	< 0,01
	2-я	18,88 ± 0,13	20,43 ± 0,11	< 0,01	p ₁₋₃ > 0,05	< 0,01
	3-я	19,07 ± 0,09	20,75 ± 0,08	< 0,01	p ₂₋₃ > 0,05	< 0,05

Результаты суточного мониторингирования электрокардиограммы

До начала реабилитации среднее суточное количество желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма, а также показателей депрессии сегмента ST не имело статистических различий в 1–3-й группах больных КБС (p > 0,05). По окончании реабилитации у больных 1-й группы определялось достоверное уменьшение среднего суточного количества желудочковых нарушений сердечного

ритма с 1345 ± 62 до 612 ± 12, во 2-й группе — с 1312 ± 25 до 843 ± 22; в 3-й группе — с 1384 ± 36 до 729 ± 13 (p < 0,01). Число наджелудочковых нарушений сердечного ритма в 1-й группе уменьшилось с 145 ± 5 до 44 ± 3, во 2-й — с 148 ± 4 до 75 ± 2, в 3-й — с 151 ± 4 до 66 ± 2 (p < 0,01). Следует отметить, что в 1-й группе уменьшение величин желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма было наибольшим по сравнению со 2-й и 3-й группами (p < 0,01). После курса реабилитации среднее общее

суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST в болевой и безболевой формах у пациентов 1-й группы уменьшалось с $11,1 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,2$, во 2-й — с $11,0 \pm 0,1$ до $4,9 \pm 0,2$, в 3-й — с $11,2 \pm 0,1$ до $4,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).; Общая суточная величина депрессии сегмента ST в болевой и безболевой формах уменьшалась в 1-й группе с $38,1 \pm 2,1$ до $14,3 \pm 0,4$ мин, во 2-й — с $37,8 \pm 2,0$ до $18,2 \pm 0,6$ мин, в 3-й — с $37,2 \pm 1,4$ до $16,1 \pm 0,1$ мин ($p < 0,01$). Средняя длительность эпизода депрессии сегмента ST в болевой форме уменьшалась в 1-й группе с $4,1 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,09$ мин, во 2-й — с $4,2 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,1$ мин, в 3-й — с $4,0 \pm 0,08$ до $2,9 \pm 0,1$ мин ($p < 0,01$). Средняя длительность эпизода депрессии сегмента ST в безболевой форме уменьшалась в 1-й группе с $4,1 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,1$ мин, во 2-й — с $4,0 \pm 0,1$ до $3,2 \pm 0,1$ мин, в 3-й — с $4,2 \pm 0,06$ до $2,8 \pm 0,1$ мин ($p < 0,01$).

После применения комплекса № 1 у больных КБС уменьшение величины показателей депрессии сегмента ST было наибольшим по сравнению с комплексами № 2 и № 3 ($p < 0,05$). При анализе результатов реабилитации установлено, что увеличение показателей физической работоспособности у больных КБС под влиянием комплекса № 1 по сравнению с комплексами № 2 и № 3 было наибольшим. Это означает, что назначение ФТ до приема ЙБВ у больных КБС дает более выраженный тренирующий эффект, чем назначение ФТ после приема ЙБВ или ЙБВ и ЛГ. Эти данные подтверждаются результатами суточного мониторирования ЭКГ. Следует также отметить, что тренирующий эффект комплекса № 2 оказался статистически более низким, чем тренирующий эффект комплекса № 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия срок санаторно-курортной реабилитации чаще стал ограничиваться 10–14 днями, поэтому возникла необходимость в разработке новых подходов к реабилитации различных заболеваний при уменьшении продолжительности восстановительного лечения. Одним из таких путей в реабилитации больных КБС является поиск оптимального комбинирования физических факторов.

В работе С.Р. Кузнецова и соавт. [12] было доказано, что реабилитация больных КБС в сочетании с гипертонической болезнью с помощью комбинированного применения бальнеотерапии с ФТ или электротерапией в условиях санатория при назначении за двухнедельный период 10 физиотерапевтических комплексов дает такой же результат, как и курс продолжительностью 21 день. В этих исследованиях не изучался вопрос по поиску оптимального комбинирования физических факторов. Мы попытались найти ответ на этот вопрос.

Двухнедельное применение общих ЙБВ и ФТ при назначении ФТ до приема общей ванны у больных КБС обуславливает нарастание тренирующего эффекта. Это проявляется увеличением уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца и оказывается более эффективным по сравнению с двухнедельным применением общих ЙБВ и ФТ при назначении ФТ после приема общей ванны или двухнедельным применением общих ЙБВ и ЛГ. Увеличение коронарного резерва сердца у больных КБС при применении реабилитационных комплексов, включающих бальнеотерапию в виде общих ЙБВ с ФТ или ЛГ, подтверждается уменьшением величины показателей депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования электрокардиограм-

мы. Показатели депрессии сегмента ST достоверно уменьшились при двухнедельном комбинированном применении общих ЙБВ и ФТ при назначении ФТ до приема общей ванны по сравнению с двухнедельным комбинированным применением общих ЙБВ и ФТ после приема общей ванны или двухнедельным применением общих ЙБВ и ЛГ. Проявлением антиишемического действия и нарастания коронарного резерва сердца у больных КБС под действием реабилитационного комплекса, включающего бальнеотерапию и ФТ, является также уменьшение нарушений сердечного ритма — в достоверно большей степени при назначении ЙБВ и ФТ до приема общей ванны по сравнению с применением ЙБВ и ФТ после приема общей ванны. Важным обстоятельством оказывается и то, что тренирующий эффект и повышение коронарного резерва сердца у больных КБС после применения комплекса, включающего общие ЙБВ и ФТ после приема общей ванны, оказывается статистически более низким, чем тренирующий эффект комплекса, включающего ЙБВ и ЛГ.

Клинические результаты также подтверждают это. Как известно, ФТ обладают широким спектром воздействия на механизмы патогенеза при КБС. При этом основное тренирующее воздействие ФТ заключается в приросте сократительной способности миокарда за счет улучшения в нем метаболических процессов, а также увеличения парасимпатических и уменьшения симпатических влияний на сердце. В работе Э.В. Каспарова и соавт. [13] показано, что методы бальнеотерапии (общие углекислые, радоновые, хлоридно-натриевые, йодобромные, азотные, кислородные, хвойно-жемчужные, а также общие пресные ванны) у больных с КБС при курсовом применении дают тренирующий эффект за счет увеличения преднагрузки и уменьшения постнагрузки на сердце посредством изменения центральной и периферической гемодинамики, а также вегетативных влияний на сердце.

Влияние на ишемию миокарда обусловлено в большей степени минеральной составляющей ванн (углекислота, радон и т.д.). Таким образом, механизмы тренирующего воздействия ФТ и бальнеотерапевтических методов у больных с КБС существенно различаются. При их комбинированном использовании выявляются новые закономерности. Одна из них установлена в данном исследовании. Большой эффект комплекса № 1 по сравнению с комплексами № 2 и № 3, вероятно, обусловлен тем, что такое комбинирование физических факторов оказывает менее нагрузочное действие на сердечно-сосудистую систему и приводит к большему тренирующему эффекту и повышению коронарного резерва сердца. Это подтверждается и тем, что комбинированное применение бальнеотерапии с ФТ, когда ФТ назначаются после приема ЙБВ, оказывается менее эффективным у больных с КБС, чем комбинированное применение бальнеотерапии и ЛГ.

Таким образом, эффективность двухнедельных укороченных курсов восстановительного лечения больных КБС при применении бальнеотерапии в виде общих ЙБВ и ФТ зависит от способа комбинирования. Наибольшей она оказывается при назначении ФТ до приема общей ЙБВ. Комбинированное применение общих ЙБВ и ФТ у больных КБС при укороченных двухнедельных курсах восстановительного лечения, когда ФТ назначаются после приема общей ванны, оказывается менее эффективным, чем комбинированное применение общих ЙБВ и ЛГ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Каспаров Э.В. — концепция и дизайн, анализ данных, написание статьи, утверждение рукописи к публикации;

Клеменков С.В. — концепция и дизайн, анализ данных, написание статьи; Горбунова С.С. — сбор и обработка материалов, анализ данных, написание статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kasparov, E.V. — concept and study design, data processing analysis, article preparation, approval of the manuscript for publication; Klemenkov, S.V. — concept and study design, data processing analysis, article preparation; Gorbunova, S.S. — collection of materials of the study, data processing analysis, article preparation.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North — separate division of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science. The study was conducted with the informed consent of the patients.


Об авторах / About the authors

Каспаров Эдуард Вильямович / Kasparov, E.V. — д. м. н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», заместитель директора ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» по научной работе. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 3Г. eLIBRARY.RU SPIN: 8848-3659. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: org@imprn.ru

Клеменков Сергей Вениаминович / Klemenkov, S.V. — д. м. н., профессор, научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 3Г. eLIBRARY.RU SPIN: 1565-5540. <https://orcid.org/0000-0002-2706-0519>. E-mail: klem55@mail.ru

Горбунова Светлана Сергеевна / Gorbunova, S.S. — врач-физиотерапевт НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 3Г. eLIBRARY.RU SPIN: 9448-8314. E-mail: klem55@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Сокуров А.В. и др. Медицинская реабилитация: отечественный научный публикационный поток. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2020;97(4):5–10. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Sokurov A.V. et al. Medical rehabilitation: domestic scientific publication stream. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2020;97(4):5–10. (in Russian). DOI: 10.17116/kurort2020970415
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Медицинский совет. 2022;16(6):273–279. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. Medical Council. 2022;16(6):273–279. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279
- Dibben G., Faulkner J., Oldridge N. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2021;6(11):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub4
- Vilela E.M., Ladeiras-Lopes R., Joao A. et al. Current role and future perspectives of cardiac rehabilitation in coronary heart disease. World J. Cardiol. 2021;13(12):695–709. DOI: 10.4330/wjc.v13.i12.695
- Epstein E., Maisel S., Maysent K. et al. Cardiac rehabilitation for coronary artery disease: latest updates. Curr. Opin. Cardiol. 2021;36(5):556–564. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000895
- Taylor R.S., Dalal H.M., McDonagh S.T.J. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. Nat. Rev. Cardiol. 2022;19(3):180–194. DOI: 10.1038/s41569-021-00611-7
- Nichols S., McGregor G., Breckon J. et al. Current insights into exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. Int. J. Sports Med. 2021;42(1):19–26. DOI: 10.1055/a-1198-5573
- Xia T.L., Huang F.Y., Peng Y. et al. Efficacy of different types of exercise-based cardiac rehabilitation on coronary heart disease: a network meta-analysis. J. Gen. Intern. Med. 2018;33(12):2201–2209. DOI: 10.1007/s11606-018-4636-y
- McGregor G., Powell R., Kimani P. et al. Does contemporary exercise-based cardiac rehabilitation improve quality of life for people with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(6):e036089. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036089
- Князева Т.А., Бадтиева В.А., Никифорова Т.И. Комплексирование физических тренировок с физиотерапевтическими методами восстановления метаболизма миокарда в реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром и кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2020;97(5):5–12. Knyazeva T.A., Badtieva V.A., Nikiforova T.I. Physical training integration with physiotherapeutic methods of myocardial metabolism recovery in the rehabilitation of patients after acute coronary syndrome and cardio-surgical myocardial revascularization. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2020;97(5):5–12. (in Russian). DOI: 10.17116/kurort2020970515
- Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Магнитолазеротерапия и радоновые ванны в лечении больных ишемической болезнью сердца. Лазерная медицина. 2021;25(приложение3):61. Lebedeva O.D., Achilov A.A. Magnetolaser therapy and radon baths in the treatment of patients with coronary heart disease. Laser Medicine. 2021;25(S3):61. (in Russian). DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3S-61
- Кузнецов С.Р., Клеменков С.В., Каспаров Э.В. и др. Восстановительное лечение больных сочетанной патологией стабильной стенокардией и гипертонической болезнью укороченными курсами санаторного лечения. Красноярск–Москва; 2009. 144 с. Kuznecov S.R., Klemenkov S.V., Kasparov E.V. et al. Rehabilitation treatment of patients with concomitant pathology of stable angina pectoris and hypertension with shortened courses of sanatorium treatment. Krasnoyarsk–Moscow; 2009. 144 p. (in Russian).
- Каспаров Э.В., Клеменков С.В. Медицинская реабилитация населения Восточной Сибири и севера с ишемической болезнью сердца с аритмиями с помощью бальнеотерапии. Красноярск; 2019; 1. 214 с. Kasparov E.V., Klemenkov S.V. Medical rehabilitation of the population of Eastern Siberia and the north with coronary heart disease with arrhythmias using balneotherapy. Krasnoyarsk; 2019; 1. 214 s. (in Russian). 

Поступила / Received: 26.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2023



Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры

Ю.Р. Гвоздева, Е.А. Кантимирова ✉, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: в клинических примерах продемонстрировать сложности диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. **Основные положения.** Спектр клинических проявлений синдрома постуральной ортостатической тахикардии различается у разных пациентов и может иметь сходный клинический фенотип с большим числом неврологических и соматических заболеваний.

Заключение. Представленные нами клинические случаи демонстрируют значимость диагностических мероприятий в проведении дифференциальной диагностики синдрома с другими видами нарушения сознания. Активный тест стоя, который можно легко выполнить, может немедленно дать диагностическую подсказку, если он подтверждается историей характерной хронической ортостатической непереносимости, постуральным учащением сердечного ритма и разнообразной панорамой сопутствующих жалоб.

Ключевые слова: синдром постуральной ортостатической тахикардии, потери сознания, диагностика.

Для цитирования: Гвоздева Ю.Р., Кантимирова Е.А., Дмитренко Д.В. Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры. Доктор.Ру. 2023;22(2):26–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31



Problems with the Diagnostics of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. Case Studies

Yu.R. Gvozdeva, E.A. Kantimirova ✉, D.V. Dmitrenko

Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To demonstrate the complexity in diagnosing postural orthostatic tachycardia syndrome.

Key Points. Clinical manifestations of postural orthostatic tachycardia syndrome vary and can have a clinical phenotype that is similar to a number of neurological and somatic conditions.

Conclusion. The case studies presented demonstrate the significance of diagnostic manoeuvres in differentiating this syndrome from other types of impairment of consciousness. An active test in standing position which is easy to conduct can be a diagnostic prompt, if it is verified with a history of typical chronic orthostatic intolerance, postural heart acceleration, and a variety of accompanying complaints.

Keywords: postural orthostatic tachycardia syndrome, loss of consciousness, diagnostics.

For citation: Gvozdeva Yu.R., Kantimirova E.A., Dmitrenko D.V. Problems with the diagnostics of postural orthostatic tachycardia syndrome. Case studies. Doctor.Ru. 2023; 22(2):26–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31

ВВЕДЕНИЕ

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) — гетерогенный клинический синдром, характеризующийся чрезмерным увеличением ЧСС в положении стоя при отсутствии ортостатической гипотензии в сочетании с хроническими симптомами ортостатической непереносимости [1].

Истинная распространенность СПОТ не выяснена. Отдельные исследования демонстрируют распространенность 0,2–1,0% населения с преобладанием у женщин в соотношении 4 : 1. Средний возраст пациентов 12–50 лет [1, 2]. В 2016 г. М. AbdelRazek и соавт. показали заболеваемость СПОТ в округе Олмстед (Миннесота, США) 10,1 на 100 тыс. населения, при этом отмечалось увеличение заболеваемости за последние 17 лет в 4 раза [3].

Патогенез развития данного синдрома многогранен, многие звенья которого остаются невыясненными. Первоначально СПОТ связывали с вегетативной дисфункцией. Позже появилось понимание возможных механизмов, ответственных за развитие данного синдрома, в том числе нейропатии тонких миелинизированных и немиелинизированных

волокон, повышение активности тучных клеток [4], повышенную чувствительность β-адренорецепторов сердца [5].

В настоящее время изучаются возможные аутоиммунные механизмы данного состояния. У многих пациентов СПОТ возникает после перенесенного острого лихорадочного заболевания предположительно вирусного происхождения. Накопленный за время пандемии COVID-19 опыт показал, что в течение нескольких недель после исчезновения основных симптомов коронавирусной инфекции и отрицательного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 появляются симптомы, характерные для СПОТ [6, 7]. Более выражены данные проявления у людей молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин, как часть постковидного синдрома, предположительно возникшая в результате поствирусной аутоиммунной реакции [8]. В качестве других провоцирующих факторов часто указываются физическая травма (например, сотрясение мозга), менархе, беременность или хирургическое вмешательство.

Симптомы ортостатической непереносимости возникают при переходе в положение стоя и уменьшаются в положении лежа. Включают сердцебиение, боль или дискомфорт в груди,

✉ Кантимирова Елена Анатольевна / Kantimirova, E.A. — E-mail: kantilea@mail.ru

головокружение, нечеткость зрения, одышку, головную боль, утомляемость и дрожь в теле [1], тошноту, диспепсию, вздутие живота, диарею или запор, иногда рвоту [9]. У 50% пациентов в положении стоя развиваются акроцианоз и похолодание нижних конечностей [10]. Эти пациенты также часто страдают когнитивной дисфункцией [11], нарушениями сна [12] и непереносимостью физических нагрузок [13]. Эти симптомы могут усугубляться многочисленными факторами: обезвоживанием, тепловым воздействием, длительным лежачим положением, употреблением алкоголя, менструальным периодом и тяжелой физической нагрузкой. Эпизоды нарушения сознания при СПОТ встречаются у 30–50% пациентов [14, 15], что требует дифференциальной диагностики с эпилепсией. Зачастую таким пациентам неверно устанавливается диагноз и назначаются противоэpileптические препараты [16]. Практически у всех пациентов наблюдаются частые предсинкопальные эпизоды, нарушающие функциональную активность, что также требует проведения дифференциальной диагностики с нарушениями сердечного ритма [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка Л., 18 лет. Жалобы на пароксизмы, развивающиеся всегда в вертикальном положении, начинающиеся с потемнения в глазах, затем происходят нарушение сознания и падение. Если пациентка успевает сесть или прилечь, то нарушения сознания и мышечного тонуса нет. Также отмечает давящую/пульсирующую головную боль в височно-затылочной области, 6 баллов по ВАШ, развивающуюся во время обучения в школе или внешкольных занятий, продолжительностью менее 4 ч. Боль уменьшается после физической нагрузки, чаще регистрируется при нерегулярном приеме пищи. После восстановления сознания регистрируются повышение АД и тахикардия.

Перинатальный анамнез не отягощен. Росла и развивалась по возрасту. Головная боль с 7 лет, в том числе во время ночного сна. В 2019 г. впервые зарегистрированы синкопы.

Черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, укусы клеща отрицает. В анамнезе удар головой без клинических проявлений. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен.

В неврологическом статусе: без очаговой, менингеальной симптоматики.

По данным ранее проведенной рутинной ЭЭГ (в 2011, 2022 гг.) эпилептиформная активность не зарегистрирована.

МРТ головного мозга обзорная (в 2011, 2019, 2020 гг.): потенциально эпилептогенные структурные изменения отсутствуют, киста эпифиза.

Магнитно-резонансная ангиография артерий и вен головного мозга: виллизиев круг разомкнут.

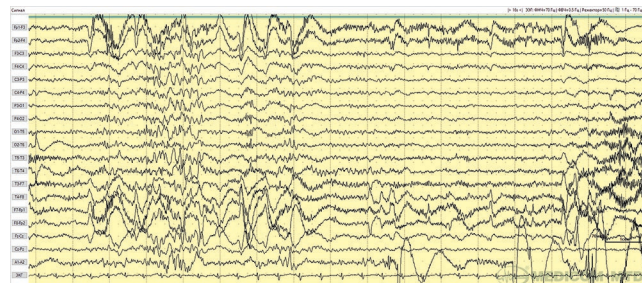
Суточное мониторирование АД: в пределах нормы.

По данным видео-ЭЭГ мониторинга: корковая ритмика сформирована по возрасту. Иктальная и интериктальная эпилептиформная активность не зарегистрирована. При проведении активного теста стоя зарегистрировано увеличение ЧСС на 40 уд/мин при вертикализации в сравнении с горизонтальным состоянием, АД без изменений, замедление восстановления ЧСС. На ЭЭГ в этот момент регистрировались диффузные вспышки тета-волн, клинически зарегистрировано ощущение головокружения, тошноты (предсинкопальное состояние) (рис. 1).

На основании клинических данных и дополнительных методов обследования был установлен клинический диагноз: СПОТ с ортостатическими синкопами на фоне вегетативной дисфункции. Эпизодическая головная боль напряжения.

Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ в биполярном продольном отведении во время активного теста стоя: регистрируются диффузные вспышки тета-волн амплитудой до 150 мкВ, продолжительностью 1,5 с, учащение ЧСС до 140 уд/мин

Fig. 1. An EEG fragment (bipolar lateral lead) during an active test in standing position: diffuse theta waves up to 150 mкV lasting for 1.5 s, heart acceleration up to 140 bpm



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка П., 19 лет, обратилась с жалобами на головную боль в лобно-височной локализации пульсирующего характера с тошнотой, 7 баллов по ВАШ, усиливающиеся эпизодически при неловких движениях в шейном отделе. Синкопы из вертикального положения при резкой вертикализации или во время ходьбы регистрируются 2–3 раза в неделю, в ночное время при посещении туалета. Также отмечает нарушение засыпания, частые пробуждения во время ночного сна с трудностью повторного засыпания. В течение нескольких лет наблюдалась у психолога с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, паническими атаками. Отмечала сезонное нарушение настроения с эпизодами снижения настроения в осенне-зимний период. С сентября 2021 г. регистрируются постоянные цефалгии, частые синкопы. Снижение настроения в это время отрицает.

В соматическом и неврологическом статусе: без значимых изменений.

Пациентка обследована:

- холтеровское мониторирование электрокардиограммы: ритм синусовый с ЧСС 57–159 уд/мин; средняя ЧСС 90/94/83;
- СМАД: среднее АД 100/59 мм рт. ст., днем 105/62 мм рт. ст., ночью 91/52 мм рт. ст.;
- МРТ головного мозга: арахноидальная киста левой гемисферы мозжечка;
- ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: венозная дисфункция внутренней яремной вены;
- рентгенография шейного отдела позвоночника: нестабильность C5-C6, C6-C7, C2-C3-C4-C5;
- видеоЭЭГ мониторинг + канал ЭКГ с активным тестом стоя: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Во время проведения активного теста стоя отмечалось увеличение ЧСС с 76 до 110 уд/мин (прирост более 30 уд/мин), АД до вертикализации 105/60 мм рт. ст., после вертикализации 103/60 мм рт. ст.

На основании клинических данных и дополнительных методов обследования был установлен клинический диагноз: СПОТ с ортостатическими синкопами на фоне вегетативной дисфункции. Сопутствующий диагноз: Хроническая головная боль напряжения с болезненностью перикраниальных мышц. Диссомния с нарушением латентности ко сну, интрасомническими и постсомническими нарушениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр клинических проявлений СПОТ различается у разных пациентов и может иметь сходный клинический фенотип с большим числом неврологических и соматических заболеваний [18].

В целом спектр жалоб пациентов со СПОТ можно разделить по системам (табл. 1) [19].

Во многих случаях присутствующие симптомы неспецифичны по природе, охватывают несколько систем организ-

ма и часто даже не связаны с ортостатической непереносимостью. Какое-либо идентифицируемое вегетативное нарушение может отсутствовать [20–22].

С другой стороны, по данным литературы, 2 из 3 пациентов сообщают не менее чем о 10 различных симптомах [23], что затрудняет диагностику.

Критерии СПОТ были дополнены и одобрены крупными международными неврологическими, вегетативными и кардиологическими обществами (табл. 2) [1, 24, 25].

Таблица 1 / Table 1

Основные клинические проявления синдрома постуральной ортостатической тахикардии
Main clinical manifestations of postural orthostatic tachycardia syndrome

Сердечно-сосудистая система	Основные симптомы: ортостатическая непереносимость, ортостатическая тахикардия, сердцебиение, головокружение, дурнота, предобморочное состояние, непереносимость физической нагрузки
	Дополнительные симптомы: одышка, боль/дискомфорт в груди, акроцианоз, феномен Рейно, венозный застой, отек конечностей.
Общие симптомы	Общее ухудшение самочувствия, хроническая усталость, утомляемость, непереносимость жары или холода, повышение или понижение температуры тела, слабость
Нервная система	Головная боль/мигрень, помутнение сознания («мозговой туман»), потери сознания, когнитивные нарушения, проблемы с концентрацией внимания, тревога, дрожь в теле, чувствительность к свету и звуку, нечеткость/туннельное зрение, невропатическая боль (регионарная), нарушения сна, непроизвольные движения
Костно-мышечная система	Мышечная усталость, слабость, боль в мышцах
Желудочно-кишечная система	Тошнота, нарушение моторики, гастропарез, запор, диарея, боль в животе, снижение массы тела
Дыхательная система	Гипервентиляционный синдром, бронхиальная астма, одышка
Мочеполовая система	Дисфункция мочевого пузыря, никтурия, полиурия
Кожа	Петехии, сыпь, эритема, телеангиоэктазии, нарушения вазомоторной регуляции, потливость, бледность, приливы

Таблица 2 / Table 2

Диагностические критерии синдрома постуральной ортостатической тахикардии
Diagnostic criteria of postural orthostatic tachycardia syndrome

Параметр	Критерии
Увеличение ЧСС у взрослых	≥ 30 уд/мин в течение 10 мин вертикального положения или запрокидывания головы вверх
Увеличение ЧСС у подростков в возрасте 12–19 лет	≥ 40 уд/мин в течение 10 мин вертикального положения или запрокидывания головы вверх
Отсутствие ортостатической гипотензии	Ортостатическая гипотензия — устойчивое падение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. в течение 3 мин вертикального положения
История хронической ортостатической непереносимости и других типичных симптомов, связанных с СПОТ	≥ 6 мес*
Отсутствие других состояний, провоцирующих синусовую тахикардию	Отсутствие тревожных расстройств, гипервентиляции, анемии, лихорадки, боли, инфекции, дегидратации, гипертиреоза, феохромоцитомы, приема кардиоактивных препаратов (симпатомиметики, антихолинергические средства)

* Этот критерий может быть спорным и не принимается единогласно, поскольку пациенты могут обратиться за медицинской помощью раньше из-за растущей осведомленности о синдроме. Тем не менее симптомы короче 3 мес должны быть повторно оценены для подтверждения диагноза.

* This criterion can be arguable and can be not widely accepted, since patients can ask for help earlier due to the growing awareness of the syndrome. However, any symptoms lasting for less than 3 months should be assessed for diagnosis verification.

Обследование пациента со СПОТ включает различные методы тестирования сердечно-сосудистой, вегетативной систем (табл. 3) [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика СПОТ представляет собой важную междисциплинарную проблему, требующую активного взаимодействия

терапевтов, кардиологов, неврологов, специалистов по функциональной диагностике. Осложняющим фактором является отсутствие патологии по данным физикального, неврологического и инструментального обследований в межприступный период, а также гетерогенность симптомов, которые могут маскировать лежащую в основе СПОТ причину и отвлекать внимание клинициста на другие состояния с похожи-

Таблица 3 / Table 3

Диагностические методы, рекомендуемые при обследовании пациента с подозрением на синдром постуральной ортостатической тахикардии

Diagnostic methods recommended for examination of patients with suspected postural orthostatic tachycardia syndrome

Диагностический тест	Результаты диагностики	Комментарии
Тест наклона головы вверх с неинвазивным мониторингом ЧСС	Характерна ортостатическая синусовая тахикардия и воспроизведение симптомов ортостатической непереносимости. Отсутствие ортостатической гипотензии	«Золотой стандарт» диагностики СПОТ
24 (48)-часовое мониторирование ЭКГ	Учащение пульса днем и утром после пробуждения. Нормальный пульс ночью. Снижение вариабельности сердечного ритма	Тест может быть использован для подтверждения диагноза и для того, чтобы отличить СПОТ от неадекватной синусовой тахикардии (повышенная ЧСС > 90 уд/мин в течение 24 ч и отсутствие типичного ночного провала)
Внешние или имплантируемые петлевые регистраторы	ЭКГ запись спонтанных обмороков. Бради- или тахикардия. Эпилепсия Психогенный псевдообморок Контроль сердечного ритма	В очень сложных диагностических случаях с множественными обмороками, травматическим обмороком, амнезией, резистентностью к терапии, клиническим подозрением на аритмию и эпилепсию этот метод может быть рекомендован с ограничениями
24-часовой амбулаторный мониторинг АД	Гипертоническая или гипотензивная тенденция. Фенотип низкого АД	Результаты мониторирования АД могут быть использованы для коррекции терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Гиповолемический тип СПОТ обычно демонстрирует тенденцию к гипотензии, а фенотип низкого АД может быть направлен на вазоактивные и увеличивающие объем циркулирующей крови препараты
ЭКГ с нагрузкой	Степень снижения общей физической работоспособности и аномальных гемодинамических реакций во время упражнений	Этот метод можно использовать для количественной оценки оставшихся физических возможностей и может играть роль в реабилитации. Это также может быть рекомендовано, если пациент теряет сознание во время физической нагрузки
Эхокардиография	Структурные изменения сердца	Эхокардиография рекомендуется для исключения возможных основных сердечных изменений, если физикальные данные и базовое кардиологическое исследование предполагают наличие структурных изменений в сердце
Маневр Вальсальвы	Преувеличенное АД и скачок ЧСС в фазе IV	Его можно использовать в качестве подтверждающего теста; это также предполагает наличие «гиперадренергического» типа СПОТ
Активный тест стоя	Те же диагностические критерии, что и для ортостатического теста	Его можно использовать для первоначального скрининга и в клиниках, не имеющих доступа к полностью оборудованной автономной лаборатории. Хронотропный ответ может быть притуплен пациентом с помощью мышечной помпы

Диагностический тест	Результаты диагностики	Комментарии
Лабораторные тесты	Анемия, электролитные нарушения, заболевания щитовидной железы, нарушения гормонов надпочечников, повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в крови и моче (особенно норадреналина плазмы во время тилт-теста)	Этот тест (за исключением катехоламинов) следует учитывать при базовом обследовании
Несердечно-сосудистые вегетативные функциональные тесты: желудочно-кишечные функциональные тесты, тест на вазомоторную функцию, другие вегетативные тесты, если они доступны и подходят	Вегетативная невропатия в различных органах и зонах тела	Эти очень специфические тесты должны выполняться центрами с достаточным опытом и доступом к соответствующим образом оборудованным лабораториям. Положительные результаты подтверждают диагноз «нейропатического» подтипа СПОТ

ми проявлениями (тревожные расстройства, гипертиреоз, феохромоцитому, астению, ортостатическую гипотензию, гипокортизолемию или другие эндокринологические расстройства). Активный тест стоя, который легко выполнить, может немедленно дать диагностическую подсказку, если он подтверждается историей характерной хронической

ортостатической непереносимости, постуральным учащением сердечного ритма и разнообразной панорамой сопутствующих жалоб. Причинами растущего интереса к СПОТ являются его огромное влияние на качество жизни пациентов, а также нерешенные диагностические и терапевтические трудности.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гвоздева Ю.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание введения, обсуждения; Кантимирова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, подбор собственных данных, написание и редактирование текста рукописи; Дмитренко Д.В. — создание концепции статьи, проверка критически важного содержания, подбор собственных данных, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gvozdeva, Yu.R. — thematic publications reviewing, introduction, discussion part of the text; Kantimirova, E.A. — thematic publications reviewing, selection of proprietary data, preparation and editing of the text of the article; Dmitrenko, D.V. — concept of the article, review of critically important material, selection of proprietary data, text editing, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors


Гвоздева Юлия Романовна / Gvozdeva, Yu.R. — студент лечебного факультета ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9242-2838>.

Кантимирова Елена Анатольевна / Kantimirova, E.A. — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9429-2288. <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>. E-mail: kantilea@mail.ru

Дмитренко Диана Викторовна / Dmitrenko, D.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sheldon R.S., Grubb II B.P., Olshansky B. et al. Heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):41–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
- Arnold A.C., Ng J., Raj S.R. Postural tachycardia syndrome — diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton. Neurosci.* 2018;215:3–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.005
- AbdelRazek M., Low Ph., Rocca W., Singer W. Epidemiology of postural tachycardia syndrome (S18.005). *Neurology*. 2019;92(15Suppl.):S18.005
- Shibao C., Arzubiaga C., Roberts L.J. et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension*. 2005;45(3):385–390. DOI: 10.1161/01.HYP.0000158259.68614.40
- Haensch C.A., Lerch H., Schlemmer H. et al. Cardiac neurotransmission imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine in postural tachycardia syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010;81(3):339–343. DOI: 10.1136/jnnp.2008.168484
- Johansson M., Stahberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the swedish experience. *Am. Coll. Cardiol. Case Rep.* 2021;3(4):573–580. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009
- Miglis M.G., Prieto T., Shaik R. et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin. Auton. Res.* 2020;30(5):449–451. DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9
- Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(2):200–208. Trisvetova E.L. Postural orthostatic tachycardia syndrome

- as a manifestation of post-COVID-19 syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2022;18(2):200–208. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-11
9. Chelimsky G., Chelimsky T. The gastrointestinal symptoms present in patients with postural tachycardia syndrome: A review of the literature and overview of treatment. *Autonomic Neurosci.* 2018;215:70–77. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.09.003
 10. Raj S.R. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Ind. Pacing Electrophysiol. J.* 2006;6(2):84–99.
 11. Raj V.O., Opie M., Arnold A.C. Cognitive and psychological issues in postural tachycardia syndrome. *Auton. Neurosci.* 2018;215:45–55. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.03.004
 12. Strassheim V., Welford J., Ballantine R., Newton J.L. Managing fatigue in postural tachycardia syndrome (POTS): The Newcastle approach. *Auton. Neurosci.* 2018;215:56–61. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.003
 13. Fu Q., Levine B.D. Exercise and non-pharmacological treatment of pots. *Auton. Neurosci.* 2018;215:20–27. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.07.001
 14. Shen W.K., Sheldon R.S., Benditt D.G. et al. 2017 acc/aha/hrs guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2017;36(5):620–663. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000498
 15. Kavin L., Nuttall M., Low D.A. et al. A profile of patients with postural tachycardia syndrome and their experience of healthcare in the UK. *Br. J. Cardiol.* 2016;23:1–6. DOI: 10.5837/bjc.2016.010
 16. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V. et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review.* 2017;(1):17–25. (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25
 17. Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G., Artyukhov I.P. et al. Arrhythmogenic convulsive syncope in neurological practice: a case report. *Int. J. Biomed.* 2018;8(1):65–68. DOI: 10.21103/Article8(1)_CR1
 18. Vernino S., Bourne K.M., Stiles L.E. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): state of the science and clinical care from a 2019. National Institutes of Health expert consensus meeting — part 1. *Auton. Neurosci.* 2021;235. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102828
 19. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management (review). *J. Intern. Med.* 2019;285(4):352–366. DOI: 10.1111/joim.12852
 20. Boris J.R. Postural orthostatic tachycardia syndrome in children and adolescents. *Auton. Neurosci.* 2018;215:97–101. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.05.004
 21. Boris J.R., Huang J., Bernadzikowski T. Orthostatic heart rate does not predict symptomatic burden in pediatric patients with chronic orthostatic intolerance. *Clin. Auton. Res.* 2020;30(1):19–28.; DOI: 10.1007/s10286-019-00622-y
 22. Chelimsky G., Chelimsky T. The gastrointestinal symptoms present in patients with postural tachycardia syndrome: a review of the literature and overview of treatment. *Auton. Neurosci.* 2018;215:70–77. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.09.003
 23. Boris J.R., Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Program. *Cardiol. Young.* 2018;28(5):668–674. DOI: 10.1017/S1047951117002888
 24. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(2):69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5
 25. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018;39(21):1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037 

Поступила / Received: 21.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 01.03.2023



Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени

М.А. Черепнин, В.В. Цуканов ✉, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сопоставить клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вирусного гепатита С (HCV) в зависимости от выраженности фиброза печени (ФП).

Дизайн: сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении.

Материалы и методы. Всего было обследовано 297 больных с генотипом 1 HCV и 231 пациент с генотипом 3 HCV. Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени. Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. ФП изучали методом сдвиговой волны транзитной эластографии с оценкой по шкале METAVIR.

Результаты. Выраженный ФП был ассоциирован в обеих группах пациентов с увеличением частоты печёночных жалоб, гепатомегалии и спленомегалии, увеличением содержания билирубина и аланинаминотрансферазы в крови, снижением количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови. Только у пациентов с генотипом 3 HCV определялись повышение вирусной нагрузки и тенденция к снижению доли нейтрофилов в крови у лиц с 3–4 стадией ФП в сравнении с 0–2 стадией ФП по METAVIR.

Заключение. Мы полагаем, что объяснение более высокой частоты выраженного ФП у больных с генотипом 3 HCV, вероятно, заключается в более значительной деформации иммунного ответа, приводящего к увеличению вирусной нагрузки и агрессивному течению патологии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, генотип вируса, фиброз печени, клинические проявления.

Для цитирования: Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени. Доктор.Ру. 2023;22(2):32–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38



Clinical Manifestations in Patients with Genotypes 1 and 3 of Viral Hepatitis C, Depending on the Severity of Liver Fibrosis

M.A. Cherepnin, V.V. Tsukanov ✉, A.A. Savchenko, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.G. Borisov

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North — separate division of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science; 3 G, Partizana Zheleznyaka street, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

ABSTRACT

Aim: to compare the clinical manifestations in patients with genotypes 1 and 3 of viral hepatitis C (HCV) depending on the severity of liver fibrosis (LF).

Study Design: a comparative study of randomized groups of patients treated in an inpatient or outpatient setting.

Materials and methods. A total of 297 patients with HCV genotype 1 and 231 patients with HCV genotype 3 were examined. The diagnosis of chronic viral hepatitis C was established according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, ultrasound examination of the liver and pancreas. LF was studied by shear wave transient elastometry with METAVIR score.

Results. Severe LF was associated in both groups of patients with an increase in the frequency of liver complaints, hepatomegaly and splenomegaly, an increase in the content of bilirubin and alanine aminotransferase in the blood, a decrease in the number of platelets and the concentration of albumin in the blood. Only in patients with HCV genotype 3 was an increase in viral load and a trend towards a decrease in the proportion of neutrophils in the blood in patients with stages 3–4 LF compared with 0–2 stages of LF according to METAVIR.

Conclusion. We think that the explanation for the higher incidence of severe LF in patients with HCV genotype 3 is probably a more significant deformation of the immune response, leading to an increase in viral load and an aggressive course of pathology.

Keywords: viral hepatitis C, virus genotype, liver fibrosis, clinical manifestations.

For citation: Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Borisov A.G. Clinical manifestations in patients with genotypes 1 and 3 of viral hepatitis C, depending on the severity of liver fibrosis. Doctor.Ru. 2023;22(2):32–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС), несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, является одной из ведущих проблем здравоохранения на планете и одной из ведущих причин заболеваний печени. В 2020 г. противовирусное лечение ХВГС было проведено у 641 000 больных, а общее количество пациентов с этой патологией составило 56,8 млн человек [1]. ХВГС нередко приводит к развитию цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака, печёночной недостаточности [2, 3].

Существуют 8 основных генотипов вируса гепатита С (HCV) [4], которые не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [5]. Наиболее часто встречаются генотипы 1 и 3 HCV [6]. В последнее время возникла дискуссия о том, какой генотип чаще ассоциируется с неблагоприятным течением ХВГС [7]. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивное течение имеет генотип 1 [8, 9]. Другие исследователи выделяют генотип 3 HCV как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса [10]. В этой связи сравнительное изучение клинических проявлений ХВГС у пациентов с генотипами 1 и 3 в зависимости от выраженности ФП является актуальным.

Цель исследования — сопоставить клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 HCV в зависимости от выраженности ФП.

Дизайн исследования: сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск). Всего было обследовано 528 больных ХВГС, из них 297 пациентов с генотипом 1 HCV (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст 43,8 года) и 231 человек с генотипом 3 HCV (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст 43,6 года). Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Критериями включения явились объективно диагностированный ХВГС с генотипом 1 или 3 HCV при исключении других генотипов HCV и других этиологических факторов заболеваний печени; пациенты в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет и старше 60 лет; пациенты, получавшие ранее противовирусное лечение ХВГС; ВИЧ-инфекция; онкологические заболевания; другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, описторхоз, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); туберкулез; беременность; выраженные хронические заболевания различных органов и систем; пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Клиническая симптоматика изучалась с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций. Диагноз ХВГС устанавливали при помощи эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров и РНК HCV по рекомендациям

Европейской ассоциации по изучению печени [11, 12]. Определение содержания РНК HCV осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип вируса определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмينا. Уровень активности ХВГС определяли по содержанию трансаминаз в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [13]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита в крови измеряли концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA; LKM-1; anti-LC1).

ФП определяли методом сдвиговой волны транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка степени ФП осуществляли по шкале METAVIR [14] в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 — ФП отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 — портальный и перипортальный ФП без септ ($5,9–7,2$ кПа); F2 — портальный и перипортальный ФП с единичными септами ($7,3–9,5$ кПа); F3 — портальный и перипортальный ФП с множественными септами (мостовидными), с порто-портальными и портоцентрными септами ($9,6–12,5$ кПа); F4 — цирроз печени ($\geq 12,6$ кПа).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($Q_{25}–Q_{75}$). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критериев Краскела–Уоллиса ($p_{кв}$) и Манна–Уитни. Для определения достоверности различий качественных признаков применяли вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота ФП F2 и F3–F4 стадий была выше у больных ХВГС с генотипом 3 HCV в сравнении с пациентами с генотипом 1 HCV, что само по себе является интересным фактом и предполагает некоторые клинико-лабораторные отличия при сопоставлении пациентов с этими генотипами (табл. 1).

Частота дисгевзии, астеновегетативного синдрома и иктеричности нарастала при увеличении стадии ФП у пациентов с обоими генотипами HCV. Частота жалоб на артралгию и миалгию увеличивалась в группе больных ХВГС с генотипом 3 HCV среди лиц с ФП F3–F4 стадии в сравнении с пациентами с ФП F0–F1 стадии в 7,6 раза, тогда как в аналогичных группах больных с генотипом 1 HCV — только в 3,3 раза (табл. 2).

По данным УЗИ частота гепатомегалии и спленомегалии отчетливо возрастала у пациентов с ФП F3–F4 стадии

в сравнении с лицами с ФА F0–F1 стадии у пациентов с обоими генотипами HCV (табл. 3).

Показатели вирусной нагрузки в крови не изменялись у больных с генотипом 1 HCV при различных стадиях ФП ($p_{\text{кв}} = 0,84$). У лиц с генотипом 3 HCV определялись другие

закономерности. Уровень вирусной нагрузки в крови у лиц с ФП F3–F4 стадий значительно увеличивался в сравнении с пациентами с ФП F0–F2 стадий ($p_{\text{кв}} = 0,04$). Сравнение графиков вирусной нагрузки в зависимости от стадии ФП демонстрировало достоверные отличия при сопоставлении больных с генотипами 1 и 3 HCV (критерий ANOVA $p = 0,02$).

Мы изучили изменения количественных данных развернутого анализа крови в зависимости от выраженности ФП. Как среди пациентов с генотипом 3 HCV, так и у больных с генотипом 1 HCV анализ с применением критерия Краскела–Уоллиса не показал достоверных отличий при включении данных при ФП F0–F4 стадий (для генотипа 1 $p_{\text{кв}} = 0,5$; для больных с генотипом 3 $p_{\text{кв}} = 0,4$). Вместе с тем в обеих группах пациентов регистрировалось достоверное снижение абсолютного количества лейкоцитов в крови у пациентов с ФП F3–F4 стадии в сравнении с лицами с ФП F2 стадии (для генотипа 1 — $p = 0,04$, для генотипа 3 — $p = 0,02$). Критерий ANOVA, характеризующий связь показателей, при сравнении генотипов 1 и 3 не показывал отличий ($p = 0,36$).

У больных с генотипом 3 HCV отмечалось снижение относительного количества нейтрофилов среди лиц с ФП F4 стадии в сравнении с лицами с ФП F0, F1, F2, F3 стадий (критерий Краскела–Уоллиса 0,09), т.е. для генотипа 3 HCV определялась тенденция с снижению количества нейтрофилов в крови при увеличении стадии ФП. У пациентов с генотипом 1 HCV очевидных закономерностей связи количества нейтрофилов в крови и выраженности ФП не наблюдалось (рис. 1).

В биохимическом анализе содержание общего билирубина в крови увеличивалось при возрастании степени ФП в обеих группах пациентов с ХВГС (для генотипа 3 HCV — $p_{\text{кв}} = 0,002$; для генотипа 1 — $p_{\text{кв}} = 0,04$). Существенной

Таблица 1 / Table 1

Частота различных стадий фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с генотипами 1 и 3 HCV
Incidence of various stages of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C (chronic HCV), genotypes 1 and 3

Группы пациентов	Стадия по METAVIR					
	F0–F1		F2		F3–F4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ХВГС с генотипом 3 (n = 231)	107	46,3	49	21,2	75	32,5
Больные ХВГС с генотипом 1 (n = 297)	201	67,7	35	11,8	61	20,5
ОШ (ДИ)	0,41 (0,29–0,59)		2,02 (1,26–3,23)		1,86 (1,25–2,76)	
p	< 0,001		= 0,004		= 0,003	

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio and confidence interval for odd ratio.

Таблица 2 / Table 2

Частота клинических проявлений в зависимости от стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV
Incidence of clinical manifestations depending on hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3

Симптомы	Стадия F0–F1 по METAVIR				Стадия F3–F4 по METAVIR				ОШ (ДИ) P _{1–2}	ОШ (ДИ) P _{3–4}	ОШ (ДИ) P _{1–3}	ОШ (ДИ) P _{2–4}
	1 — больные с генотипом 1 (n = 201)		2 — больные с генотипом 3 (n = 107)		3 — больные с генотипом 1 (n = 61)		4 — больные с генотипом 3 (n = 75)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Дисгевзия	6	2,9	2	1,9	15	24,6	19	25,3	0,62 (0,12– 3,12) = 0,72	1,04 (0,48– 2,27) > 0,9	10,6 (3,9– 28,8) < 0,001	17,81 (4,00– 79,25) < 0,001
Артралгия и миалгия	5	2,5	3	2,8	5	8,2	16	21,3	1,13 (0,26– 4,83) > 0,9	3,04 (1,04– 8,84) = 0,055	3,5 (0,98– 12,52) = 0,056	9,4 (2,63– 33,61) < 0,001
Астено- вегетативный синдром	7	3,5	12	11,2	16	26,2	22	29,3	3,5 (1,34– 9,18) = 0,01	1,04 (0,44– 2,50) > 0,9	9,85 (3,83– 25,37) < 0,001	3,29 (1,51– 7,17) = 0,003
Иктеричность	4	1,99	3	2,8	11	18	14	18,7	1,42 (0,31– 6,47) = 0,7	1,04 (0,44– 2,50) > 0,9	10,84 (3,31– 35,46) < 0,001	7,96 (2,2– 28,8) < 0,001

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio.

Данные ультразвукового исследования в зависимости от стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV

Ultrasound results depending on hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3

Данные УЗИ	Стадия F0–F1 по METAVIR				Стадия F3–F4 по METAVIR				ОШ (ДИ) P _{1–2}	ОШ (ДИ) P _{3–4}	ОШ (ДИ) P _{1–3}	ОШ (ДИ) P _{2–4}
	1 — больные с генотипом 1 (n = 201)		2 — больные с генотипом 3 (n = 107)		3 — больные с генотипом 1 (n = 61)		4 — больные с генотипом 3 (n = 75)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Гепатомегалия (косой вер- тикальный размер печени более 150 мм)	16	7,9	32	29,9	12	19,7	19	25,3	4,93 (2,56– 9,52) < 0,001	1,81 (0,8–4,1) = 0,16	2,83 (1,26– 6,38) = 0,02	0,87 (0,45– 1,71) = 0,74
Спленомегалия (длина > 120 мм)	11	5,5	16	14,9	18	29,5	21	28	3,04 (1,35– 6,81) = 0,01	0,93 (0,44– 1,96) = 0,85	7,23 (3,18– 16,41) < 0,001	0,73 (0,33– 1,60) = 0,54
Конкременты желчного пузыря	11	5,5	5	4,7	5	8,2	14	9,3	0,85 (0,29– 2,5) > 0,9	1,15 (0,35– 3,83) > 0,9	1,54 (0,51– 4,63) = 0,54	4,68 (1,61– 13,64) = 0,003

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio.

Рис. 1. Изменения доли нейтрофилов крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0,39$.

Для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p_{KW} = 0,09$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей генотипов 1 и 3 HCV) — $p = 0,18$.

Критерий Манна–Уитни: $p_{1-2} = 0,07$; $p_{1-3} = 0,28$; $p_{1-4} = 0,87$; $p_{1-5} = 0,22$; $p_{6-10} = 0,03$; $p_{7-10} = 0,01$; $p_{8-10} = 0,02$; $p_{9-10} = 0,02$; $p_{1-5} = 0,29$; $p_{2-5} = 0,72$; $p_{3-5} > 0,9$; $p_{4-5} = 0,34$; $p_{5-10} = 0,04$

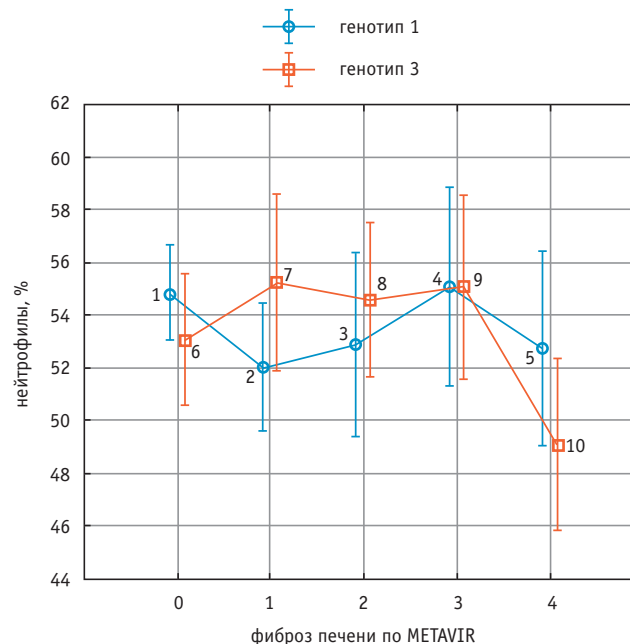
Fig. 1. Changes in neutrophil percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. For HCV genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0.39$.

For HCV genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0.09$.

ANOVA criterion (comparison of parameters of HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.18$.

Mann-Whitney test: $p_{1-2} = 0.07$; $p_{1-3} = 0.28$; $p_{1-4} = 0.87$; $p_{1-5} = 0.22$; $p_{6-10} = 0.03$; $p_{7-10} = 0.01$; $p_{8-10} = 0.02$; $p_{9-10} = 0.02$; $p_{1-5} = 0.29$; $p_{2-5} = 0.72$; $p_{3-5} > 0.9$; $p_{4-5} = 0.34$; $p_{5-10} = 0.04$



разницы при сравнении графиков больных с генотипом 1 или 3 не регистрировалось (критерий ANOVA $p = 0,13$) со слабой тенденцией более значительного увеличения показателей общего билирубина крови при выраженном ФП у больных с генотипом 3 HCV.

Содержание АЛТ в крови значительно увеличивалось у пациентов с ФП F3–F4 степени в сравнении с лицами с ФП F0–F1 степени как у больных с генотипом 1 HCV, так и у лиц с генотипом 3 HCV (рис. 2).

Содержание альбумина и количества тромбоцитов в крови уменьшалось у пациентов с ФП F3 и F4 стадий в сравнении с пациентами с ФП менее выраженных стадий без значительных отличий между носителями генотипов 1 и 3 HCV (рис. 3 и рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении [15], проблема ХВГС остается для России весьма актуальной в связи с сохраняющимся значительным пулом больных [16]. Достижения в противовирусной терапии ХВГС позволили обратить внимание на лечение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [17]. Европейская

ассоциация по изучению печени и Американская ассоциация по исследованию заболеваний печени считают эту проблему весьма значительной [18, 19]. В современных работах подчеркивается риск развития ГЦК после успешной противовирусной терапии при наличии выраженного ФП [20]. Пациенты с генотипом 3 HCV привлекают в этом плане особенное внимание в связи с агрессивностью течения, резистентностью к терапии, более высокой частотой ФП и реальной вероятностью развития осложнений [21–25]. Необходимо подчеркнуть, что в доступной литературе работы по изучению зависимости клинических проявлений ХВГС с разными генотипами от выраженности ФП немногочисленны [26, 27], что затрудняет определение маркеров риска развития ГЦК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное обследование 297 больных с генотипом 1 HCV и 231 пациентов с генотипом 3 HCV показало превалирование ФП F3–F4 стадий у лиц с генотипом 3. Выраженный ФП был ассоциирован в обеих группах пациентов с увеличением частоты печеночных жалоб, частоты гепатомегалии и спленомегалии на УЗИ, увеличением содержания билирубина и АЛТ в крови,

Рис. 2. Изменения уровня аланинаминотрансферазы в крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} = 0,002$.

Для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p_{\text{KW}} < 0,001$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p = 0,33$

Fig. 2. Changes in ALT percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. For HCV genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} = 0.002$.

For HCV genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} < 0.001$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.33$

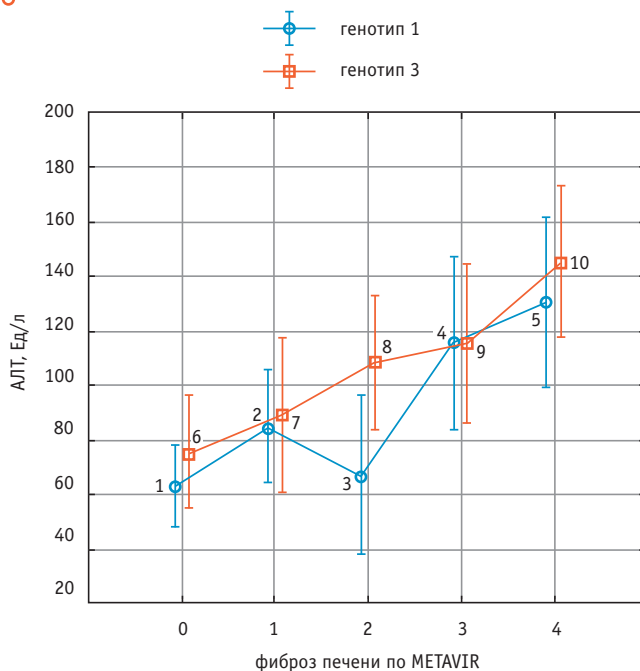


Рис. 3. Изменения содержания альбумина в крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p = 0,04$.

Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p = 0,03$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p > 0,9$

Fig. 3. Changes in albumin percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. Kruskal–Wallis test for genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p = 0.04$.

Kruskal–Wallis test for genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p = 0.03$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p > 0.9$

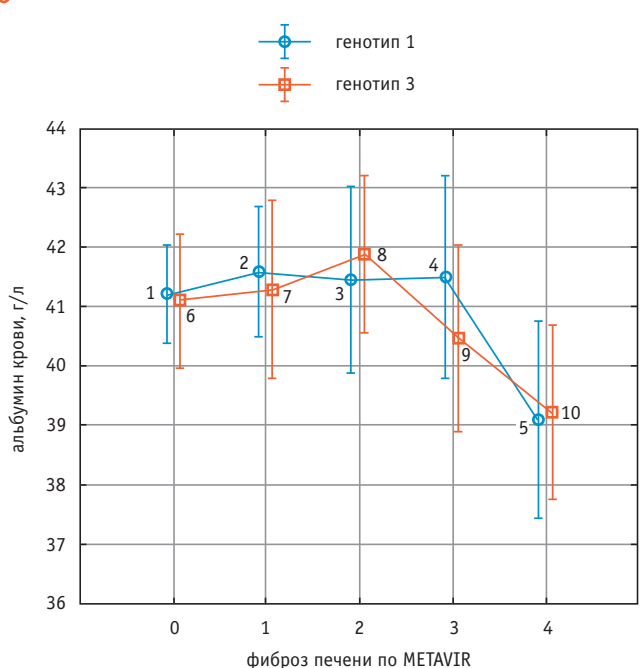


Рис. 4. Изменения количества тромбоцитов крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p = 0,02$.

Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p = 0,005$.

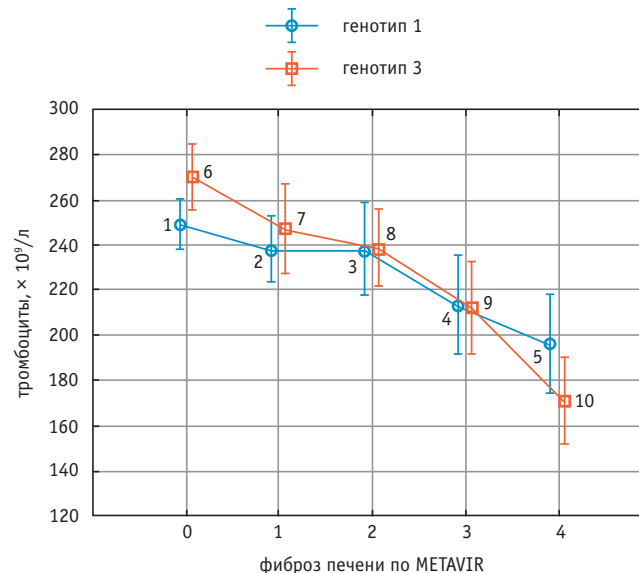
Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p = 0,11$

Fig. 4. Changes in platelet percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. Kruskal–Wallis test for genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p = 0.02$.

Kruskal–Wallis test for genotype 3 (6–7–8–9–10) — $p = 0.005$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.11$



снижением количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови. Только у пациентов с генотипом 3 HCV определялись повышение вирусной нагрузки и тенденция к снижению доли нейтрофилов в крови у лиц с ФП F3–F4 стадий в сравнении с ФП F0–F2 стадий. Мы полагаем, что объяснение более высокой частоты выраженного ФП у больных с генотипом 3 HCV, вероятно, заключается в более значительной деформации

иммунного ответа, приводящего к увеличению вирусной нагрузки и агрессивному течению патологии. Мы считаем, что пациенты с генотипом 3 HCV нуждаются в активном диспансерном наблюдении для профилактики развития цирроза печени и ГЦК. Маркерами, указывающими на опасность прогрессирования заболевания, следует считать содержание нейтрофилов в крови и высокий уровень вирусной нагрузки.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Черепнин М.А. — клиническое обследование больных вирусным гепатитом С, математическая обработка материала, формирование рисунков и таблиц, участие в написании текста статьи; Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Савченко А.А. — методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация лабораторных исследований; Васютин А.В. — подготовка обзора литературы, написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — методическое руководство инструментальными исследованиями и интерпретация инструментальных исследований; Борисов А.Г. — клиническое обследование больных вирусным гепатитом С.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Cherepnin, M.A. — clinical examination of patients with viral hepatitis C, mathematical processing of the material, the formation of figures and tables, participation in writing the text of the article; Tsukanov, V.V. — development of research design, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Savchenko, A.A. — methodological guidance of laboratory research and interpretation of laboratory research; Vasyutin, A.V. — preparation of a literature review, writing the text of the article; Tonkikh, Yu.L. — methodological guidance of instrumental studies and interpretation of instrumental studies; Borisov, A.G. — clinical examination of patients with viral hepatitis C.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019).

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Science (protocol No. 4, August 2, 2019).

Об авторах / About the authors

Черепнин Михаил Александрович / Cherepnin, M.A. — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: mikhail.cherepnin@yandex.ru

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Савченко Андрей Анатольевич / Savchenko, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3132-8260. <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Борисов Александр Геннадьевич / Borisov, A.G. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 9570-2254. <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>. E-mail: 2410454@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022;7(5):396–415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6
2. Ghany M.G., Morgan T.R.; AASLD-IDS Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721. DOI: 10.1002/hep.31060
3. Younossi Z., Papatheodoridis G., Cacoub P. et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: a multi-faceted chronic disease. *J. Viral. Hepat.* 2018;25(Suppl. 3):6–14. DOI: 10.1111/jvh.13005
4. Borgia S.M., Hedskog C., Parhy B. et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J. Infect. Dis.* 2018;218(11):1722–1729. DOI: 10.1093/infdis/jiy401
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401. DOI: 10.1038/nature08309
6. Thrift A.P., El-Serag H.B., Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(2):122–132. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.176
7. Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Hepatitis C virus genotype 3: that simple, yet that complex. *Tерапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. (in Russian)
8. Silini E., Bono F., Cividini A. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology.* 1995;21(2):285–290. DOI: 10.1002/hep.1840210204
9. Щаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. Shchаницына С.Е., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N. et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Tерапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000082
10. Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(5):541–551. DOI: 10.20524/aog.2018.0281
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017;66(1):153–194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018;69(2):461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
13. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(8 Suppl.):S177–S181.
14. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–832. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07642-8
15. Hayes C.N., Imamura M., Tanaka J., Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 2022;42(9):1935–1944. DOI: 10.1111/liv.15150
16. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. *Viruses.* 2022;14(4):790. DOI: 10.3390/v14040790
17. Russo F.P., Zanetto A., Pinto E. et al. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: where do we stand? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):500. DOI: 10.3390/ijms23010500
18. Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J. Hepatol.* 2020;72(2):250–261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
19. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 (Suppl. 1):4–13. DOI: 10.1002/hep.31288
20. Ahumada A., Rayón L., Usón C. et al. Hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis: Who to screen and for how long? *World J. Gastroenterol.* 2021;27(40):6737–6749. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6737
21. Zhuang L., Li J., Zhang Y. et al. Real-world effectiveness of direct-acting antiviral regimens against Hepatitis C Virus (HCV) genotype 3 infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2021;23:100268. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.09.012
22. Probst A., Dang T., Bochud M. et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis. *J. Viral. Hepat.* 2011;18(11):745–759. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
23. Elsheikh M.E.A., McClure C.P., Tarr A.W., Irving W.L. Sero-reactivity to three distinct regions within the hepatitis C virus alternative reading frame protein (ARFP/core+1) in patients with chronic HCV genotype-3 infection. *J. Gen. Virol.* 2022;103(3):001727. DOI: 10.1099/jgv.0.001727
24. Abulitifu Y., Lian J., Adilijiang M. et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-velpatasvir in patients with cirrhosis associated with genotype 3 hepatitis C infection in Xinjiang, China. *Infect. Drug. Resist.* 2022;15:6463–6470. DOI: 10.2147/IDR.S385071
25. Loo J.H., Xu W.X.F., Low J.T. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 3 compensated cirrhosis: a meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2022;14(6):1248–1257. DOI: 10.4254/wjh.v14.i6.1248
26. McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I. et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(2):204–212. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12505
27. Wu N., Rao H.Y., Yang W.B. et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020;133(3):253–261. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000629

Поступила / Received: 16.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023

Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

А.В. Тиханкова ✉, А.В. Борсуков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить диагностическую эффективность КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. **Дизайн:** открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человек: пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым было проведено КУУЗИ; пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым не было проведено КУУЗИ для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения; пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ для определения стандартизированных параметров исследования. В качестве референтных методов служили биопсия печени и эластография сдвиговых волн.

Результаты. Наибольшие изменения параметров контрастирования наблюдались у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR. Установлено, что наиболее высоким диагностическим потенциалом обладает оценка качественных параметров по предложенной стандартизированной программе, а среди количественных параметров — значения разницы количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах (начало артериальной фазы, время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, максимальная интенсивность накопления контрастного препарата, время полувыведения контрастного препарата).

Заключение. Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах.

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, хронические вирусные гепатиты, контрастный препарат, артериальная фаза, портальная венозная фаза, поздняя венозная фаза, качественные параметры, количественные параметры.

Для цитирования: Тиханкова А.В., Борсуков А.В. Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Доктор.Ру. 2023;22(2):39–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

Diagnostic Efficacy of Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Chronic Viral Hepatitis

A.V. Tikhankova ✉, A.V. Borsukov

Smolensk State Medical University; 28 Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation, 214019

ABSTRACT

Aim: to determine the diagnostic efficiency of contrast-enhanced ultrasound of the liver in patients with chronic viral hepatitis B and C.

Study Design: open randomized study.

Materials and methods. 240 people were examined on the basis of the Smolensk Clinical Hospital No. 1 from 2019 to 2021: patients with chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound; patients with chronic viral hepatitis who have not been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the diagnostic effectiveness of the method in assessing the complicated course development, patients without chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the standardized CEUS parameters. Liver biopsy and shear wave elastography were used as reference methods.

Results. It was found that the greatest changes in contrast-enhanced ultrasound parameters were observed in patients with F4 fibrosis stage according to the METAVIR score. It was also found that the assessment of qualitative parameters according to the proposed standardized program has the highest diagnostic potential, and among the quantitative parameters — the difference of quantitative parameters in the proximal and distal zones (time of arrival, time to peak, peak intensity, half-time washout).

Conclusion. The use of a contrast agent increases the value of the ultrasound method in the diagnostic algorithm for patients with chronic viral hepatitis.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, chronic viral hepatitis, contrast agent, arterial phase, portal venous phase, late venous phase, qualitative parameters, quantitative parameters.

For citation: Tikhankova A.V., Borsukov A.V. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound in patients with chronic viral hepatitis. Doctor.Ru. 2023;22(2):39–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

ВВЕДЕНИЕ

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) является одним из методов ультразвуковой диагностики, широко используемым в различных областях медицины, прежде всего в гепатологии [1–3]. КУУЗИ обладает хорошей

переносимостью, в отличие от других диагностических методов (мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), поскольку метаболизм ультразвуковых контрастных препаратов не связан с мочевыделительной системой, не содержит йод, не вызывает

✉ Тиханкова Анна Витальевна / Tikhankova, A.V. — E-mail: annatikh67@mail.ru



аллергические реакции [1, 4, 5]. Микропузырьки контрастного препарата очень малы, их диаметр не больше эритроцитов, что способствует их проникновению в капилляры и расширению диагностических возможностей ультразвукового метода [6, 7]. Это позволяет использовать КУУЗИ при нарушениях структуры печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с целью анализа состояния кровотока в различных участках паренхимы [6–10]. Таким образом, КУУЗИ может служить методом ранней неинвазивной диагностики при заболеваниях печени для комплексной оценки состояния паренхимы [11–14].

Цель исследования — определение диагностической эффективности КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человека. Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено мультиспектральное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (В-режим, доплерография сосудов, эластография), включая КУУЗИ с оценкой качественных и количественных параметров (кроме пациентов 2-й группы).

Выделены 3 группы пациентов (табл. 1):

— 1-я группа (n = 125) — пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым были проведены КУУЗИ и ультразвуковая эластография 2D-SWE, 42 пациентам также осуществлена чрескожная биопсия печени:

- 1-я подгруппа (n = 58) — пациенты с хроническим вирусным гепатитом В;
- 2-я подгруппа (n = 67) — пациенты с хроническим вирусным гепатитом С;

— 2-я группа (n = 50) — пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым не проводилось КУУЗИ печени;

— 3-я группа (n = 65) — пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ.

Критерии включения в исследование для пациентов 1-й и 2-й групп:

- установленные диагнозы хронических вирусных гепатитов В и С на протяжении последних 6 мес, определение вирусной нагрузки и генотипа при HCV-инфекции;
- отсутствие ранее проведенной терапии, включая противовирусную;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Выделение 2-й группы было необходимо для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения (формирование цирроза, осложнений — асцита, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода).

Основными нозологическими формами у пациентов 3-й группы являлись хронический гастрит (41,54%), хронический дуоденит (30,77%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (15,38%), хронический некалькулезный холецистит (12,31%).

Критерии включения в качестве 3-й группы:

- отсутствие HCV и HBV-инфекции;
- отсутствие в анамнезе указаний на наличие признаков алкогольного, токсического, холестатического, аутоиммунного гепатита, а также алкогольной болезни и неалкогольной жировой болезни печени; отсутствие признаков острых и обострения хронических заболеваний на момент исследования, отсутствие указаний на наличие инфекционных, аллергических и иммунодефицитных состояний;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Критерии исключения:

- общее тяжелое состояние пациента;
- наличие аутоиммунной и эндокринной патологии, заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции;
- органические нарушения центральной нервной системы;
- беременность;
- сочетанная HCV- и HBV-инфекция;
- возраст младше 18 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия пациента на обследование.

Для оценки соответствия параметров КУУЗИ данным, полученным по результатам референтных методов, использовался коэффициент согласия каппа Кохена.

Качественные параметры оценивали в баллах от 1 (норма) до 5 (цирроз) по предложенной стандартизированной программе [15]. В IV, V, VI, VII сегментах печени анализировали следующие параметры: в артериальную фазу оценивали наличие/отсутствие деформации сосудистого рисунка, симметричность накопления контрастного препарата; в портальную и позднюю венозную фазы — общую интенсивность контрастирования, краевое ослабление визуализации, наличие очагов неоднородного контрастирования и задержки выведения контрастного препарата.

Таблица 1 / Table 1

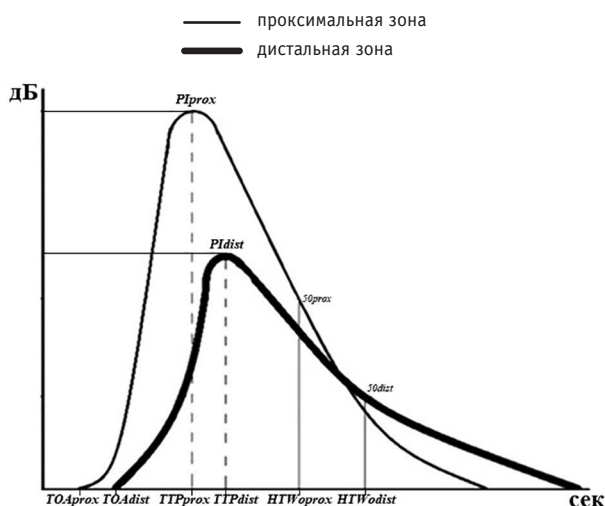
Общая клиническая характеристика пациентов и референтных методов General clinical characteristics of patients and reference methods

Группа	Мужчины		Женщины		Средний возраст, лет
	абс.	%	абс.	%	
1-я группа (n = 125):	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
• 1-я подгруппа (n = 58)	35	60,35	23	39,65	43,71 ± 9,64
• 2-я подгруппа (n = 67)	40	59,70	27	40,30	45,12 ± 11,22
• биопсия (n = 42)	30	71,43	12	28,57	49,71 ± 10,82
• ультразвуковая эластография 2D-SWE (n = 125)	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
2-я группа (n = 50)	28	56,00	22	44,00	42,41 ± 10,37
3-я группа (n = 65)	27	41,54	38	58,46	44,32 ± 11,22

Оценка количественных параметров проводилась в проксимальных и дистальных зонах в зависимости от расположения относительно магистральных сосудов с дальнейшим автоматическим анализом полученных результатов и построением кривых накопления контрастного препарата (рис. 1). На полученных кривых определяли стандартные точки оценки количественных параметров контрастирования в проксимальных и дистальных зонах, а также их разницу: начало артериальной фазы (time of arrival — TOA), время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (time to peak — TTP), максимальная интенсивность накопления контрастного препарата (peak intensity — PI)

Рис. 1. Кривые накопления контрастного препарата в проксимальных и дистальных зонах с оценкой начала артериальной фазы (с), времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (с), максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (дБ) и времени полувыведения контрастного препарата (с) [2]

Fig. 1. Contrast uptake curves for proximal and distal areas with assessment of TOA(s), time to maximum contrast intensity (s), maximum contrast intensity (dB), and contrast half-life (s) [2]



и время полувыведения контрастного препарата (half-time washout — HTWo) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам 1-й и 2-й групп было проведено КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco Suisse S.A.) с последующей оценкой качественных и количественных параметров контрастирования. Наибольшие изменения параметров КУУЗИ были выявлены у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR, установленной также референтными методами. У пациентов со стадией фиброза F2–F3 наблюдались более выраженные изменения данных параметров по сравнению с пациентами без патологии печени или с клинически незначимым фиброзом (F0–F1) (рис. 2).

В ходе исследования определены значения оценки качественных параметров КУУЗИ в сопоставлении со стадией фиброза по классификации METAVIR: 6–10 баллов — стадия F0, 11–15 баллов — F1, 16–20 баллов — F2, 21–25 и 26–30 баллов — F3–F4.

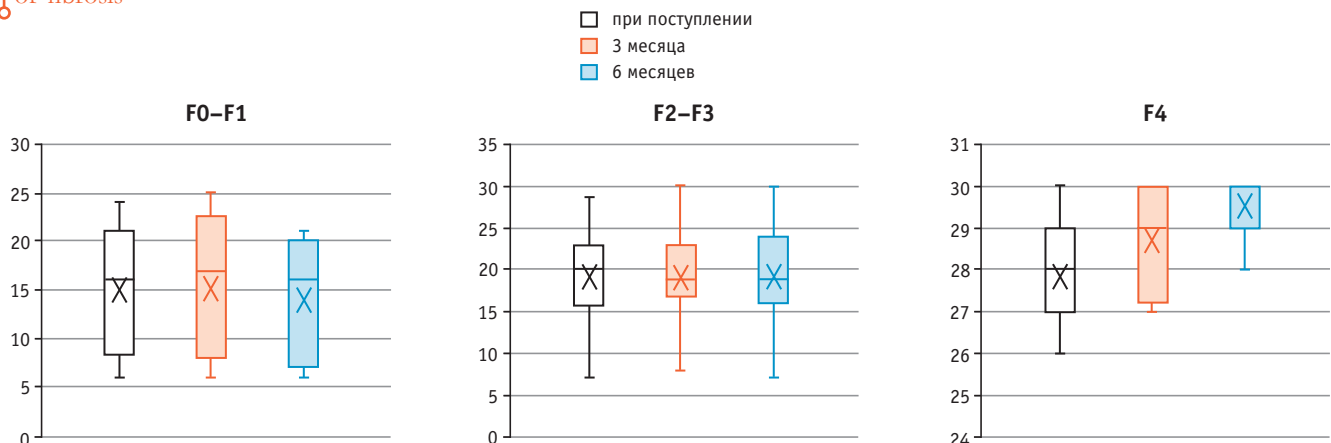
Для оценки диагностического потенциала качественных параметров применялся ROC-анализ и был выделен оптимальный порог отсекающего перехода фиброза в цирроз, равный 26 баллам [17].

В случае количественных параметров наибольшей специфичностью обладали показатели разницы значений в проксимальных и дистальных зонах — Δ TOA, Δ TTP, Δ PI, Δ HTWo, т.к. при этом учитывалось состояние паренхимы комплексно, включая участки у крупных сосудов и на периферии. Например, оценка разницы показателей времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (Δ TTP) в проксимальных и дистальных зонах по данным ROC-анализа (табл. 2) и выделение оптимального порога отсекающего перехода фиброза в цирроз — 15% (рис. 3). Кроме того, установлено, что чем выше стадия фиброза, тем более выраженные изменения качественных параметров (рис. 4, 5).

При включении КУУЗИ в стандартный алгоритм у пациентов 1-й группы за период динамического наблюдения (2 года) процент развития осложненного течения (асцит, портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, кровотечение из расширенных вен пищевода) снизился с 46% до 31%; при этом у пациентов 2-й группы аналогичный показатель увеличился с 39% до 44% (рис. 6).

Рис. 2. Анализ качественных параметров КУУЗИ у пациентов с различной стадией фиброза

Fig. 2. Analysis of qualitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination in patients with various stage of fibrosis



Данные ROC-анализа для ΔTTP в динамике
ROC analysis results for ΔTTP over time

Данные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Границы доверительного интервала ($p = 0,95$)	
			нижняя	верхняя
При поступлении	0,5592	0,0424	0,4760	0,6423
Через 3 мес	0,7087	0,0363	0,6375	0,7799
Через 6 мес	0,7095	0,0344	0,6421	0,7769

Рис. 3. Анализ ΔTTP в динамике

Fig. 3. Analysis of ΔTTP over time

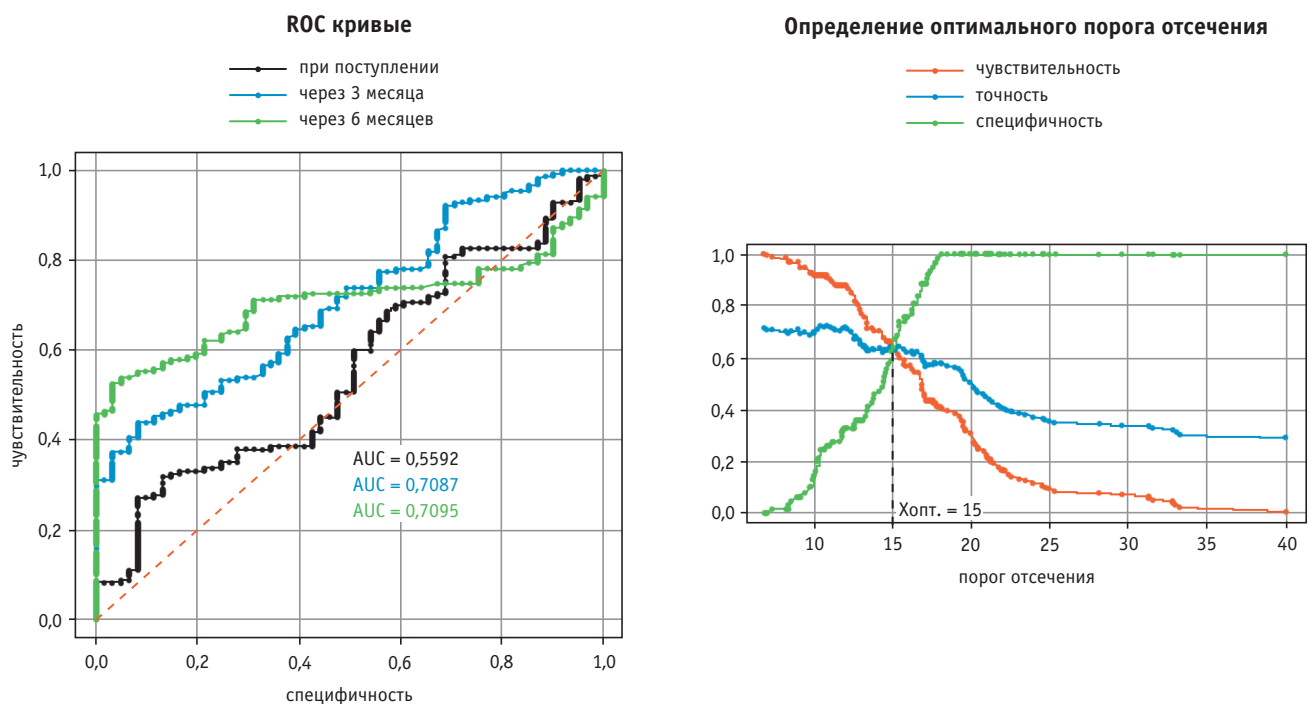


Рис. 4. Пациент Д., оценка качественных параметров: общая сумма баллов — 11, что соответствует стадии F1 фиброзных изменений (2D-SWE: 5,19 кПа/1,32 м/с). Иллюстрации здесь и далее предоставлены авторами.

Примечание. А — артериальная фаза (11–32 с): отсутствие деформации сосудистого рисунка, незначительное асимметричное накопление контрастного препарата; В — портальная фаза (33–121 с): незначительно выраженное асимметричное снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 20 мм от края глиссоновой капсулы; С — поздняя венозная фаза (122–217 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 10

Fig. 4. Patient D., assessment of qualitative parameters: total points — 11, corresponding to stage F1 of fibrotic changes (2D-SWE: 5.19 kPa/1.32 m/s). All photos in the paper courtesy of the authors.

Note. A — arterial phase (11–32 s): absence of vascular pattern deformities, minor asymmetric contrast accumulation; B — portal phase (33–121 s): minor asymmetric reduction in overall contrast intensity, borderline reduction in contrast visualisation up to 20 mm from the liver capsule edge; C — late venous phase (122–217 s): up to 10 areas of uneven contrast elimination and retention

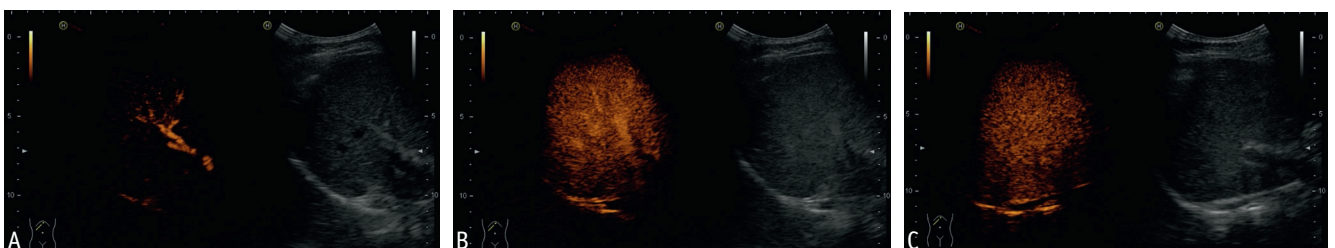


Рис. 5. Пациент И., оценка качественных параметров: общая сумма баллов — 27 баллов, что соответствует стадии F4 фиброзных изменений (2D-SWE: 11,21 кПа/1,93 м/с).

Примечание. А — артериальная фаза (8–29 с): деформация сосудистого рисунка (6 сосудов), значительное асимметричное накопление контрастного препарата; В — портальная фаза (30–95 с): выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 25 мм от края глиссоновой капсулы; С — поздняя венозная фаза (96–224 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 15

Fig. 5. Patient I., assessment of qualitative parameters: total points — 27, corresponding to stage F4 of fibrotic changes (2D-SWE: 11.21 kPa/1.93 m/s).

Note. A — arterial phase (8–29 s): vascular pattern deformities (6 vessels), marked asymmetric contrast accumulation; B — portal phase (30–95 s): marked asymmetric reduction in contrast intensity, borderline reduction in contrast visualisation up to 25 mm from the liver capsule edge; C — late venous phase (96–224 s): up to 15 areas of uneven contrast elimination and retention

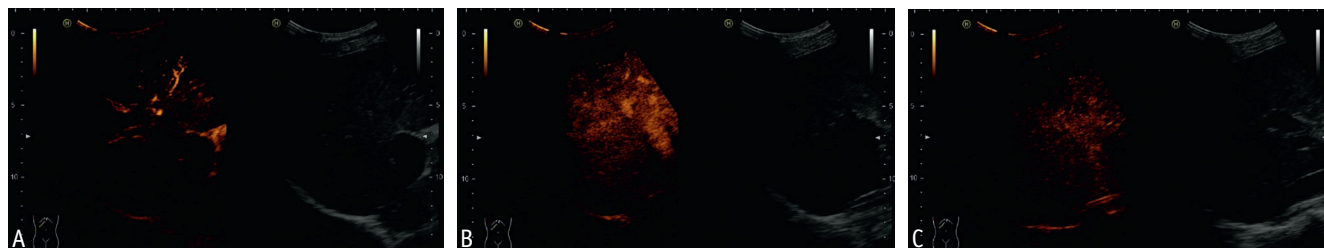
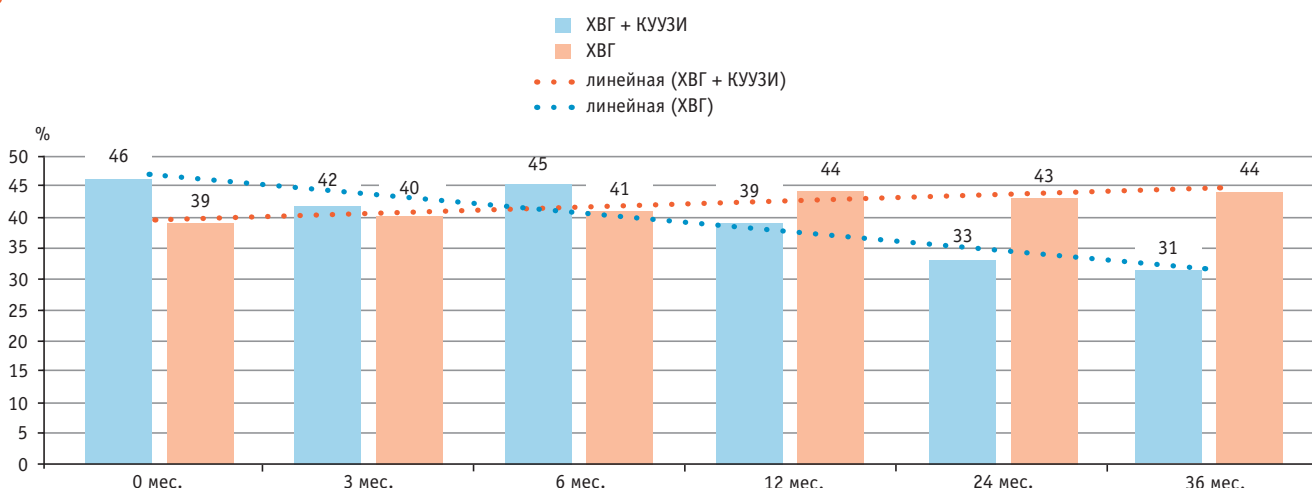


Рис. 6. Диагностическая эффективность применения КУУЗИ в стандартном алгоритме

Fig. 6. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound examination in the standard algorithm



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах, особенно в остром периоде, когда эластография малоинформативна.

2. Наибольшим диагностическим потенциалом обладают такие параметры КУУЗИ, как разница количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах, а также сумма баллов оценки качественных параметров более 26 баллов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тиханкова А.В. — практическая часть; проведение КУУЗИ, оценка качественных и количественных параметров КУУЗИ, статистическая обработка, участие в разработке критериев оценки параметров КУУЗИ. Боруков А.В. — автор идеи, разработка критериев оценки качественных и количественных параметров КУУЗИ, разработка критериев отбора пациентов в группы, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tikhankova, A.V. — practical part, contrast-enhanced ultrasound examination, assessment of qualitative and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination, statistical processing, participation in establishment of criteria for contrast-enhanced ultrasound examination assessment. Borsukov, A.V. — concept originator, establishment of criteria for assessment of qualitative and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination, establishment of criteria for patient grouping, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval


Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 02.12.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Smolensk State Medical University (protocol No. 3, dated December 2, 2018).

Об авторах / About the authors

Тиханкова Анна Витальевна / Tikhankova, A.V. — к. м. н., младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 8132-2946. <https://orcid.org/0000-0001-8037-9660>. E-mail: annatikh67@mail.ru
Борсуков Алексей Васильевич / Borsukov, A.V. — д. м. н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 9412-4149. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>. E-mail: bor55@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному. М.; 2021. 296 с. Sencha A.N. Ultrasound examination with the use of contrast agents. From simple to complex. Moscow; 2021. 296 p. (in Russian)
2. Dietrich C.F., Christian P.N., Richard G.B. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver — Update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med.* 2020;41(5):562–585.
3. Weskott H.-P. Contrast-enhanced ultrasound. Bremen; 2014. 284 p.
4. Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):20–30. Borsukov A.V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2021;4(1):20–30. (in Russian). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30
5. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: a WFUMB — EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2013;9(2):187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
6. Митьков В.В., Садоков В.М., Хитрова А.Н. и др. Неинвазивная доплерографическая диагностика цирроза печени на основе анализа времени поступления эхоконтрастного вещества в печеночные вены. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001;(2):14–18. Mit'kov V.V., Sadokov V.M., Hitrova A.N. et al. Non-invasive dopplerographic diagnostics of liver cirrhosis on the basis of the transit-time analysis for the ultrasound contrast agent entering into the hepatic veins. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2001;(2):14–18. (in Russian)
7. Ridolfi F., Abbattista T., Marini F. et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. *Digestive and Live Disease.* 2007;39:929–935.
8. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. М.; 2010. 408 с. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Maddrey U.S. *Viral hepatitis and cholestatic diseases.* Moscow; 2010. 408 p. (in Russian)
9. Cosgrove D. Contrast-enhanced ultrasound of the liver. London; 2010:64.
10. Liu G.J., Lu M.D. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J. Radiol.* 2010;2(1):32–36. DOI: 10.4329/wjr.v2.i1.32
11. European Association for the Study of the Liver 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017;67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
12. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
13. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
14. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(10):1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
15. Борсуков А.В., Бугверов А.О., Тиханкова А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени. Медицинский алфавит. 2019;3(29):26–30. Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tikhankova A.V. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver cirrhosis. *Medicinskij alfavit.* 2019. 2019;3(29):26–30. (in Russian)
16. Борсуков А.В., Тиханкова А.В. Способ прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени. Патент на изобретение RU 2713944 от 11.02.2020. Borsukov A.V., Tikhankova A.V. A method for predicting the clinical course of diffuse liver diseases. *Invention Patent RU 2713944, 11.02.2020.* (in Russian)
17. Petrie A., Sabin K. *Medical statistics at a glance.* Hoboken; 2020. 4th ed. 

Поступила / Received: 18.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.12.2022

Генетический полиморфизм воспалительных цитокинов в крови пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов¹✉, М.В. Смольникова¹, А.В. Васютин¹, Е.Г. Горчилова^{1, 2}, Э.В. Каспаров¹, М.Ю. Ольховская², Н.О. Прокопьева¹, Ю.Л. Тонких¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов воспалительных цитокинов у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*.

Дизайн: в течение 2022 г. мы провели сравнительное исследование пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу этиотропной терапии инвазии *O. felineus*.

Материалы и методы. Обследовано 139 больных с инвазией *O. felineus*. Всем больным проводились развернутый и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени с оценкой фиброза печени по шкале METAVIR. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов IL28b, IL6, TNFA и IFNG осуществляли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с описторхозом фиброз печени был ассоциирован с наличием минорного аллеля А полиморфизма rs1800630 TNFA и генотипом TC rs2069705 IFNG. Полипы в желчном пузыре были связаны с генотипом CC rs1800630 TNFA, а повышение щелочной фосфатазы и увеличение доли эозинофилов в крови — с генотипом CC rs2069705 IFNG. Нами не обнаружено различий изучаемых показателей в зависимости от генетических полиморфизмов rs12979860 IL28b и rs1800795 IL6 у больных с инвазией *O. felineus*.

Заключение. Полученные закономерности следует использовать для повышения эффективности диспансерного наблюдения с целью профилактики развития осложнений паразитарной инвазии.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, однонуклеотидный полиморфизм, цитокины, фиброз печени.

Для цитирования: Цуканов В.В., Смольникова М.В., Васютин А.В., Горчилова Е.Г., Каспаров Э.В., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О., Тонких Ю.Л. Генетический полиморфизм воспалительных цитокинов в крови пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus*. Доктор.Ру. 2023;22(2):45–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-45-50

Genetic Polymorphism of Inflammatory Cytokines in Patients with *Opisthorchis felineus* Invasion

V.V. Tsukanov¹✉, M.V. Smolnikova¹, A.V. Vasyutin¹, E.G. Gorchilova^{1, 2}, E.V. Kasparov¹, M.Yu. Olkhovskaya², N.O. Prokopyeva¹, Yu.L. Tonkikh¹

¹ Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Private healthcare institution "Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Krasnoyarsk"; 47 Lomonosov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660058

ABSTRACT

Aim: To research the relationship between laboratory and instrumental manifestations of pathology and polymorphisms of inflammatory cytokine genes in patients with *Opisthorchis felineus* invasion.

Design. During 2022, we conducted a comparative study of patients who were hospitalized for etiotropic therapy of *O. felineus* invasion.

Materials and methods. 139 patients with *O. felineus* invasion were examined. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal organs and liver elastometry with an assessment of liver fibrosis according to the METAVIR scale. Genotyping of single nucleotide polymorphisms of the IL28b, IL6, TNFA, and IFNG genes was performed using real-time PCR.

Results. In patients with opisthorchiasis, liver fibrosis was associated with the presence of the minor allele A of the rs1800630 TNFA polymorphism and the TC genotype of rs2069705 IFNG. Polyps in the gallbladder were associated with the CC genotype of rs1800630 TNFA, while an increase in alkaline phosphatase and an increase in the proportion of eosinophils in the blood were associated with the CC genotype of rs2069705 IFNG. We did not find differences in the studied parameters depending on the genetic polymorphisms rs12979860 IL28b and rs1800795 IL6 in patients with *O. felineus* invasion.

Conclusion. The obtained regularities should be used to increase the efficiency of dispensary observation in order to prevent the development of complications of parasitic invasion.

Keywords: *Opisthorchis felineus*, single nucleotide polymorphism, cytokines, liver fibrosis.

For citation: Tsukanov V.V., Smolnikova M.V., Vasyutin A.V., Gorchilova E.G., Kasparov E.V., Olkhovskaya M.Yu., Prokopyeva N.O., Tonkikh Yu.L. Genetic polymorphism of inflammatory cytokines in patients with *Opisthorchis felineus* invasion. Doctor.Ru. 2023;22(2):45–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-45-50

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru



ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени и желчевыводящих путей относятся к наиболее актуальным проблемам клинической медицины [1, 2]. Европейская ассоциация по изучению печени в 2021 г. опубликовала отчет о влиянии паразитов на печень, в котором отмечена способность *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* и *O. felinus* вызывать цирроз печени и холангиокарциному [3]. В метаанализе установлено, что холангит регистрируется у пациентов с инвазией трематодами в 16 раз чаще, чем у лиц без паразитоза, а холангиокарцинома — в 5 раз чаще [4]. В современных публикациях уделяется огромное внимание катастрофической ситуации с заболеваемостью холангиокарциномой в связи с широкой распространенностью описторхоза в Юго-Восточной Азии [5]. В последнее время в России выполняются исследования иммунологических механизмов развития фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felinus* [6, 7], но генетические аспекты прогрессирования фиброза у больных описторхозом остаются недостаточно изученными. Вместе с тем известно, что полиморфизм генов интерлейкина (ИЛ) 28b (ген IL28b) [8], фактора некроза опухоли- α (ФНО- α ; ген TNFA) [9, 10], интерферона- γ (ИФН- γ ; ген IFNG) [11] и ИЛ-6 (ген IL6) [12] активно влияет на эффективность лечения, развитие воспаления, фиброза печени и холангиокарциномы у пациентов с патологией печени [13, 14].

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов воспалительных цитокинов у больных с инвазией *O. felinus*.

Дизайн исследования: в течение 2022 г. мы провели сравнительное исследование пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу этиотропной терапии инвазии *O. felinus*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» были обследованы 139 больных с инвазией *O. felinus* (60 мужчин и 79 женщин, средний возраст $38,5 \pm 1,1$ года). Критерии включения: пациенты европеоидной расы в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в работе, которым была объективно диагностирована инвазия *O. felinus*.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет и старше 60 лет;
- пациенты с ВИЧ-инфекцией;
- пациенты с онкологическими заболеваниями;
- пациенты с другими хроническими заболеваниями печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.);
- пациенты с туберкулезом;
- пациентки с беременностью;
- пациенты с выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем;
- пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании;
- принадлежность к неевропеоидному этносу.

Диагностика инвазии *O. felinus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копрограммы. Дуоденальное зондирование выполнялось после пред-

варительной 3-дневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Выполнялось получение классически трех порций желчи — А, В и С (дуоденальная, пузырная и печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря. Проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций, при необходимости углубленного поиска выполнялась микроскопия осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов. Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось по методу Като (метод толстого мазка под целлофаном).

Всем больным проводили УЗИ органов брюшной полости, эластометрию печени, развернутый и биохимический анализы крови. Биохимическое исследование крови включало определение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и общего билирубина.

Для диагностики фиброза печени выполнялась эластометрия печени у всех 139 пациентов с описторхозом на ультразвуковых системах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия).

Выделяли степени фиброза по шкале METAVIR [15] в зависимости от показателей эластичности печени:

- F0 — фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа);
- F1 — портальный и перипортальный фиброз без септ (5,9–7,2 кПа);
- F2 — портальный и перипортальный фиброз с единичными септами (7,3–9,5 кПа);
- F3 — портальный и перипортальный фиброз с множественными септами (мостовидными), с порто-портальными и портоцентрными септами (9,6–12,5 кПа);
- F4 — цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование генетического полиморфизма медиаторов воспаления цитокинов крови было проведено у всех пациентов. Материалом исследования являлась венозная кровь, которая забиралась в вакутейнерные пробирки с ЭДТА.

Для выделения ДНК из крови был использован набор реагентов D1Atom DNA Prep (Изоген, Россия). Концентрацию полученных в ходе экстракции молекул ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Количественную оценку ДНК проводили с помощью коммерческого набора Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Значения концентраций образцов ДНК детектировали в пределах 8–12 мкг/мл. Данные значения концентраций образцов ДНК, полученных в ходе экстракции, достаточны для дальнейшего генотипирования.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов IL28b (rs12979860), IL6 (rs1800795), TNFA (rs1800630) и IFNG (rs2069705) осуществляли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan) по протоколу производителя (ДНК-синтез, Россия) на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия).

Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 6 от 15.11.2021). Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследовании в соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией о проведении научных исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft).

Для определения достоверности различий показателей применяли вычисление отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарная частота фиброза печени F1, F2 и F3 степени составила 28% у больных с инвазией *O. felinus*. В исследуемой группе не было зафиксировано лиц с циррозом печени. По данным УЗИ желчный пузырь был удален у 4,3% лиц, признаки холецистита регистрировались у 4,3% пациентов, билиарный сладж — у 28,8%, полипы в желчном пузыре — у 13,7%, эхо-признаки кист печени — у 5,8%, эхо-признаки доброкачественных опухолей (преимущественно гемангиомы) печени — у 6,5%.

Нами не было обнаружено различий в частоте изменений клинико-биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, количество лейкоцитов, доля эозинофилов) крови, данных УЗИ органов брюшной и частоты фиброза печени F1-2-3 в зависимости от генетического полиморфизма rs12979860 IL28b у больных с инвазией *O. felinus*. Аналогичная ситуация наблюдалась при исследовании полиморфизма rs1800795 IL6. Нами выявлена тенденция к ассоциации повышенной АЛТ (16,3% против 3,0%; $p = 0,13$) и более частой регистрации эхо-признаков кист

печени (12,2% против 0,0%; $p = 0,1$) у гомозигот GG в сравнении с гомозиготами CC полиморфизма rs1800795 IL6.

При анализе полиморфизма rs1800630 TNFA у больных описторхозом установлено превалирование гомозигот по аллелю С (73,4%) и малое количество гомозигот по аллелю А (4,3%). Изменения лабораторных показателей крови не были ассоциированы с тем или иным генотипом по полиморфизму rs1800630 TNFA. При объединении гетерозигот СА и гомозигот AA rs1800630 TNFA в одну группу обнаружена тенденция к ассоциации повышения билирубина в крови у гомозигот CC в сравнении с группой СА + AA (табл. 1). У гетерозигот СА rs1800630 TNFA частота фиброза печени составила 45,2%, а у гомозигот CC — 21,6% ($p = 0,02$). У гомозигот AA rs1800630 TNFA также определялась более высокая частота фиброза печени в сравнении с гомозиготами CC rs1800630 TNFA, но из-за малого размера группы различия не были достоверными (50,0% против 21,6%; $p = 0,27$). При объединении гетерозигот СА и гомозигот AA rs1800630 TNFA в одну группу различия по частоте фиброза печени с группой гомозигот CC rs1800630 TNFA были более выраженными. В отличие от фиброза печени, наличие полипов в желчном пузыре у больных описторхозом было ассоциировано с генотипом CC в сравнении с объединенной группой генотипов СА и AA rs1800630 TNFA (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови в зависимости от полиморфизма TNFA (rs1800630)

Rate of changes in clinical biochemical blood values as a function of TNFA polymorphism (rs1800630)

Показатель	Генотип				ОШ	95% ДИ	p
	СС (n = 102)		СА + АА (n = 37)				
	абс.	%	абс.	%			
Повышение уровня АЛТ	11	10,8	4	10,8	1,00	0,30–3,35	0,76
Повышение уровня АСТ	6	5,9	4	10,8	0,52	0,14–1,94	0,53
Повышение уровня ЩФ	7	6,9	2	5,4	1,29	0,26–6,51	> 0,9
Повышение уровня ГГТП	10	9,8	4	10,8	0,90	0,26–3,06	0,89
Повышение уровня общего билирубина	24	23,5	4	10,8	2,54	0,82–7,89	0,16
Повышение уровня лейкоцитов	4	3,9	4	10,8	0,34	0,08–1,42	0,26
Повышение уровня эозинофилов	14	13,7	2	5,4	2,78	0,60–12,89	0,29

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Note. Here and in Tables 2–4, statistical significance is calculated using the odd ratio.

Таблица 2 / Table 2

Частота данных УЗИ и эластометрии печени в зависимости от полиморфизма TNFA (rs1800630)

Rate of ultrasound findings and liver elastometry results as a function of TNFA polymorphism (rs1800630)

Показатель	Генотип				ОШ	95% ДИ	p
	СС (n = 102)		СА + АА (n = 37)				
	абс.	%	абс.	%			
Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR	22	21,6	17	45,9	0,32	0,15–0,72	0,009
Холецистэктомия	4	3,9	2	5,4	0,71	0,13–4,07	> 0,9
Признаки холецистита	6	5,9	0	0,0	5,05	0,28–91,91	0,3
Билиарный сладж в желчном пузыре	31	30,4	9	24,3	1,36	0,57–3,21	0,63
Полипы в желчном пузыре	18	17,6	1	2,7	7,71	0,99–59,99	0,047
Эхо-признаки кист печени	5	4,9	3	8,1	0,58	0,13–2,58	0,76
Эхо-признаки доброкачественных опухолей печени	6	5,9	3	8,1	0,71	0,17–2,99	> 0,9

У носителей гомозиготного варианта СС в сравнении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG чаще регистрировались повышение ЩФ и увеличение доли эозинофилов (табл. 3). Фиброз печени был ассоциирован с гетерозиготами ТС в срав-

нении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG. Наблюдалась тенденция к превалированию лиц с билиарным сладжем в группе больных, имеющих гомозиготный генотип СС, в сравнении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови в зависимости от полиморфизма IFNG (rs2069705)

Rate of changes in clinical biochemical blood values as a function of IFNG polymorphism (rs2069705)

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Повышение уровня АЛТ	6	12,0	6	9,2	3	12,5	1,34; 0,41–4,44; = 0,86	0,95; 0,22–4,19; = 0,75	0,71; 0,16–3,10; > 0,9
Повышение уровня АСТ	3	6,0	5	7,7	2	8,3	0,77; 0,17–3,37; > 0,9	0,70; 0,11–4,51; > 0,9	0,92; 0,17–5,07; = 0,73
Повышение уровня ЩФ	0	0,0	5	7,7	4	16,7	0,11; 0,01–2,02; = 0,12	0,05; 0,00–0,88; = 0,02	0,42; 0,10-1,70; = 0,4
Повышение уровня ГГТП	3	6,0	8	12,3	3	12,5	0,45; 0,11–1,81; = 0,41	0,45; 0,08–2,40; = 0,61	0,98; 0,24–4,06; = 0,74
Повышение уровня общего билирубина	13	26,0	9	13,8	6	25,0	2,19; 0,85–5,63; = 0,16	1,05; 0,34–3,23; = 0,85	0,48; 0,15–1,54; = 0,35
Повышение уровня лейкоцитов	2	4,0	4	6,1	2	8,3	0,64; 0,11–3,62; > 0,9	0,46; 0,06–3,47; = 0,82	0,72; 0,12–4,22; > 0,9
Повышение уровня эозинофилов	2	4,0	8	12,3	6	25,0	0,30; 0,06–1,47; = 0,22	0,13; 0,02–0,68; = 0,02	0,42; 0,13–1,38; = 0,26

Таблица 4 / Table 4

Частота данных УЗИ и эластометрии печени в зависимости от полиморфизма IFNG (rs2069705)

Rate of ultrasound findings and liver elastometry results as a function of IFNG polymorphism (rs2069705)

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR	7	14,0	26	40,0	6	25,0	0,24; 0,10–0,63; = 0,004	0,49; 0,14–1,66; = 0,4	2,00; 0,70–5,71; = 0,29
Холецистэктомия	1	2,0	4	6,2	1	4,2	0,31; 0,03–2,88; = 0,53	0,47; 0,03–7,84; = 0,82	1,51; 0,16–14,21; = 0,87
Признаки холецистита	4	8,0	1	1,5	1	4,2	5,57; 0,60–51,44; = 0,22	2,00; 0,21–18,93; = 0,9	0,36; 0,02–5,98; > 0,9
Билиарный сладж в желчном пузыре	9	18,0	21	32,3	10	41,7	0,46; 0,19–1,12; = 0,13	0,31; 0,10–0,91; = 0,06	0,67; 0,25–1,75; = 0,57
Полипы в желчном пузыре	7	14,0	9	13,8	3	12,5	1,01; 0,35–2,94; = 0,8	1,14; 0,27–4,86; = 0,85	1,13; 0,28–4,56; = 0,85

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Эхо-признаки кист печени	1	2,0	4	6,2	3	12,5	0,31; 0,03–2,88; = 0,53	0,14; 0,01–1,45; = 0,19	0,46; 0,09–2,22; = 0,59
Эхо-признаки доброкачественных опухолей печени	5	10,0	3	4,6	1	4,2	2,30; 0,52–10,11; = 0,45	2,56; 0,28–23,18; = 0,69	1,11; 0,11–11,25; = 0,63

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокины секретируются клетками иммунной системы, являясь частью межклеточных взаимодействий и механизма иммунного ответа. Принято считать, что полиморфизм генов цитокинов активно влияет на патогенез заболеваний печени [13]. Полиморфизм IL28b идентифицирован полногеномными исследованиями с ответом на противовирусную терапию HCV [8]. Метаанализ 10 исследований, включавший 4941 пациента, показал, что полиморфизм IL28b ассоциирован с риском гепатоцеллюлярной карциномы у больных гепатитом В [16]. ФНО-α является ключевым звеном, регулирующим в печени апоптоз и некроптоз, воспаление, пролиферацию, регенерацию, аутоиммунные процессы и прогрессирование в гепатоцеллюлярную карциному [9]. ИФН-γ — воспалительный цитокин, обладающий противовирусной и иммуномодулирующей активностью, который секретируется активированными Т- и NK-клетками. Действие ИФН-γ в печени заключается в регулировании апоптоза и цикла развития гепатоцитов. ИФН-γ играет значительную роль в возникновении гепатита и фиброза печени [12]. ИЛ-6 — плейотропный цитокин. Его активность коррелирует со стадией и прогрессированием заболеваний печени (гепатита, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы). ИЛ-6 играет важную роль в соблюдении баланса про- и противовоспалительных механизмов патологии [11].

Имеются всего 3 исследования из Таиланда по изучению полиморфизмов цитокинов при описторхозе и их влияние на развитие холангиокарциномы. Р. Prayong и соавт. обследовали 79 больных с холангиокарциномой, ассоциированной с описторхозом, и 80 здоровых пациентов. В итоге была обнаружена ассоциация аллеля А полиморфизма гена рецептора к ИЛ-6 (rs2228145 IL6R) с риском развития холангиокарци-

номы [17]. А. Surapaitoon и соавт. обследовали 510 тайских пациентов с инвазией *O. viverrini*. Авторы определили взаимосвязь полиморфизмов генов IL6, IFNG и TNFA с холангиокарциномой. Полиморфизм IFNG (rs2430561) был ассоциирован с перидуктальным фиброзом [18]. S. Promthet и соавт. выполнили исследование у 219 пациентов в Таиланде с холангиокарциномой, ассоциированной с *O. viverrini*, и не обнаружили связи полиморфизма TNFA (rs1800629) с ее развитием [19]. В доступной литературе мы не нашли исследований генетических аспектов возникновения фиброза печени у больных с инвазией *O. felinus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы впервые обнаружили у больных с инвазией *O. felinus* взаимосвязь полиморфизмов генов воспалительных цитокинов с риском развития фиброза печени и некоторыми другими лабораторно-инструментальными проявлениями патологии. Фиброз печени был ассоциирован с наличием минорного аллеля А полиморфизма rs1800630 TNFA и гетерозиготным генотипом ТС по полиморфизму rs2069705 IFNG. У пациентов с описторхозом полипы в желчном пузыре чаще встречались у лиц с гомозиготным генотипом СС полиморфизма rs1800630 TNFA, а повышение уровня ЩФ и увеличение доли эозинофилов в крови превалировало у пациентов с гомозиготным генотипом СС полиморфизма rs2069705 IFNG. С нашей точки зрения, больные с описторхозом, имеющие полиморфизмы rs1800630 TNFA и rs2069705 IFNG, должны выделяться при диспансерном наблюдении в качестве группы риска для профилактики развития осложнений паразитарной инвазии, к которым относятся цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Смольникова М.В. — проведение генетических исследований, корректировка текста статьи; Васютин А.В. — математическая обработка материала, подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Горчилова Е.Г., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О. — клиническое обследование пациентов; Каспаров Э.В. — организация и методическое управление генетическими исследованиями; Тонких Ю.Л. — методическое руководство клиническим обследованием пациентов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tsukanov, V.V. — development of research design, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Smolnikova, M.V. — carrying out genetic research, correcting the text of the article; Vasyutin, A.V. — mathematical processing of the material, preparation of a literature review, participation in the writing of the article; Gorchilova, E.G., Olkhovskaya, M.Yu., Prokopyeva, N.O. — clinical examination of patients; Kasparov, E.V. — organization and methodological management of genetic research; Tonkikh, Yu.L. — methodological guidance for clinical examination of patients.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 6503-5093. <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>. E-mail: smarinv@yandex.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Горчилова Екатерина Германовна / Gorchilova, E.G. — аспирант ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; врач гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 6586-1065. E-mail: yourself.15@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович / Kasparov, E.V. — д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», заместитель директора ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» по научной работе. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 8848-3659. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: org@imprn.ru

Ольховская Марина Юрьевна / Olkhovskaya, M.Yu. — заведующая гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: olkhovskaia@yandex.ru

Прокопьева Надежда Олеговна / Prokopyeva, N.O. — врач терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: prolove89@gmail.com

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tiulia@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):21–25. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The burden of hepatic cirrhosis in the modern world. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
2. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Дозадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2005;77(2):15–18. Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2005;77(2):15–18. (in Russian).
3. Peters L., Burkert S., Grüner B. Parasites of the liver — epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J. Hepatol*. 2021;75(1):202–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
4. Xia J., Jiang S.C., Peng H.J. Association between liver fluke infection and hepatobiliary pathological changes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132673. DOI: 10.1371/journal.pone.0132673
5. Wiwanitkit V. Expected rate of liver fluke-related cholangiocarcinoma in endemic area of liver fluke with antiparasitic drug distribution program for disease control in Thailand. *J. Cancer Res. Ther*. 2022;18(4):927–930. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_783_19
6. Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А. и др. Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felinus* с кожным синдромом. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):570–576. Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A. et al. Metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with *Opisthorchis felinus* invasion and skin syndrome. *Infektsiya i immunitet*. 2021;11(3):570–576. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-MAO-1415
7. Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А. и др. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1271–1277. Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A. et al. Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(11):1271–1277. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165
8. Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S. et al. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014;39(10):1059–1070. DOI: 10.1111/apt.12717
9. Tiegs G., Horst A.K. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. *Semin. Immunopathol*. 2022;44(4):445–459. DOI: 10.1007/s00281-022-00910-2
10. He J., Pei X., Xu W. et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail*. 2011;33(9):915–922. DOI: 10.3109/0886022X.2011.605537
11. Horras C.J., Lamb C.L., Mitchell K.A. Regulation of hepatocyte fate by interferon- γ . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(1):35–43. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.01.001
12. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D. et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(16):2449–2455. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2449
13. Fallahi P., Ferri C., Ferrari S.M. et al. Cytokines and HCV-related disorders. *Clin. Dev. Immunol*. 2012;2012:468107. DOI: 10.1155/2012/468107
14. Kalathil S.G., Thanavala Y. Natural killer cells and T cells in hepatocellular carcinoma and viral hepatitis: current status and perspectives for future immunotherapeutic approaches. *Cells*. 2021;10(6):1332. DOI: 10.3390/cells10061332
15. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07642-8
16. Zhang Y., Zhu S.L., Chen J., Li L.Q. Meta-analysis of associations of interleukin-28B polymorphisms rs8099917 and rs12979860 with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:3249–3257. DOI: 10.2147/OTT.S104904
17. Prayong P., Mairiang E., Pairajkul C. et al. An interleukin-6 receptor polymorphism is associated with opisthorchiasis-linked cholangiocarcinoma risk in Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014;15(13):5443–5447. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.13.5443
18. Surapaitoon A., Suttiprapa S., Mairiang E. et al. Subsets of inflammatory cytokine gene polymorphisms are associated with risk of carcinogenic liver fluke opisthorchis viverrini-associated advanced periductal fibrosis and cholangiocarcinoma. *Korean J. Parasitol*. 2017;55(3):295–304. DOI: 10.3347/kjp.2017.55.3.295
19. Promthet S., Songserm N., Woradet S. et al. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):846. DOI: 10.1186/s12885-018-4751-5

Поступила / Received: 21.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.01.2023

Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом

Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян^{1, 2}, А.В. Дудникова¹ ✉

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Краснодар

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского»; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом (ЯК) в зависимости от активности заболевания.

Дизайн: сравнительное проспективное.

Материал и методы. На базе ГБУЗ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского в 2018–2020 гг. проведено сравнительное проспективное исследование, включавшее 218 пациентов: 178 больных с ЯК (139 — в стадии обострения, 39 — в стадии ремиссии) и 40 здоровых добровольцев (группа контроля). Помимо стандартных обследований и определения уровней фекальных маркеров воспаления всем пациентам проведено исследование качества жизни по шкалам The Short Form-36 (SF-36) и Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), индекса клинической активности (CAI), уровня тревоги и депрессии по шкале Hospital Anxiety and Depression (HADS).

Результаты. Наиболее низкие средние показатели по опроснику SF-36 и наиболее сильные корреляции с CAI выявлены у больных с ЯК для доменов: шкала жизнеспособности, общее состояние здоровья и ролевое эмоциональное функционирование ($p < 0,05$). Установлены достоверные различия по опроснику IBDQ в средних баллах и корреляции между величиной баллов и CAI по всем доменам ($p = 0,0001$). Наиболее сильные корреляции получены для общего балла и домена «кишечный фактор» ($p = 0,0001$). Более низкими средние баллы по опроснику SF-36 были у пациентов с хроническими заболеваниями, не связанными с ЯК, а по опроснику IBDQ — напротив, у пациентов с внекишечными проявлениями ЯК. Обнаружена корреляция между баллами по HADS и CAI, отражающим тяжесть атаки ЯК ($r = 0,560$; $p = 0,01$).

Выводы. Полученные нами результаты демонстрируют важность исследования качества жизни больных с ЯК с помощью специфических, так и неспецифических типов опросников, поскольку они дополняют друг друга и позволяют индивидуализировать терапевтические подходы к пациентам с ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, качество жизни, тревога, депрессия.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом. Доктор.Ру. 2023;22(2):51–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56

Comparative Assessment of the Quality of Life and the Level of Anxiety and Depression in Patients with Ulcerative Colitis

Е.В. Bolotova¹, К.А. Yumukyan^{1, 2}, А.В. Dudnikova¹ ✉

¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 4 Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

² Scientific Research Institute — Prof. S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No.1; 167 1 Maya Str., Krasnodar, Russian Federation 360086

ABSTRACT

Aim: To assess the quality of life, the level of anxiety and depression in patients with ulcerative colitis (UC) depending on disease active/inactive status.

Design: comparative prospective study.

Materials and methods. In 2018–2020, a clinical study was conducted in Prof. S. V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1, which enrolled 218 patients: 178 patients with UC (139 patients with active disease and 39 patients with inactive disease) and 40 healthy volunteers (control group). In addition to routine examinations and faecal inflammatory markers, all patients underwent a quality-of-life assessment using The Short Form-36 (SF-36) and Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Clinical Activity Index (CAI), anxiety and depression evaluation using the Hospital Anxiety and Depression (HADS) scale.

Results. The lowest mean values for SF-36 and the strongest correlations with CAI were observed in UC patients for the following domains: viability scale, overall health and emotional functioning ($p < 0.05$). Significant differences were recorded for IBDQ in mean values and correlations between the points on the scale and CAI for all domains ($p = 0.0001$). The strongest correlations were observed for the overall points and the “intestinal factor” domain ($p = 0.0001$). Lower mean values for SF-36 were in patients with chronic diseases not related to UC; for IBDQ, the situation was opposite — patients with extraintestinal UC signs had lower mean values. We found a correlation between HADS and CAI points which shows severity of an UC episode ($r = 0.560$; $p = 0.01$).

Conclusions. The results demonstrate the importance of evaluation of the quality of life of patients with UC using both specific and non-specific questionnaires, since they complement each other and allow personalising therapeutic approaches for patients with UC.

Keywords: ulcerative colitis; inflammatory bowel diseases; quality of life; anxiety; depression.

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Comparative assessment of the quality of life and the level of anxiety and depression in patients with ulcerative colitis. Doctor.Ru. 2023;22(2):51–56. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56

✉ Дудникова Анна Валерьевна / Dudnikova, A.V. — E-mail: avdudnikova@yandex.ru



ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое, рецидивирующее заболевание, проявляющееся воспалением слизистой прямой кишки с тенденцией к распространению проксимально на толстый кишечник [1]. Инвалидизация, снижение качества жизни (КЖ), возрастной пик заболеваемости, приходящийся на молодой трудоспособный возраст, определяют социальную значимость ЯК [1]. ЯК преимущественно ассоциируется с такими симптомами, как боль в животе, кровавая диарея, потеря веса, анемия, усталость и лихорадка. Помимо этого могут возникать внекишечные нарушения, связанные с активностью заболевания (поражения глаз, суставов, печени, слизистых оболочек) и хроническим персистирующим воспалением (холелитиаз, стеатоз, амилоидоз, тромбозы различных локализаций) [1]. В ходе заболевания часто возникают обострения и ремиссии, высок риск колэктомии и колоректального рака, что существенно снижает КЖ [1]. Многочисленные исследования показывают, что пациенты с ЯК страдают от тревожных и депрессивных симптомов значительно чаще по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу популяцией [2, 3]. С точки зрения клинициста, особенно важным и информативным является комплексный подход к пациенту с учетом как клинических, так и социодемографических, психологических особенностей [2–4]. Недооцененные проблемы психического здоровья способны привести к увеличению инвалидности, снижению приверженности к лечению и росту затрат на здравоохранение.

Цель исследования: оценка КЖ, уровня тревоги и депрессии у пациентов с ЯК в зависимости от активности заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского в 2018–2020 гг. проведено сравнительное проспективное исследование, включавшее 218 пациентов. Группу контроля составили 40 здоровых добровольцев, 1-ю группу — 39 пациентов с ЯК в стадии ремиссии, 2-ю группу — 48 пациентов с легкой атакой, 3-ю группу — 46 пациентов с атакой средней тяжести, 4-ю группу — 45 пациентов с тяжелой атакой. Помимо стандартных исследований у всех пациентов были изучены фекальные биомаркеры (неоптерин, лактоферрин, кальпротектин) и цитокиновый профиль. Для оценки степени воспаления слизистой оболочки при колоноскопии использовали шкалу Мейо [1]. Индекс клинической активности (CAI) устанавливали следующим образом: 1–4 — неактивное заболевание, 5–12 — умеренная активность и > 12 — высокая активность [1].

Для оценки уровня тревоги и депрессии применяли Шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression — HADS) [5]; для оценки КЖ — неспецифический опросник The Short Form-36 (SF-36), состоящий из 36 вопросов, ответы на которые распределены в 8 шкал, объединенные в два суммарных параметра: физический компонент здоровья и психический компонент здоровья [6] и специфический опросник для больных ВЗК — Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), состоящий из 4 разделов, касающихся кишечных, системных, социальных и эмоциональных проявлений [7].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согла-

сие. Протокол исследования № 67 от 05.10.2018 одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентиля при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение данных, полученных по результатам анкетирования по SF-36 и IBDQ, показало, что пациенты с ЯК имели нарушения по всем доменам в виде более низких средних баллов по сравнению с пациентами контрольной группы (табл. 1). По опроснику IBDQ были получены достоверные различия в средних баллах по всем доменам ($p = 0,0001$). Выявлены достоверные корреляции между величиной баллов и CAI по всем доменам ($p < 0,05$). Наиболее сильные корреляции получены для общего балла и домена «кишечный фактор» ($p = 0,0001$), однако и остальные корреляции CAI с доменами опросника IBDQ были от умеренных до сильных ($p = 0,0001$).

Наиболее низкие средние показатели по опроснику SF-36 у больных с ЯК выявлены для доменов: шкала жизнеспособности, общее состояние здоровья и ролевое эмоциональное функционирование; различия по сравнению с контрольной группой оказались достоверными ($p < 0,05$). Для этих же доменов были получены наиболее сильные корреляции с CAI ($r > 0,5$). Корреляции CAI с доменами SF-36, как правило, были ниже, чем с предыдущим опросником, хотя все корреляции, кроме трех (ролевое эмоциональное функционирование, шкала боли и физическое функционирование), были умеренной силы.

Мы проанализировали взаимосвязь между величиной средних баллов по обоим опросникам и протяженностью ЯК (рис. 1). Обращают на себя внимание более низкие показатели по всем доменам у пациентов с панколитом по сравнению с пациентами с проктитом, что отражает обратную пропорциональную зависимость протяженности поражения и КЖ (рис. 1).

При оценке КЖ пациентов с ЯК с помощью опросника IBDQ выявлено, что среднее значение составило $116,5 \pm 5,1$ балла и было на 20,6% ниже среднего значения для контрольной группы ($140,3 \pm 4,5$ балла; табл. 2). Среднее значение баллов по опроснику IBDQ в 4-й группе было в 1,4 раза ниже, чем в 1-й группе ($p = 0,01$). Важно отметить, что при тяжелой атаке заболевания все факторы одновременно снижались по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Наиболее выраженное снижение наблюдалось в кишечной и эмоциональной сферах: баллы по кишечному фактору у пациентов с ЯК были в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе, а по эмоциональному фактору — в 2,7 раза.

В когорте пациентов с ЯК у 69,1% (123) пациентов были выявлены сопутствующие хронические заболевания, из которых 52,8% (65) являлись внекишечными проявлениями

Средние баллы по опросникам IBDQ и SF-36 и их взаимосвязь с САИ
у больных с язвенным колитом (n = 218)
Mean IBDQ and SF-36 values and their correlation with CAI in patients with ulcerative colitis (n = 218)

Показатель	ЯК	Группа контроля	Достоверность различий	Корреляция с САИ
IBDQ				
Кишечный фактор	52,8 (56,0–59,7)	68,9 (67,0–69,6)	p = 0,01	r = –0,825; p = 0,0001
Системный фактор	25,1 (23,9–25,8)	34,6 (33,8–35,0)	p = 0,01	r = –0,523; p = 0,001
Эмоциональный фактор	67,4 (65,7–69,8)	83,2 (82,1–84,0)	p = 0,01	r = –0,513; p = 0,001
Социальный фактор	31,8 (29,2–33,2)	33,2 (32,2–35,0)	p = 0,06	r = –0,495; p = 0,01
Общий балл	181,1 (177,4–184,5)	219,9 (215,1–223,6)	p = 0,01	r = –0,781; p = 0,0001
SF-36				
Физическое функционирование	72,1 (66,6, 81,5)	97,4 (96,6, 98,5)	p = 0,06	r = –0,325; p = 0,001
Рольное физическое функционирование	66,5 (68,5, 64,4)	92,4 (86,5, 94,5)	p = 0,02	r = –0,476; p = 0,001
Шкала боли	59,9 (57,8, 60,0)	96,4 (88,6, 98,5)	p = 0,06	r = –0,294; p = 0,001
Общее состояние здоровья	53,3 (52,1–54,9)	95,7 (88,7, 97,1)	p = 0,01	r = –0,536; p = 0,001
Шкала жизнедееспособности	50,1 (45,1, 55,0)	95,7 (89,7, 96,6)	p = 0,01	r = –0,577; p = 0,0001
Шкала социального функционирования	66,1 (61,5, 70,8)	96,1 (95,3, 97,2)	p = 0,01	r = –0,408; p = 0,001
Рольное эмоциональное функционирование	53,3 (48,6, 58,0)	93,6 (89,5, 94,3)	p = 0,01	r = –0,531; p = 0,001
Психологическое здоровье	68,2 (64,3, 72,2)	91,3 (88,2, 93,1)	p = 0,01	r = –0,421; p = 0,001

Рис. 1. Качество жизни в зависимости от протяженности колита (n = 178)

Fig. 1. Quality of life depending on colitis duration (n = 178)

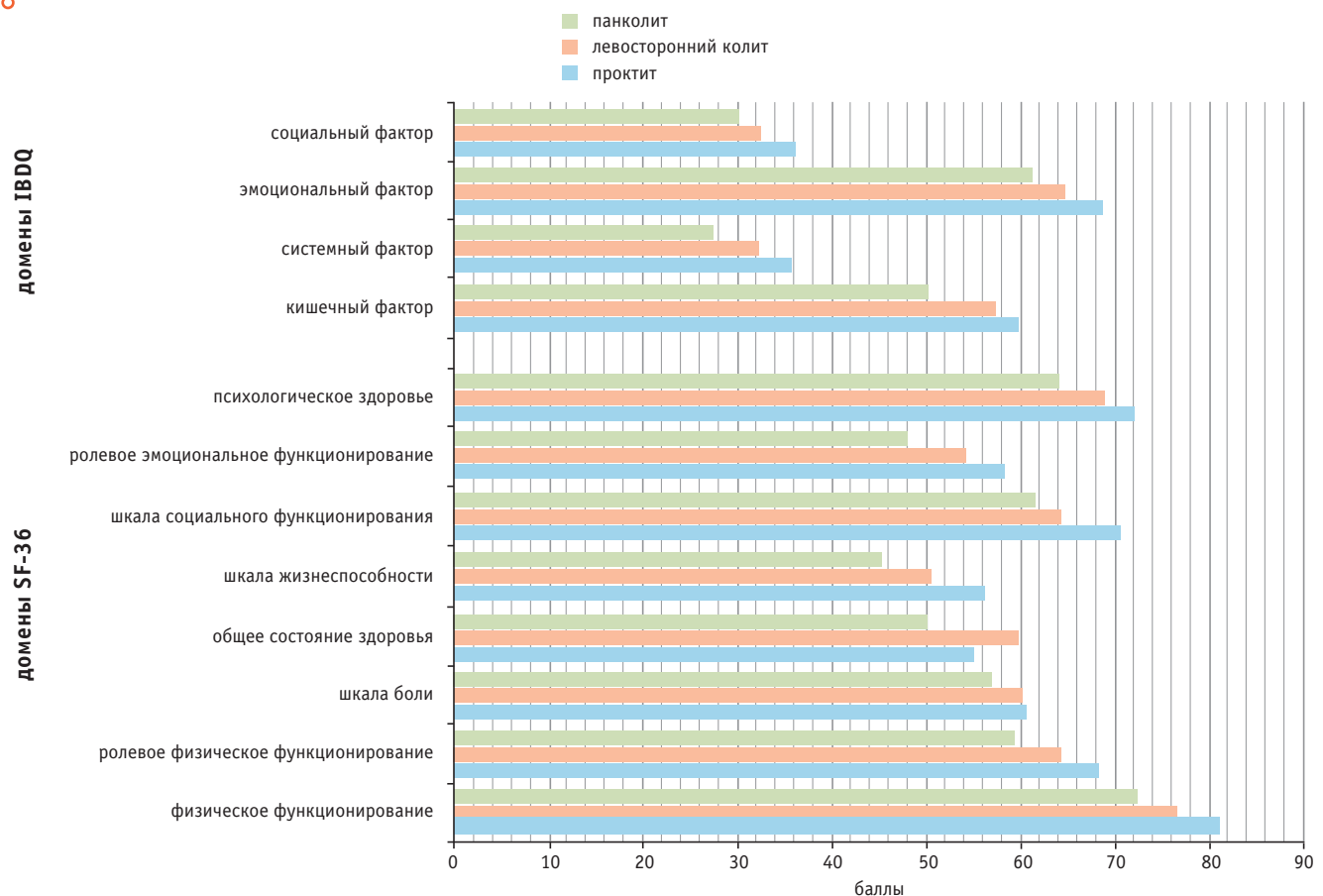


Таблица 2 / Table 2

Показатели качества жизни больных с язвенным колитом по специфическим (IBDQ, SF 36) и неспецифическому опроснику в зависимости от тяжести атаки колита (n = 218)
QoL in patients with ulcerative colitis as assessed with specific (IBDQ, SF 36) and non-specific questionnaires depending on colitis severity (n = 218)

Группа	IBDQ	SF-36	
		РН	МН
1-я	132,3 ± 7,8	55,1 ± 2,2	46,8 ± 3,7
2-я	126,8 ± 5,4	51,6 ± 3,2	46,1 ± 3,5
3-я	112,9 ± 6,2	42,6 ± 5,7	45,3 ± 5,8
4-я	96,9 ± 3,3	34,9 ± 4,1	45,1 ± 4,9
Группа контроля	141,9 ± 2,1	51,2 ± 3,9	48,5 ± 3,7

ЯК. Нами было проанализировано влияние данных заболеваний на КЖ по обоим опросникам у пациентов с ЯК (рис. 2).

Выявлено, что более низкие средние баллы по опроснику SF-36 были у пациентов с хроническими заболеваниями, не связанными с ЯК, а по опроснику IBDQ — напротив, у пациентов с внекишечными проявлениями ЯК.

Средний балл по шкале уровня тревоги и депрессии HADS в когорте пациентов с ЯК составил $9,4 \pm 1,1$ балла, что достоверно выше, чем в группе контроля ($9,9 \pm 1,1$ vs $5,1 \pm 0,9$; $p = 0,01$). Выявлено преобладание депрессии над тревогой ($8,7 \pm 1,5$ vs $7,9 \pm 0,9$; $p = 0,06$), однако разница была не достоверна. У пациентов 4-й группы средний балл по HADS был наиболее высоким, достоверно выше по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп ($10,1 \pm 2,1$ vs $4,2 \pm 0,9$; $p = 0,01$ и $10,1 \pm 2,1$ vs $5,2 \pm 0,8$; $p = 0,01$ соответственно). Обнаружена корреляция средней силы между баллами по HADS и CAI, отражающим тяжесть атаки ($r = 0,560$, $p = 0,01$; рис. 3).

Рис. 2. Влияние кишечных и внекишечных проявлений на качество жизни (по данным опросников SF-36 и IBDQ)

Fig. 2. Effect of intestinal and extraintestinal signs on quality of life (SF-36 and IBDQ values)

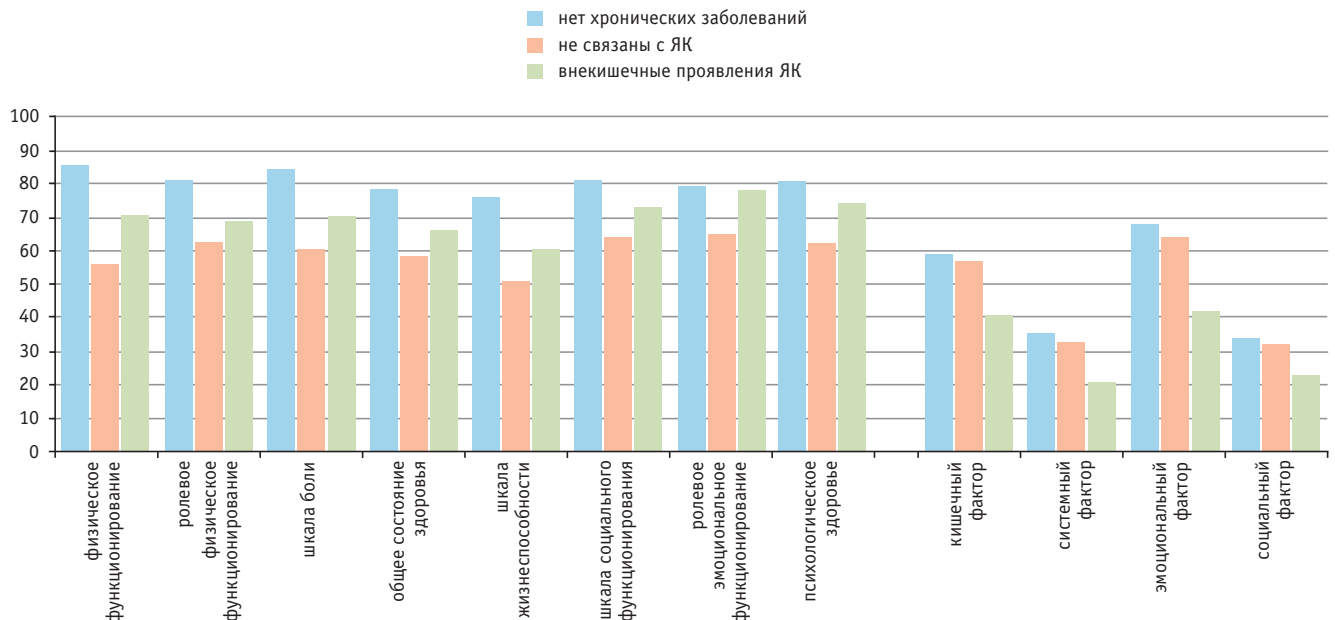
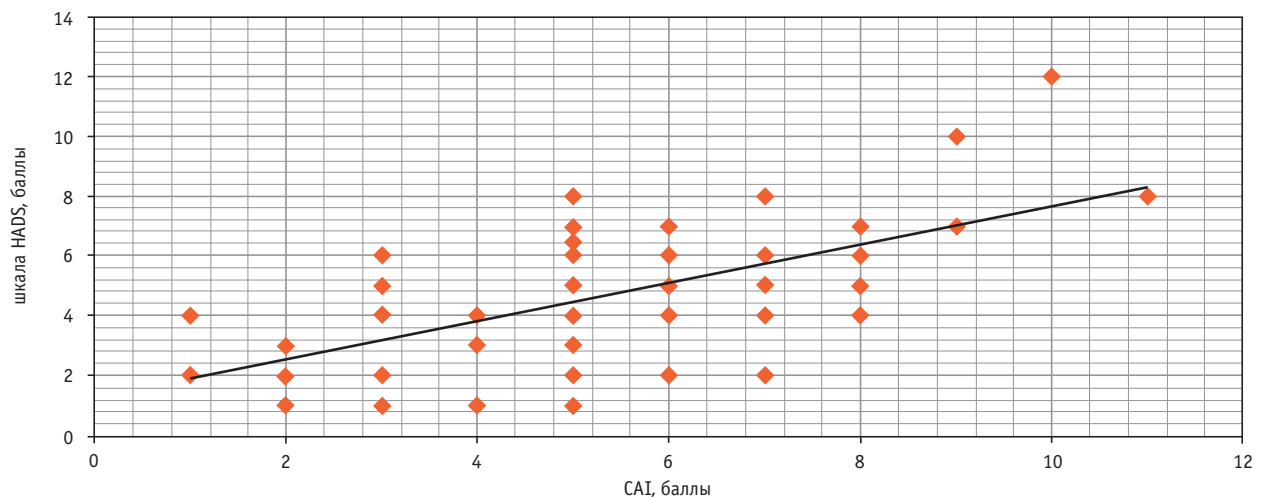


Рис. 3. Корреляция между CAI и баллами по HADS

Fig. 3. Correlation between CAI and HADS points



ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что пациенты с ЯК имели нарушения по всем доменам шкал SF-36 и IBDQ в виде более низких средних баллов по сравнению с пациентами контрольной группы. Ряд исследователей отмечают, что в дополнение к симптомам и осложнениям, непосредственно связанным с ВЗК, на КЖ таких пациентов большое влияние оказывают многочисленные психологические и социальные факторы [8, 9]. ЯК является хроническим рецидивирующим заболеванием кишечника, связанным с инвалидирующими физическими и психологическими симптомами, в том числе сексуальной дисфункцией [8–10]. Так, в ряде исследований показано, что вне зависимости от степени активности заболевания большинство пациентов с ВЗК считают, что их КЖ нарушено [8–10].

В последние годы была признана важность выявления психологических проблем на приемах пациентов с ВЗК по HADS, которая считается наиболее подходящим инструментом для этой цели [5, 8]. Это позволяет врачу своевременно направлять пациентов с ВЗК к специалисту по психическому здоровью. Полученные нами данные продемонстрировали взаимосвязь выраженности тревоги и депрессии и CAI в виде положительной корреляционной связи. По результатам общенационального проспективного когортного исследования в Корее, сумма баллов по HADS ≥ 8 среди пациентов с ЯК составила 33,7% для тревоги и 41,8% для депрессии [11]. Из них значительные расстройства настроения, требующие психологических вмешательств, определяемые баллом HADS ≥ 11 , были выявлены у 16,7% (тревога) и 20,6% (депрессия) пациентов. Существенной разницы в среднем показателе HADS в зависимости от тяжести заболевания в этом исследовании не выявлено [11].

Полученные данные о взаимосвязи активности ЯК и баллов по HADS в целом сопоставимы с результатами исследования R.A. Marrie и соавт., включавшем 247 пациентов [12]. Авторы продемонстрировали, что лица с симптомами депрессии (ОШ = 6,27; 95% ДИ 1,39–28,2) и тревоги (ОШ = 2,17; 95% ДИ 1,01–4,66) имели более высокую активность ВЗК и повышенный риск использования биологической терапии (ОШ = 2,02; 95% ДИ 1,02–4,00) [12].

В нашем исследовании активность симптомов ЯК была более тесно связана с оценками по специфическому опроснику IBDQ, чем по общему опроснику SF-36. Эти результаты подтверждают данные ряда предыдущих работ о том, что специфические опросники для определенных заболеваний помогают прогнозировать активность/обострение

заболевания [13, 14]. Наши результаты продемонстрировали преимущества общего опросника КЖ SF-36 относительно наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, не связанных с ЯК. И наоборот, IBDQ оказался более информативным относительно внекишечных проявлений ЯК. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что данный вопросник валидизирован для пациентов с ВЗК [7].

Общеизвестно, что конечной целью медицинских работников, занимающихся лечением ЯК, является формирование междисциплинарного лечения, которое позволит достигнуть клинической, эндоскопической, биохимической и гистологической ремиссии, улучшить КЖ и предотвратить инвалидность. Новизна нашего исследования заключается в том, что мы одновременно сравнили специфический и неспецифический опросники КЖ, а также оценили уровень тревоги и депрессии у больных с ЯК и сопоставили их с CAI. Полученные нами данные продемонстрировали необходимость скрининга тревожно-депрессивных состояний и КЖ в условиях повседневной клинической практики на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам с ЯК для своевременного выявления психосоциальных проблем и оптимизации лечения.

Выводы

1. Сравнение данных, полученных по результатам анкетирования при помощи SF-36 и IBDQ, показало, что пациенты с ЯК имели нарушения по всем доменам в виде более низких средних баллов по сравнению с пациентами контрольной группы.
2. Наиболее низкие средние показатели по опроснику SF-36 у больных ЯК выявлены для доменов: шкала жизнеспособности, общее состояние здоровья и ролевое эмоциональное функционирование, различия по сравнению с контрольной группой оказались сопоставимыми ($p < 0,05$), для этих же доменов были получены наиболее сильные корреляции с CAI ($r > 0,5$).
3. Получены достоверные различия по опроснику IBDQ в средних баллах и корреляции между величиной баллов и CAI по всем доменам ($p = 0,0001$). Наиболее сильные корреляции получены для общего балла и домена «кишечный фактор» ($p = 0,0001$).
4. Более низкие средние баллы по опроснику SF-36 были у пациентов с хроническими заболеваниями, не связанными с ЯК, а по опроснику IBDQ — напротив, у пациентов с внекишечными проявлениями ЯК.
5. Обнаружена положительная корреляция средней силы между баллами по HADS и CAI, отражающим тяжесть атаки ЯК ($r = 0,560$; $p = 0,01$).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Болотова Е.В. — редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Юмукян К.А. — сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; Дудникова А.В. — анализ результатов, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bolotova, E.V. — editing of the text, approval of the manuscript for publication; Yumukyan, K.A. — material collection and data analysis, text of the article; Dudnikova, A.V. — analysis of the results, text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Болотова Елена Валентиновна / Bolotova, E.V. — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Юмукян Кнара Андраниковна / Yumukyan, K.A. — ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «НИИ

ККБ № 1 им. С.В. Очаповского». 360086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 8830-1516. <https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>. E-mail: yutukyan_ka@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна / Dudnikova, A.V. — к. м. н., врач-терапевт консультативно-диагностического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-1992. <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>. E-mail: avdudnikova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7–36. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. PROJECT: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36 (in Russian). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
2. Бандель В.Е., Михайлова Е. И., Трофимова Н.В. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения как критерий эффективности терапии у пациентов с язвенным колитом. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2022;6(1):77–81. Bandel V.E., Mikhailova E.I., Trofimova N.V. Quality of life and psychoemotional disorders as a criterion for the effectiveness of therapy in patients with ulcerative colitis. *Hepatology and gastroenterology*. 2022;6(1):77–81. (in Russian). DOI: 10.25298/2616-5546-2022-6-1-77-81
3. Щёкотова А.П., Третьякова Ю.И., Шулькина С.Г. и др. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом в период атаки заболевания. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2:25. Shchyokotova A.P., Tret'yakova Yu.I., Shul'kina S.G. et al. Quality of life and psychoemotional disturbances in patients with ulcerative colitis in the period of attack of disease. *Modern problems of science and education*. 2018;2:25. (in Russian)
4. Knowles S.R., Graff L.A., Wilding H. et al. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses. Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742–751. DOI: 10.1093/ibd/izx100
5. Brennan C., Worrall-Davies A., McMillan D. et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *J. Psychosom. Res.* 2010;69(4):371–378. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.04.006
6. Yarlas A., Rubin D.T., Panés J. et al. Burden of ulcerative colitis on functioning and well-being: a systematic literature review of the SF-36® Health Survey. *J. Crohns Colitis*. 2018;12(5):600–609. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy024
7. Yarlas A., Maher S., Bayliss M. et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in randomized controlled trials of treatment for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *J. Patient Cent. Res. Rev.* 2020;7(2):189–205. DOI: 10.17294/2330-0698.172
8. Yamamoto-Furusho J.K., Bozada Gutiérrez K.E., Sarmiento-Aguilar A. et al. Depression and anxiety disorders impact in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Psychiatry J.* 2021;2021:5540786. DOI: 10.1155/2021/5540786
9. Barello S., Guida E., Leone S. et al. Does patient engagement affect IBD patients' health-related quality of life? Findings from a cross-sectional study among people with inflammatory bowel diseases. *Health Qual. Life Outcomes*. 2021;19(1):77. DOI: 10.1186/s12955-021-01724-w
10. Boyd T., de Silva P.S., Friedman S. Sexual dysfunction in female patients with inflammatory bowel disease: an overview. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2022;15:213–224. DOI: 10.2147/CEG.S359367
11. Moon J.R., Lee C.K., Hong S.N. et al. Unmet psychosocial needs of patients with newly diagnosed ulcerative colitis: results from the nationwide prospective cohort study in Korea. *Gut Liver*. 2020;14(4):459–467. DOI: 10.5009/gnl19107
12. Marrie R.A., Graff L.A., Fisk J.D. et al. The relationship between symptoms of depression and anxiety and disease activity in IBD over time. *Inflamm. Bowel Dis*. 2021;27(8):1285–1293. DOI: 10.1093/ibd/izaa349
13. Ren W.H., Lai M., Chen Y. et al. Validation of the mainland Chinese version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2007;13(7):903–910. DOI: 10.1002/ibd.20128
14. Fu H., Kaminga A.C., Peng Y. et al. Associations between disease activity, social support and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: the mediating role of psychological symptoms. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):11. DOI: 10.1186/s12876-020-1166-y

Поступила / Received: 15.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2023

Маневры подбора терапии пациентов с нетуберкулезными микобактериозами легких

Е.Б. Владимирова ✉, Е.И. Шмелёв, Н.Н. Макарьянц, А.С. Зайцева, С.А. Касимцева, Т.Г. Смирнова

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: определить частоту развития, характер нежелательных побочных реакций, нивелировать их и определить возможную коррекцию антимикробной терапии.

Дизайн. Обсервационное ретроспективное продолжительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 125 пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких. В 73,6% случаев у пациентов имелись сопутствующие заболевания.

Результаты. Лечение нетуберкулезного микобактериоза было назначено 115 пациентам в соответствии с лекарственной чувствительностью возбудителя и включало минимум 3 препарата. У 31,3% больных развились нежелательные побочные эффекты, у трети из них — аллергические реакции. Гепатотоксические реакции развились в 16,5% случаев, кардиотоксические — в 12,2%, ототоксические — в 10,4%, неврит зрительного нерва — в 5%. В 31,3% случаев пациентам была проведена коррекция терапии, в 13,9% случаев лечение было отменено и пациентам проводились альтернативные методы лечения. Полный курс антимикробной терапии получили 79 (68,7%) пациентов.

Заключение. Подбор терапии нетуберкулезных микобактериозов необходимо проводить в стационаре под контролем эксперта, проводя лабораторный и функциональный мониторинг.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз легких, антибактериальная терапия, нежелательные побочные реакции.

Для цитирования: Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Смирнова Т.Г. Маневры подбора терапии пациентов с нетуберкулезными микобактериозами легких. Доктор.Ру. 2023;22(2):57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-57-61

Specificity of Therapy Selection for Patients with Nontuberculous Lung Mycobacteriosis

E.B. Vladimirova ✉, E.I. Shmelev, N.N. Makaryants, A.S. Zaitseva, S.A. Kasimtseva, T.G. Smirnova

Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

ABSTRACT

Aim: To identify the incidence and the characteristics of adverse reactions, to mitigate them, and to determine possible adjustments in antimicrobial therapy.

Design: Observational retrospective long-term study.

Materials and methods. We examined 125 patients with nontuberculous lung mycobacteriosis. 73.6% of cases had concomitant diseases.

Results. The therapy for nontuberculous mycobacteriosis was prescribed in 115 patients, depending on drug susceptibility, and included at least 3 drug products. 31.3% of patients had adverse reactions; one third of these patients had allergic reactions. Hepatotoxic reactions were recorded in 16.5% of cases, cardiotoxic — in 12.2%, ototoxic — in 10.4%, optic neuritis was diagnosed in 5 % of cases. In 31.3% of cases, the therapy was adjusted, in 13.9% of cases, the therapy was reviewed and alternative treatment was offered. The complete antibacterial course was prescribed to 79 (68.7%) patients.

Conclusion. The therapy for nontuberculous mycobacteriosis should be selected in inpatient settings with laboratory and functional monitoring.

Keywords: nontuberculous lung mycobacteriosis, antimicrobial therapy, adverse reactions.

For citation: Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Makaryants N.N., Zaitseva A.S., Kasimtseva S.A., Smirnova T.G. Specificity of therapy selection for patients with nontuberculous lung mycobacteriosis. Doctor.Ru. 2023;22(2):57–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-57-61

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность нетуберкулезных микобактерий (НТМ) в окружающей среде (вода, почва) и тяжесть заболеваний, которые они вызывают у человека, указывают на большую значимость НТМ как инфекционного агента [1, 2]. Возросла распространенность инфекции, усовершенствованы диагностические возможности, меняются окружающий мир, микобактерии, макроорганизм. Пульмонологи, фтизиатры, врачи общей практики все чаще предполагают диагноз нетуберкулезного микобактериоза легких (НТМЛ) у пациентов с факторами риска его развития, микробиологи искусно идентифицируют вид возбудителя НТМ и его чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако недостаточно обнаружить НТМ и установить

диагноз НТМЛ, нужно глобально решить вопрос о необходимости лечения, подобрать адекватную терапию, суметь убедить пациента выдержать полный курс антибиотикотерапии после эрадикации возбудителя в соответствии с международными рекомендациями Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA) и не навредить больному [3]. Необходимо учитывать, что этиотропная химиотерапия микобактериальной инфекции должна быть комбинированной, длительной, персонализированной с учетом лекарственной чувствительности выделенных НТМ [1, 2, 4]. НТМ бывают быстро и медленно растущими, но самое важное — они обладают высокой природной устойчивостью, что затрудняет подбор лечения.

✉ Владимирова Елена Борисовна / Vladimirova, E.B. — E-mail: velebor@mail.ru



Открытие антибактериальных препаратов — это прорыв в медицинской науке. Благодаря антибиотикам мы стали побеждать инфекционные заболевания. Однако назначение даже одного антибактериального препарата может вызвать развитие нежелательных побочных реакций (НПР), таких как лейкомоидная реакция, токсические гепатиты, геморрагические васкулиты, лекарственная лихорадка. Лечение НТМЛ сопряжено с длительным приемом (от 6 мес до 2 лет) как минимум 3 антибактериальных препаратов [1, 2, 4, 5]. Кроме того, пациенты, страдающие НТМЛ, — это, как правило, люди старше 50 лет, имеющие богатый коморбидный фон и получающие препараты для контроля сопутствующих хронических заболеваний. При таких условиях вероятность нежелательных побочных эффектов суммируется и, следовательно, рамки выбора комбинаций антибактериальных препаратов существенно сужаются.

НПР, связанные с приемом антибактериальных препаратов, хорошо известны врачам во всем мире. В Центре легочных заболеваний Национальной больницы г. Токио у пациентов, получавших лечение по поводу комплексного заболевания легких, вызванного *Mycobacterium avium*, гепатотоксические реакции отмечались в 19,5% случаев, лейкопения — в 20%, тромбоцитопения — в 28,6%, кожные высыпания — в 9,3%, неврит зрительного нерва — в 7,7%, повышение сывороточного креатинина — в 12,4% [6]. В Пульмонологическом госпитале Шанхая НПР при лечении НТМЛ возникли у 192 пациентов из 244, в 48% случаев отмечалось расстройство желудочно-кишечного тракта, в 23% — ототоксические реакции, в 10% — миелосупрессия [7]. В Университетском госпитальном центре Тура (Франция) НПР при проведении антимикробной терапии по поводу НТМЛ определялись у 51 (72%) из 71 пациентов. Наиболее часто развивались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (65%) и зрительный неврит (21%), что потребовало коррекции лечения у 22 (43%) пациентов и его отмены — у 14 (27,5%) [8]. В США смертность от нежелательных лекарственных реакций занимает 5-е место [9].

Ориентируясь на данные мировой литературы в области лечения НТМЛ, понимая, что лечение не должно отрицательно влиять на качество жизни пациента, вызывать патологические состояния, более выраженные, чем само заболевание, в связи с которым назначено лечение, мы провели собственное исследование.

Цель работы — определить частоту развития, характер НПР, нивелировать их и провести необходимую коррекцию при проведении комбинированной антибактериальной терапии пациентам с установленным НТМЛ.

Дизайн. Проводилось обсервационное ретроспективное продолжительное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2017 г. мы обследовали 125 пациентов, большинство (68%) составляли женщины. Средний возраст пациентов — 51,7 (35, 65) года. Всем пациентам диагноз НТМЛ был установлен в соответствии с рекомендациями ATS/IDSA. В диагностическом материале в большинстве случаев выявлены *M. avium*, *M. kansassii*, *M. chelonae* и *M. xenopi* (табл. 1).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения наиболее часто определялся бронхоэктатический вариант НТМЛ — 86 (70%) случаев, у 34 (27,2%) пациентов выявлены бронхоэктатические полости, у 6 (4,8%) — инфильтративные изменения.

У 92 (73,6%) пациентов имелись сопутствующие заболевания со стороны респираторной системы и других органов и систем. Основные из них представлены в табл. 2. Наибольшая доля сопутствующих заболеваний приходится

Таблица 1 / Table 1

Частота определения различных видов нетуберкулезных микобактерий (n = 125) Incidence of various types of nontuberculous mycobacteria (n = 125)

Вид НТМ	Частота идентификации, %
<i>M. avium</i>	43,2
<i>M. kansassii</i>	16,0
<i>M. intracellulare</i>	13,6
<i>M. chelonae subsp. abscessus</i>	12,8
<i>M. xenopi</i>	6,4
<i>M. gordonae</i>	3,2
<i>M. fortuitum</i>	2,4
<i>M. malmoense</i>	1,6
<i>M. scrofulaceum</i>	0,8

Таблица 2 / Table 2

Сопутствующие заболевания у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 125) Comorbidities in patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 125)

Система	Нозология	Частота, %
Дыхательная	Бронхоэктазии	70
	Хроническая обструктивная болезнь легких	17
	Бронхиальная астма	4
	Экзогенный аллергический альвеолит	2
	Саркоидоз	2
Сердечно-сосудистая	Гипертоническая болезнь	20
	Ишемическая болезнь сердца	10
	Аритмии	7
	Хроническая сердечная недостаточность	5
Желудочно-кишечный тракт	Гастрит	13
	Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	3
	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3
	Холецистит	5
	Панкреатит	3
Мочеполовая	Пиелонефрит	2
	Хроническая болезнь почек	2
	Мочекаменная болезнь	2
Эндокринная	Сахарный диабет	6
	Хронический аутоиммунный тиреоидит	6

на респираторную патологию, что может говорить о развитии микобактериоза как вторичной инфекции при хронических заболеваниях легких. Спектр остальных сопутствующих заболеваний мало отличается от такового в популяции.

Лечение пациентов с НТМЛ назначалось в соответствии с лекарственной чувствительностью вида НТМ и включало минимум 3 препарата. Немаловажно при выборе антимикробного препарата учитывать наличие и степень выраженности сопутствующих хронических заболеваний, а также совместимость лекарственных препаратов. Частота назначения антибактериальных препаратов представлена в *табл. 3*.

Антибактериальная терапия не проводилась 10 (8%) пациентам, т.к. наличие НТМ в мокроте при отсутствии клинических симптомов и выраженных изменений в легких на компьютерной томографии органов грудной клетки было расценено как колонизация микроорганизма, не требующая длительного лечения, а также, в ряде случаев, из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии, при которой назначение комбинации антибактериальных препаратов могло привести к развитию тяжелых, жизнеугрожающих побочных эффектов. Таким пациентам были рекомендованы альтернативные методы лечения: дыхательная гимнастика, дренажные положения, мукоактивные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом лекарственной чувствительности НТМ 115 пациентам с диагнозом НТМЛ проводился курс антимикробной терапии. У 36 (31%) пациентов развивались НПР, и треть из них составляли аллергические реакции в виде уртикарной сыпи, аллергического ринита или конъюнктивита. Наиболее часто НПР возникали при назначении рифабутина (46,2%), протионамида (37,9%), изониазида (31%) и фторхинолонов (31,3%). Макролиды, аминогликозиды, рифампицин и пипразинамид вызвали побочные реакции в 20–22% случаев, этамбутол — в 14,3% (*табл. 4*).

При развитии у пациентов аллергических реакций, проявлявшихся различного вида высыпаниями на коже и сопровождавшихся непродолжительным гриппоподобным

синдромом и лейкомоидной реакцией, препарат отменяли и подбирали альтернативный с учетом чувствительности НТМ. У 32 (28%) пациентов, в основном при применении протионамида, рифабутина, кларитромицина, отмечались расстройства желудочно-кишечного тракта: абдоминальные боли, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, диарея или запор. Гепатотоксические реакции развивались у 19 (16,5%) пациентов, наиболее часто при приеме рифабутина, рифампицина и моксифлоксацина. У 5 (4,3%) пациентов по данным биохимического анализа крови отмечалось повышение трансаминаз более чем в 5 раз, что потребовало отмены препарата. В остальных случаях к лечению были добавлены гепатопротекторы и препараты урсодезоксихолиевой кислоты.

Кардиотоксический эффект в нашем исследовании определен у 14 (12,2%) пациентов, чаще при применении макролидов и фторхинолонов, особенно при их сочетании с протионамидом. Пациенты отмечали дискомфорт, иногда боль за грудиной, учащенное сердцебиение, «перебои» в работе сердца. При применении комбинации макролидов и фторхинолонов отмечалось удлинение интервала QT у 6 (5,2%) пациентов. Известно, что это способно стать причиной так называемых ранних последеполяризаций, могут развиваться полиморфная желудочковая тахикардия и, как следствие, фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная смерть. Поэтому всем пациентам перед назначением терапии проводили ЭКГ и Эхо-КГ, особое внимание уделяя пациентам с уже имеющейся сопутствующей кардиальной патологией. При возникновении НПР выполняли динамическое наблюдение ЭКГ, ее длинную запись либо холтеровское мониторирование для решения вопроса о дальнейшем применении выбранных антимикробных препаратов. В 10,4% случаев определялись ототоксические реакции на инъекции амикацина, в 5% случаев зафиксирован неврит зрительного нерва при приеме этамбутола. У 1 пациентки нейротоксическая реакция с поражением зрительного нерва развивалась на комбинацию препаратов. У 36 (31,3%) пациентов потребовалась коррекция терапии,

Таблица 3 / Table 3

Частота использования различных антибактериальных препаратов при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 115)

Use of various antibacterials in management of patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 115)

Препарат	n	Частота назначения, %
Макролиды (азитромицин)	85	73,9
Фторхинолоны	64	55,7
Аминогликозиды	58	50,4
Рифампицин	48	41,7
Изониазид	42	36,5
Протионамид	29	25,2
Этамбутол	28	24,3
Пипразинамид	27	23,5
Рифабутин	26	22,6

Таблица 4 / Table 4

Частота развития НПР при применении антимикробных препаратов у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (n = 115)

Incidence of ARs with the use of antimicrobials in patients with nontuberculous lung mycobacteriosis (n = 115)

Препарат	Частота назначения, n	Частота развития НПР	
		n	%
Макролиды (азитромицин)	85	19	22,3
Фторхинолоны	64	20	31,3
Аминогликозиды	58	13	22,4
Рифампицин	48	10	20,8
Изониазид	42	13	31,0
Протионамид	29	11	37,9
Этамбутол	28	4	14,3
Пипразинамид	27	6	22,2
Рифабутин	26	12	46,2

у 16 (13,9%) лечение было отменено в связи с развитием серьезных НПР. Этим пациентам проводились альтернативные методы лечения, такие как дыхательная гимнастика, мукоактивная терапия и др.

Полный курс противомикробной терапии проведен 79 (63,2%) пациентам. При контрольном исследовании через полгода после окончания лечения прекращение выделения НТМБ достигнуто у 33 (41,7%) пациентов, получавших противомикробную терапию, и у 14 (38,9%) пациентов, терапия которым была прекращена в связи с плохой переносимостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование демонстрирует трудности лечения пациентов с НТМЛ, вызванных возбудителями, обладающими высокой природной устойчивостью и требующими поликомпонентной антимикробной терапии. Сложной это проблема является и потому, что пациенты, страдающие НТМЛ, имеют отягощенный коморбидный фон.

Нами проведена оценка частоты развития НПР у пациентов, получающих лечение по поводу НТМЛ. В отличие от наших коллег из Токио, Шанхая и Тура, только у трети пациентов нами определены НПР, что связано со взвешенной оценкой риска их развития до начала терапии. Довольно часто встречающиеся аллергические реакции обусловлены их непредсказуемостью. Нами также установлена частота развития НПР на конкретные лекарственные средства.

Коррекция лечения потребовалась в 31,3% случаев, в отличие от данных французских исследователей (43%) [8], лечение отменено у 13,9% пациентов (в клинике Тура — у 27,5%). Полученные нами данные по эффективности лечения НТМЛ необходимо расценивать с учетом критериев инициации медикаментозной терапии НТМЛ, длительности и методов коррекции ее НПР, возможности альтернативного лечения НТМЛ, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с НТМЛ составляют одну из самых сложных групп больных пульмонологического профиля. Клиницист сталкивается сразу с несколькими проблемами: возраст-

ной пациент, имеющий коморбидность; неспецифичность клинической картины и затяжное течение заболевания; отсутствие адекватной микробиологической диагностики; и наконец, трудности подбора медикаментозного лечения. После постановки НТМЛ, перед назначением комбинированной антибактериальной терапии, необходимо соизмерить ее потенциальные преимущества с возможными неблагоприятными последствиями. Предвидеть побочные эффекты на 100% практически невозможно, переносимость лечения определяется опытным путем. Врач, подбирающий лечение пациенту с НТМЛ, — это «сапер, идущий по минному полю», который не знает где, когда и какая НПР возникнет. Процесс занимает от нескольких дней до нескольких недель и может оказаться безуспешным.

Подбор терапии НТМЛ предпочтительно проводить в стационаре, под контролем опытного врача с использованием регулярного лабораторного и функционального мониторинга. Перед назначением антибактериального препарата следует учитывать вероятность его непереносимости, принимая во внимание коморбидный фон, возраст и психологический портрет пациента, а также способность и приверженность последнего к длительному медикаментозному лечению. У пациентов, получающих терапию по поводу сопутствующих хронических заболеваний, при назначении комбинации антимикробной терапии могут утяжеляться уже имеющиеся и появляться новые патологические состояния.

При развитии НПР необходимо оценить степень их выраженности и вероятность обратимости, а затем решать вопрос о коррекции лечения либо его отмене. Под коррекцией лечения подразумевается снижение дозы лекарственного препарата, замена его внутри фармакологической группы или замена группы фармпрепарата с учетом чувствительности НТМ, а также назначение «терапии сопровождения» (гепатопротекторы, витамины группы В, ферменты, ингибиторы протонной помпы, симбиотики и т.д.). Принимая решение о назначении лечения пациенту с НТМЛ, нужно помнить о главном принципе медицины — «не навреди». Успех терапии зависит от знаний врача, его опыта и виртуозности обращения с лекарственными средствами, а также комплаенса с пациентом.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Владимирова Е.Б. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, статистическая обработка, написание текста рукописи; Шмелёв Е.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Макарянц Н.Н. — обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания; Зайцева А.С. — помощь в разработке дизайна, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Касимцева С.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, помощь в статистической обработке; Смирнова Т.Г. — микробиологическое обследование всех пациентов, статистическая обработка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vladimirova, E.B. — patient selection, examination and management, clinical material collection, statistical processing, text of the article; Shmelev, E.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Makaryants, N.N. — patient examination and management, review of critically important material; Zaitseva, A.S. — assistance in design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Kasimtseva, S.A. — patient selection, examination and management, assistance in statistical processing; Smirnova, T.G. — microbiological examination of all patients, statistical processing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Владимирова Елена Борисовна / Vladimirova, E.B. — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6757-1809. E-mail: velebor@mail.ru
Шмелёв Евгений Иванович / Shmelev, E.I. — д. м. н., заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8059-3507. <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>. E-mail: eishmelev@mail.ru

Макарянц Наталья Николаевна / Makaryants, N.N. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: roman4000@yandex.ru

Зайцева Анна Сергеевна / Zaitseva, A.S. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8986-4397. <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>. E-mail: anyasyals@yandex.ru

Касимцева Светлана Александровна / Kasimtseva, S.A. — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6356-1763. E-mail: skasimtseva@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна / Smirnova, T.G. — к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4609-2105. <http://orcid.org/0000-0003-2886-1745>. E-mail: s_tatka@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология. 2016;26(3):303–308. Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N. et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study). Pulmonologiya. 2016;26(3):303–308 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
2. Владимиров Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких — возможности диагностики в практике пульмонолога. Терапевтический архив. 2019;91(11):26–31. Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Zaitseva A.S. et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs — diagnostic possibilities in the practice of the pulmonologist. Therapeutic Archive. 2019;91(11):26–31 (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000306
3. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. AJRCCM. 2007;175(4):367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST
4. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Нетуберкулезные микобактериозы легких: лечить или наблюдать? Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019;(1):35–38. Zaitseva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary diseases: treat or observe? Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum). 2019;(1):35–38. (in Russian). DOI: 10.26442/26190079.2019.190494
5. Дегтярева С.А., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Длительная лихорадка как проявление лекарственной непереносимости у пациентки с нетуберкулезным микобактериозом легких (клиническое наблюдение). Вестник современной клинической медицины. 2019;12(3):73–77. Degtyareva S.A., Shmelev E.I., Stepanyan I.E. et al. Long-term fever as a manifestation of drug intolerance in patients with nontuberculous pulmonary mycobacteriosis (clinical case). Bulletin of modern clinical medicine. 2019;12(3):73–77. (in Russian) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).73-77
6. Kamii Y., Nagai H., Kawashima M. et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in Mycobacterium avium complex lung disease. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(12):1505–1510. DOI: 10.5588/ijtld.18.0171
7. Chen J., Zhao L., Mao Y. et al. Clinical efficacy and adverse effects of antibiotics used to treat mycobacterium abscessus pulmonary disease. Front. Microbiol. 2019;10:1977. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01977
8. Balavoine C., Blanc F.X., Lanotte P. et al. Adverse events during treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: do they really matter? Eur. Respir. J. 2018;52:PA2664. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2664
9. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200–1205. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200

Поступила / Received: 05.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2023



Оптимизация ингаляционной терапии с учетом пикового инспираторного потока у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике

Н.В. Шарова¹✉, Д.В. Черкашин¹, А.Д. Соболев¹, Р.Г. Макиев¹, С.А. Парцерняк^{2,3}, Б.А. Эрднеев²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² СПбБУЗ «Введенская городская клиническая больница»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: определить значения пикового инспираторного потока (ПИП) для выбора ингалятора у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и оценить возможности оптимизации ингаляционной терапии с учетом ПИП в реальной клинической практике.

Дизайн: открытое когортное контролируемое проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 76 человек. В группу 1 вошли 32 пациента с обострением ХОБЛ, 18 из них обследованы повторно перед выпиской и прошли опрос через 3 мес после выписки из стационара. Группу 2 составили 15 пациентов со стабильной ХОБЛ. В группу 3 были отобраны 29 здоровых лиц. ПИП при использовании различных ингаляторов исследовали с помощью прибора In-Check DIALTM G16 Clement Clarke International Limited (Великобритания), фиксируя уровень без сопротивления (R0) и 5 уровней сопротивления (R1–R5). Субоптимальными значения ПИП (сПИП) считали при R0 < 90, R1–R4 < 60, R5 < 30 л/мин. Спирометрия выполнялась на спирографе Flowscreen II (Jaeger) с записью кривой поток–объем, расчетом общепринятых показателей и на прессотатоспирографе ПТС-14П-01 для определения пиковой скорости вдоха. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10. По принципу Бонферрони различия считали значимыми при $p < 0,005$.

Результаты. При обострении ХОБЛ выявлено снижение ПИП от 120 до 40 л/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контролем) и наличие сПИП в 5–75% случаев в зависимости от типа ингаляционного устройства (в контроле сПИП не отмечено). Большинство больных при поступлении в стационар могли свободно использовать небулайзер, дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), жидкостной ингалятор (Респимат) и бризхалер. Пациенты не могли создать необходимое инспираторное усилие при использовании эллипты в 47% случаев, турбухалера — в 63%, нектхалера — в 75%, хандихалера — в 31%. При доказанной положительной клинико-функциональной динамике на фоне лечения (увеличение ОФВ1 с 37% (28; 53) до 55% (37; 62), $p < 0,004$) выявленные изменения сохранялись к моменту выписки из стационара и не достигали значений ПИП и сПИП, определяемых при стабильной ХОБЛ. Анализ ПИП и сПИП у пациентов в реальной клинической практике в зависимости от получаемых препаратов показал, что к моменту выписки из стационара половина пациентов имели сПИП, продолжали использовать ингаляторы турбухалер и хандихалер и были не способны создать адекватный ПИП для эффективной ингаляции лекарственных препаратов. Опрос больных через 3 мес после выписки из стационара показал, что пациенты с оптимальными значениями ПИП, использовавшие лекарственные средства с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера, не имели обострений в указанные сроки. Больные с сПИП, продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения средней степени тяжести.

Заключение. Оптимизация ингаляционной терапии на основе ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ должна включать: 1) возможность выбора оптимального ингалятора с учетом непосредственного определения ПИП; 2) замену порошкового ингалятора с высоким сопротивлением на ДАИ/Респимат или порошковый ингалятор с низким сопротивлением прибора (бризхалер, эллипта); 3) обучение пациентов с ХОБЛ правильной технике ингаляции. Исследование ПИП при обострении ХОБЛ может помочь клиницистам выявлять пациентов с более высоким риском повторной госпитализации и проводить персонализированный подбор порошкового ингалятора.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пиковый инспираторный поток, ингаляционная терапия, сопротивление ингалятора.

Для цитирования: Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Макиев Р.Г., Парцерняк С.А., Эрднеев Б.А. Оптимизация ингаляционной терапии с учетом пикового инспираторного потока у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2023;22(2):62–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-62-69



Optimization of Inhalation Therapy Considering Peak Inspiratory Flow in Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real Clinical Practice

N.V. Sharova¹✉, D.V. Cherkashin¹, A.D. Sobolev¹, R.G. Makiev¹, S.A. Parcernjak^{2,3}, B.A. Jerdneev²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 47 Zagorodny prosp., St. Petersburg, Russian Federation 198013

² Vvedenskaya City Clinical Hospital; 4 Lazaretny Lane, St. Petersburg, Russian Federation 191180

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, Russian Federation 191015

✉ Шарова Наталья Викторовна / Sharova, N.V. — E-mail: natali.sharova2014@yandex.ru

ABSTRACT

Aim: To determine the values of peak inspiratory flow (PIF) for choosing an inhaler in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to evaluate the possibility of optimizing inhalation therapy considering PIF in real clinical practice.

Design: Open cohort controlled prospective study.

Materials and methods. 76 people were examined. Group 1 included 32 patients with COPD exacerbation, 18 of them were re-examined before discharge and completed a survey 3 months after discharge from the hospital. Group 2 consisted of 15 patients with stable COPD. Group 3 included 29 healthy individuals. PIF using various inhalers was studied using the In-Check DIALTM G16 Clement Clarke International Limited (Great Britain), fixing the level without resistance (R0) and 5 levels of resistance (R1–R5). Suboptimal PIF (sPIF) values were considered at $R0 < 90$, $R1-R4 < 60$, $R5 < 30$ l/min. Spirometry was performed on a Flowscreen II spirometer (Jaeger) with a flow-volume curve recording, calculation of generally accepted indicators, and on a PTS-14P-01 pressure-tachospirograph to determine the peak inspiratory rate. Statistical data processing was carried out using the Statistica v. 10. According to the Bonferroni principle, differences were considered significant at $p < 0.005$.

Results. During exacerbation of COPD, a decrease in PIF from 120 to 40 l/min ($p < 0.001$ compared with the control) and the presence of sPIF in 5–75% of cases, depending on the type of inhalation device, were revealed (no sPIF was noted in the control). Most patients were free to use a nebulizer, a metered-dose aerosol inhaler (MAI), a liquid inhaler (Respimat) and a breathaler upon admission to the hospital. Patients could not create the necessary inspiratory effort when using the ellipt in 47% of cases, turbuhaler — in 63%, nexthaler — in 75%, handihaler — in 31%. With proven positive clinical and functional dynamics during treatment (increase in FEV1 from 37% (28; 53) to 55% (37; 62), $p < 0.004$), the identified changes persisted by the time of discharge from the hospital and did not reach the values of PIF and sPIF, determined in stable COPD. Analysis of PIF and sPIF in patients in real clinical practice, depending on the drugs received, showed that by the time they were discharged from the hospital, half of the patients had sPIF, continued to use turbuhaler and handihaler inhalers, and were not able to create an adequate PIF for effective inhalation of drugs. A survey of patients 3 months after discharge from the hospital showed that patients with optimal PIF values, who used drugs with the help of PPI, Respimat and Breezhaler, did not have exacerbations within the indicated periods. Patients with CPIP who continued to use the combination of turbuhaler and handihaler had moderate exacerbations.

Conclusion. Optimization of inhalation therapy based on PIP in patients with COPD exacerbation should include: 1) the possibility of choosing the optimal inhaler, considering the direct determination of PIF; 2) replacement of a high-resistance powder inhaler with a PDI/Respimat or a low-resistance powder inhaler (breather, ellipta); 3) education of COPD patients in the correct technique of inhalation. PIF testing in COPD exacerbations may help clinicians identify patients at higher risk of readmission and personalize powder inhaler selection.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, peak inspiratory flow, inhalation therapy, inhaler resistance.

For citation: Sharova N.V., Cherkashin D.V., Sobolev A.D., Makiev R.G., Parcernjak S.A., Jerdneev B.A. Optimization of inhalation therapy considering peak inspiratory flow in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. Doctor.Ru. 2023;22(2):62–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-62-69

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — социально значимое заболевание, требующее постоянного контроля и усилий по лечению, в том числе предотвращению обострений [1].

Основным путем введения лекарств при ХОБЛ являются ингаляции препаратов. Ингаляционные устройства подразделяется на ингаляторы под давлением (дозированные аэрозольные ингаляторы — ДАИ и жидкостной ингалятор — Респимат), порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры. Оптимальная доза препарата при использовании ПИ зависит от создаваемого пикового инспираторного потока при использовании конкретного ПИ. Невозможность пациента создать необходимое инспираторное усилие и неправильная техника ингаляции могут привести к ухудшению исходов и увеличению риска повторных госпитализаций [2–4]. Около 20% пациентов после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ повторно госпитализируются в течение 30 дней после выписки [3]. Пациенты, пережившие тяжелые обострения ХОБЛ, подвергаются повышенному риску смерти (21% — через 1 год, 55% — через 5 лет после выписки) и повторной госпитализации (25% — через 1 год, 44% — через 5 лет после выписки). В связи с этим актуальными являются вопросы персонализированного выбора ингалятора с учетом значений ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ [5].

Для определения ПИП применяется портативный прибор In-Check DIALTM G16 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания). По данным литературы, ПИП не соответствует сопротивлению назначенного ингалятора в 32–77% случаев при стабильной ХОБЛ и в 50–100% случаев при обострении заболевания [6–10]. Исследование ПИП в реальной клинической практике в России проводится редко из-за отсутствия аппаратуры для его измерения.

Цель исследования — определить значения ПИП для выбора ингалятора у пациентов с обострением ХОБЛ и оце-

нить возможности оптимизации ингаляционной терапии с учетом ПИП в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и пульмонологического отделения Введенской городской клинической больницы Санкт-Петербурга. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

Обследовано 76 человек. В группу 1 вошли 32 пациента с обострением ХОБЛ, 18 из них обследованы повторно на 10-е сутки пребывания в стационаре перед выпиской. Группу 2 составили 15 пациентов со стабильной ХОБЛ. Для контроля (группа 3) были отобраны 29 здоровых лиц. Обследованные пациенты с ХОБЛ были мужского пола, сопоставимы по возрасту, массе тела, ИМТ, стажу курения (табл. 1). В контрольной группе возраст был несколько ниже, а рост и масса тела — выше, чем у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$).

Исследование ПИП проводили с помощью прибора In-Check DIAL™ G16 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания). Оценивали ПИП с имитацией сопротивления ингалятора на вдохе. Панель прибора учитывала ДАИ и Респимат (R0, без сопротивления) и 5 уровней сопротивления ПИ, каждое из которых соответствовало определенному типу ингалятора: R1 — низкое сопротивление (бризхалер, аэролайзер), R2 — средненизкое (эллипта), R3 — среднее (турбухалер), R4 — средневysokое (некстхалер), R5 — высокое (хандихалер). Оптимальными значениями ПИП (оПИП), по данным большинства источников литературы считаются $R0 > 90$ л/мин, $R1-R4 > 60$ л/мин, $R5 > 30$ л/мин [11, 12]. Меньшие значения расценивались как субоптимальные (сПИП), при которых снижалась эффективность ингаляции.

Спирометрию выполняли на спирографе Flowscreen II (Jaeger) с записью кривой поток–объем и расчетом жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ЖЕЛ вдоха, форсированной

Основные клинико-функциональные характеристики обследованных групп
The main clinical and functional characteristics of the examined groups

Показатель	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 29)
Возраст, годы	70 (67; 75)	72 (57; 77)	47 (42; 54)
Стаж курения, лет	43,5 (37; 50)	30 (20; 40)	0 (0; 0)
Рост, см	171 (167; 176)	174 (172; 176)	178 (174; 182)
Вес, кг	74 (60; 85)	83 (72; 95)	87 (83; 105)
Индекс массы тела, кг/м ²	25 (22; 30)	27 (24; 31)	28 (27; 31)
Степень одышки по mMRC, n:			
• 1	0	0	—
• 2	0	12	—
• 3	20	3	—
• 4	12	0	—
Степень функциональных нарушений ХОБЛ по GOLD, n:			
• I	0	3	—
• II	9	10	—
• III	8	2	—
• IV	15	0	—
Обострения, n:			
• частые	27	5	—
• редкие	5	10	—
Степень тяжести обострения — тяжелая, n	32	0	—
Категория пациентов, n:			
• A	0	0	—
• B	0	5	—
• C	0	0	—
• D	32	10	—
Коморбидная патология, n	28	13	—
Стадия хронической сердечной недостаточности, n:			
• 0	8	4	—
• 1	18	10	—
• 2	6	1	—
• 3	0	0	—

Примечание. mMRC — The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale.

ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), ОФВ1/ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОСвд.), мгновенных объемных скоростей на 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), средней объемной скорости выдоха на 25–75% ФЖЕЛ (СОС_{25–75%}). На пикфлоуметре фирмы Omron исследовали пиковую скорость выдоха (ПСвд). Изучали SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом.

Исследование проводили при рекрутинговой оценке в первые 24 ч после поступления и в течение 2 дней перед выпиской из стационара.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10. Различия между группами оценивали для непрерывных показателей с помощью критерия Манна–Уитни, для дискретных — с помощью точного критерия Фишера. Для оценки динамики использовали критерий Вилкоксона. Статистические характеристики групп для непрерывных показателей описывали с помощью медианы и квартилей. Различия, с учетом принципа Бонферрони, считали значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной группы имели установленный ранее диагноз ХОБЛ. Все больные имели категорию D. Пациенты были госпитализированы в стационар с обострением заболевания тяжелой степени тяжести (по объему проводимой

терапии) [13] инфекционного характера. Частые обострения отмечали 27 пациентов.

Клиническая картина тяжелого обострения ХОБЛ у обследованных пациентов при поступлении в стационар характеризовалась усилением продуктивного кашля и выделения гнойной мокроты, наличием выраженной одышки по mMRC (у 20 пациентов — 3 степени, у 12 — 4 степени). У 20 пациентов отмечены I тип обострения по классификации N.R. Anthonisen и соавт. [14], у 12 — II тип. Медианные показатели бронхиальной обструкции: ФЖЕЛ 45%, ОФВ₁ 37%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 54%, ПОС 62%; ПСвд 310 л/мин. Снижение SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом зафиксировано у 15 пациентов. У 2/3 больных выявлена значимая коморбидная патология в виде пневмонии, ишемической болезни сердца с постинфарктным кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий. 28 из них имели признаки хронической сердечной недостаточности: у 18 пациентов — I стадии, у 6 — II стадии.

Пациенты с обострением ХОБЛ до госпитализации получали базисную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями РРО, основываясь на категории заболевания [1]. При поступлении в стационар больные были переведены на стандартное лечение, включающее небулайзерные ингаляции беродуала и будесонида (2 мг), внутривенные инъекции преднизолона (90–150 мг) и эуфиллина (10–20 мл/сут) (n = 32); ингаляции тиотропия или тиотропия/олодатерола

Респимата (n = 14); гликопиррония/индакатерола бризхалера (n = 8), отхаркивающие и антибактериальные средства, оксигенотерапию (n = 32) [13, 15, 16].

Результаты исследования ПИП, представленные в табл. 2, иллюстрируют значимые статистические различия между двумя группами ПИ, не зависящие от возраста. Значения ПИП в контрольной группе колебались от 120 л/мин при R0 до 75 л/мин при R5, превышали оПИП при имитации всех видов сопротивлений ПИ и были сопоставимы с данными литературы [11]. сПИП в этой группе отсутствовал.

ПИП у пациентов группы 1 при R0 не отличался от ПИП здоровых лиц. Однако в этой группе были выявлены 2 (6%) пациента, у которых сПИП определялся при использовании всех видов ПИ, в том числе ингаляторов, не создающих сопротивления на вдохе (ДАИ, Респимат). Эти пациенты имели одышку по mMRC 4 степени, крайне низкие ФЖЕЛ и ОФВ₁, повторные обострения ХОБЛ, хроническую сердечную недостаточность 2 стадии и пневмонию.

ПИП при ПИ снижался по мере нарастания сопротивления прибора. Значения ПИП составляли при R1 80 (70; 90) л/мин; при R2 — 68 [55; 80]; при R3 — 57 [45; 65]; при R4 — 52 [40; 55]; при R5 — 40 [30; 45] л/мин, что было значимо ниже, чем в контрольной группе (p < 0,001). Только у 4 (12%) пациентов сПИП выявлен при R1. Это означает, что большинство пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении в клинику могли свободно использовать ингаляторы ДАИ, Респимат, бризхалер.

Повторно перед выпиской из стационара обследованы 18 пациентов из первой группы. Отмечено отчетливое улучшение клинической симптоматики: уменьшение интенсивности кашля, изменение характера мокроты, уменьшение выраженности одышки по mMRC (до лечения: 3 степени — у 9, 4 степени — у 9 пациентов; после лечения: 2 степени — у 3, 3 степени — у 8, 4 степени — у 7 пациентов), расширение двигательной активности пациентов. Указанная клиническая динамика сопровождалась значимыми функциональными сдвигами (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

Показатели ПИП при имитации различных сопротивлений ингаляторов у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении в клинику и в группе контроля (л/мин), медиана [квартили]
PIF values when simulating various inhaler resistances in patients with exacerbation of COPD upon admission to the clinic and to the control group (l/min), median [quartiles]

Показатель/сопротивление,	Группа 1 ХОБЛ при поступлении		Группа 3 (контроль)		p
	n	Me [Q ₁ ; Q ₃]	n	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
R0 (без сопротивления)	31	120 [110; 120]	29	120 [120; 120]	0,02
R1 (низкое)	31	80 [65; 90]	29	120 [110; 120]	< 0,0001
R2 (средненизкое)	31	65 [60; 80]	29	110 [105; 120]	< 0,0001
R3 (среднее)	31	55 [45; 65]	29	95 [90; 100]	< 0,0001
R4 (средневысокое)	31	50 [40; 60]	29	90 [80; 90]	< 0,0001
R5 (высокое)	31	40 [30; 45]	29	70 [65; 80]	< 0,0001

Таблица 3 / Table 3

Динамика спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ при поступлении и при выписке из стационара (л/мин), медиана [квартили]
Dynamics of spirometric parameters in COPD patients on admission and discharge from the hospital (l/min), median [quartiles]

Показатель	n	При поступлении	При выписке	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
ЖЕЛ, л	14	2,02 (1,75; 2,4)	2,32 (1,79; 3,08)	0,19 (-0,02; 0,35)	6,5 (-1,1; 20,4)	0,008
ЖЕЛ, %	14	55,5 (42; 61)	60 (48; 71)	4 (-1; 11)	6,4 (-1,6; 20)	0,008
ФЖЕЛ, л	17	2,05 (1,61; 2,16)	2,28 (1,71; 2,86)	0,18 (0,09; 0,54)	8,3 (2,9; 31,8)	0,009
ФЖЕЛ, %	17	45; (42; 65)	59; (44; 71)	5; (0; 15)	6,8 (0; 31,8)	0,008
ОФВ ₁ , л	16	1,1 (0,74; 1,42)	1,44 (0,99; 1,88)	0,28 (0,12; 0,37)	21,8 (9,8; 45)	0,0005
ОФВ ₁ , %	17	37 (28; 53)	55 (37; 62)	11,6 (4; 15,7)	24,5 (11,6; 53)	0,0004
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	17	54 (52; 61)	62 (56; 68)	4 (2; 8)	8 (3; 14,8)	0,0007
ПОСв _{вд} , л	16	3,09 (1,99; 4,49)	4,5 (2,47; 5,62)	0,44 (0,17; 1,02)	13,4 (5,1; 22,4)	0,002
ПОСв _{вд} , %	16	42 (30; 56)	61 (35; 78)	6 (2; 15)	13,1 (3,8; 33,5)	0,009
МОС ₂₅ , л	16	1,41 (0,82; 2,65)	2,14 (0,93; 3,24)	0,16 (0; 0,43)	8,2 (0,8; 25,5)	0,02
МОС ₅₀ , л	16	0,66 (0,51; 0,88)	0,77 (0,5; 1,45)	0,11 (0,05; 0,36)	21,1 (7; 56,3)	0,01
МОС ₇₅ , л	15	0,31 (0,23; 0,37)	0,32 (0,21; 0,53)	0,05 (0; 0,12)	16,2 (0; 40)	0,007
СОС ₂₅₋₅₀	12	0,61 (0,47; 0,96)	0,81 (0,45; 1,38)	0,19 (0,08; 0,23)	22,3 (11; 56)	0,01
СОС, %	11	22 (15; 42)	34 (20; 57)	9 (2; 13)	21,6 (9,3; 32,8)	0,01
ПСв _{вд} , л/мин	14	200 (120; 300)	260 (210; 350)	60 (20; 100)	29,3 (13,2; 42,9)	0,001

Имели место прирост ФЖЕЛ на 0,18 [0,09; 0,54] л (8,39 [2,9; 31,8]%; $p = 0,009$); увеличение ОФВ₁ на 24,5 [11,6; 53] % ($p = 0,0004$); увеличение ПОС на 0,44 [0,174; 1,02] л (13,4 [5,1; 22,4]%; $p = 0,002$). Полученные данные отражают значимое уменьшение степени бронхиальной обструкции. У всех пациентов нормализовалась SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом.

Исследование ПИП с помощью прибора In-Check DIAL G16 при выписке из стационара позволило выявить незначимое увеличение показателей ПИП: при использовании ДАИ и Респимата — 120 л/мин, бризхалера — 90 л/мин, эллипта > 60 л/мин ($p = 0,006$; табл. 4). Количество больных с сПИП не определялось при R0 (ДАИ, Респимат), в 2 раза уменьшилось при R1 и R2 (бризхалера и эллипты), но сохранялось высоким при R3, R4, R5 (55, 75, 39% на турбухалере, некстхалере и хандихалере соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что к моменту выписки

из стационара пациенты в 5–75% случаев не могли создать адекватного инспираторного усилия для использования ПИ при среднем сопротивлении в 28% случаев, средневысоком — в 56%, при высоком — в 75%.

Сравнение значений ПИП при выписке с данными при стабильной ХОБЛ показало, что пациенты в ранний период реабилитации после обострения болезни не достигли значимой стабильной ХОБЛ (рис. 1). Это означает, что использование турбухалера, некстхалера и хандихалера в этот период болезни должно быть ограничено. Их назначению должно предшествовать прямое определение ПИП [17–19].

Интерес представляют результаты сопоставления значений ПИП у пациентов с обострением ХОБЛ при выписке из стационара с терапией, назначенной этим больным в реальной клинической практике без учета ПИП (рис. 2). Беродуал ДАИ, тиотропий или тиотропий/ололатерол Респимат были назначены 15 пациентам; гликопирроний, гликопирроний/индакатерол,

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей ПИП (л/мин, указаны медиана и квартили) при имитации различных сопротивлений ингаляторов у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении и выписке из стационара
Dynamics of PIP indicators (l/min, median and quartiles are indicated) when simulating various resistances of inhalers in patients with exacerbation of COPD at admission and discharge from the hospital

Группа ХОБЛ (сопротивление)	n	При поступлении	При выписке	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
R0 (без сопротивления)	18	120 (110; 120)	120 (120; 120)	0 (0; 10)	0 (0; 9,1)	0,04
R1 (низкое)	18	85 (70; 90)	90 (80; 100)	10 (5; 20)	13 (5,6; 28,6)	0,009
R2 (средненизкое)	18	68 (55; 80)	73 (60; 90)	7,5 (0; 15)	9,7 (0; 27,3)	0,006
R3 (среднее)	18	58 (45; 65)	60 (50; 75)	5 (0; 15)	9,4 (0; 36,4)	0,009
R4 (средневысокое)	18	53 (40; 65)	55 (50; 60)	5 (0; 15)	11,1 (0; 41,7)	0,04
R5 (высокое)	17	40 (30; 45)	40 (30; 55)	10 (–10; 15)	22,2 (–20; 50)	0,13

Рис. 1. Сопоставление ПИП при различных сопротивлениях ингаляторов и доли пациентов с сПИП при ХОБЛ во всех исследуемых группах.

*Статистическая значимость различий по сравнению с контролем

Fig. 1. Comparison of PIF at various inhaler resistances and the number of patients with sPIF in COPD in all study groups.

*Statistical significance of differences compared to control

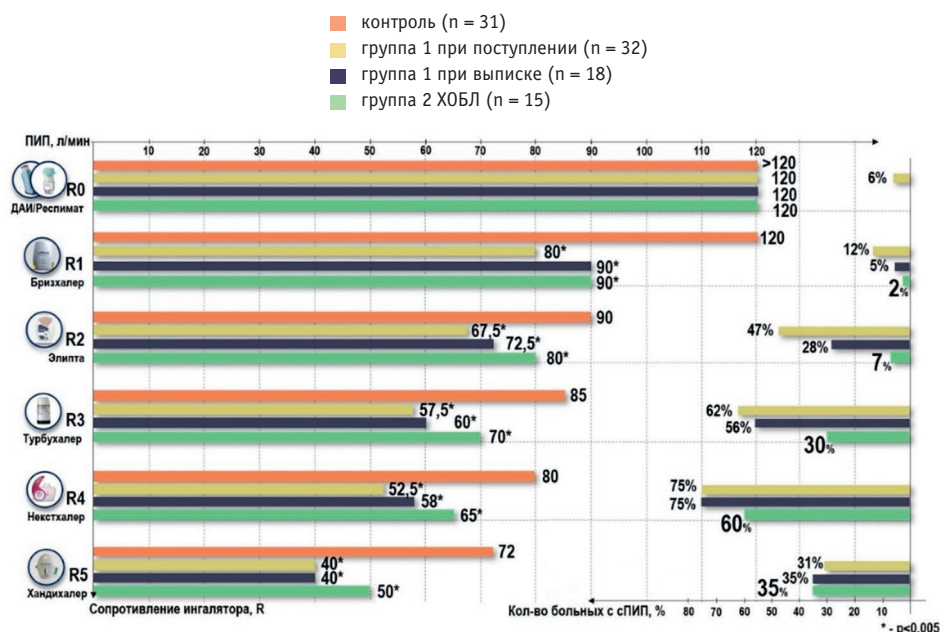
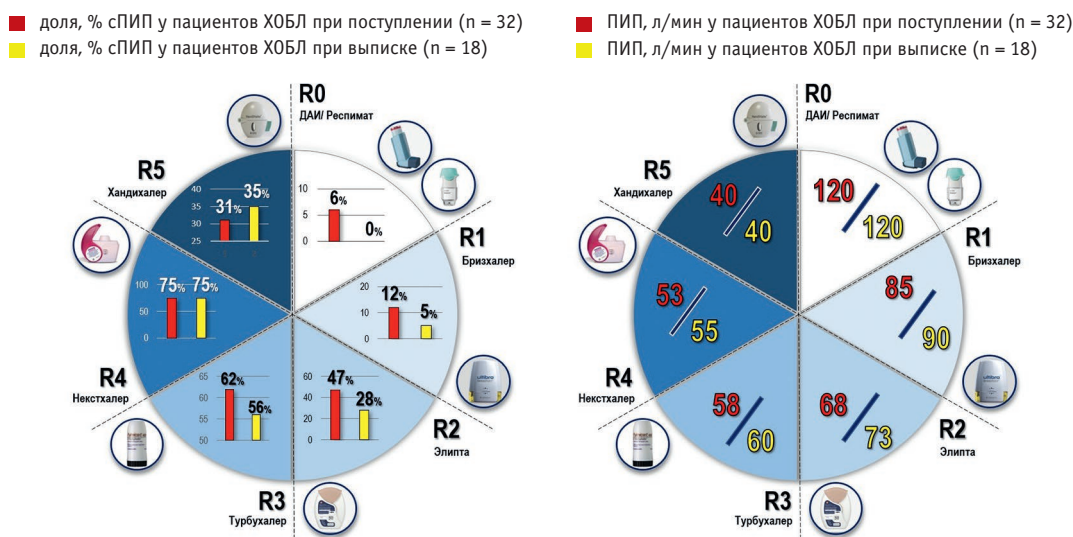


Рис. 2. Сравнительные характеристики ПИП (л/мин) и сПИП (%), составленные при имитации сопротивления с помощью прибора In-Check DIAL G16, у пациентов с обострением ХОБЛ при поступлении (n = 32) и выписке из стационара (n = 18)

Fig. 2. Comparative characteristics of PIP (l/min) and sPIP (%), compiled by simulating resistance using the In-Check DIAL G16 device, in patients with COPD exacerbation at admission (n = 32) and discharge from the hospital (n = 18)



формотерол/будесонид в форме бризхалера или аэролайзера — 14 больным. Все пациенты имели оПИП. Умеклидиний/вилантерол эллипта получали 3 пациента, из них 2 имели сПИП. При использовании препаратов форадил/будесонид турбухалер и тиотропий хандихалер все 16 пациентов имели сПИП, что свидетельствовало об их неспособности создать адекватный ПИП для эффективной ингаляции лекарственных препаратов. При этом у трети пациентов имела комбинация ингаляторов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что половина пациентов в реальной клинической практике в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ имела ограничение ПИП — несоответствие выбранного ингалятора возможностям пациента.

Результаты телефонного опроса больных через 3 месяца после выписки из стационара показали, что пациенты с оПИП (n = 9), использовавшие лекарственные средства с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера, не имели обострений в указанные сроки. Больные с сПИП (n = 9), продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обострения ХОБЛ являются «неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания» [1]. Они связаны с нарастанием симптомов, снижением функциональных показателей и требуют смены проводимой терапии. Тяжелая степень обострения ХОБЛ у обследованных пациентов подтверждалась клинико-функциональными показателями. Все пациенты в стационаре были переведены на стандартный объем терапии, согласованный с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ.

Значения ПИП при поступлении в стационар, полученные без сопротивления прибора, имитирующие ДАИ и Респимат, практически не отличались от здоровых лиц, при этом сПИП регистрировался только всего в 6% случаев. При использовании ПИ бризхалера при ПИП, равном 80 [65; 90] л/мин (раз-

личие с контролем $p = 0,0001$), сПИП регистрировался в 12%. Это означает, что у большинства пациентов с обострением ХОБЛ в этот период заболевания наиболее целесообразным является использование небулайзеров с принудительным характером введения лекарственных препаратов [15]. Большинство больных могли свободно использовать ДАИ, Респимат и ингалятор бризхалер. Этот факт подтверждается результатами работы R. Pavkov и соавт., в которой продемонстрировано, что доставляемая с помощью бризхалера доза индакатерола сопоставима при колебаниях ПИП от 30 до 100 л/мин [20]. Полученные данные позволяют считать обоснованным при обострении ХОБЛ раннее назначение тройных фиксированных комбинаций длительно действующего бета2-агониста/длительно действующего антихолинергического препарата/ингаляционного глюкокортикостероида с помощью ДАИ, Респимата и бризхалера.

Пациенты не могли создать необходимое инспираторное усилие при использовании эллипты (R2) в 47% случаев, турбухалера (R3) — в 63%, некстхалера (R4) — в 75%, хандихалера (R5) — в 31%. В связи с этим использование перечисленных ингаляторов без определения ПИП следует считать нецелесообразным. Если же перечисленные ингаляторы были назначены пациентам в качестве базисной терапии стабильной ХОБЛ, то при обострении заболевания их предпочтительно заменить на ПИ с низким или нулевым сопротивлением прибора [21]. Результаты работы позволяют индивидуализировать средства доставки при обострении ХОБЛ.

Показатели ПИП и сПИП к моменту выписки больных из стационара свидетельствует о том, что в 5–75% случаев пациенты по-прежнему имели ограничение ПИП при использовании ПИ при среднем (в 28%), средневысоком (в 56%) и высоком сопротивлении (в 75% случаев). Потенциальным объяснением этого вывода может быть то, что обострения заболевания в сроки до 10 суток не были полностью вылечены. Из литературных данных известно, что пациенты с сПИП при выписке имеют более высокий риск развития повторного обострения ХОБЛ в ближайшие 30–90 дней наблюдения [2–4].

Важность непосредственного определения ПИП для эффективной ингаляционной терапии пациентов ХОБЛ продемонстрирована в ряде работ. Н. Chrystyn и соавт. установили, что доля мелкодисперсной фракции препарата будесонид/формотерол, ингалируемая через турбухалер, зависит от значений ПИП: она значительно ниже при ПИП 30 л/мин по сравнению с ПИП 60 л/мин (22,45 мг против 69,11 мг) [22]. Подобный результат был получен D.B. Price и соавт., которые выявили, что фракция частиц препарата оптимального размера при ингаляции через некстхалер меньше при ПИП 28,3 л/мин, чем при ПИП 60 л/мин, и составляет 29 и 43% [23].

Исследование ПИП и сПИП в реальной клинической практике показало, что в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ половина пациентов имела несоответствие выбранного ингалятора возможностям пациента. Если пациент не мог достигнуть оПИП, необходимого для адекватного использования назначенного ингалятора, следует выбрать более подходящее устройство с учетом ПИП. Обучение пациентов правильной технике ингаляции способствует достижению наибольшей частоты правильного использования для всех типов ингаляционных устройств [21, 24].

Полученные нами данные позволяют рекомендовать пациентам в ранний период восстановления после обострения ХОБЛ с целью оптимизации ингаляционной терапии замену препарата формотерол/будесонид в форме турбухалера на ДАИ типа рапихалер, использование которого не зависит от возможности пациента создавать оПИП [19]. По аналогии с предыдущим случаем, предпочтительным средством доставки формотерол/беклометазона при обострении ХОБЛ может быть ДАИ вместо некстхалера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют различные устройства доставки препаратов в дыхательные пути пациентов с ХОБЛ, благодаря чему возможно дифференцированно подходить к выбору ингалятора. Непосредственное определение ПИП с помощью прибора In Chek Dial G16 является важным

условием выбора оптимального ингалятора при обострении ХОБЛ в реальной клинической практике.

При обострении ХОБЛ ограничение ПИП, определяемое с помощью прибора In Chek Dial, было выявлено в 5–75% случаев при поступлении в стационар в зависимости от особенностей ингаляционного устройства. Полученные данные обосновывают использование в этот период заболевания всеми пациентами небулайзерной техники, ДАИ, Респимата и бризхалера. Выявленное ограничение ПИП было относительно стабильным к моменту выписки пациентов с ХОБЛ из больницы и касалось использования турбухалера, некстхалера и хандихалера.

В реальной клинической практике установлено, что выбор лекарственного препарата и ингаляционного устройства без учета ПИП в половине случаев не соответствовал возможностям пациента создавать максимальное инспираторное усилие для адекватного использования таких препаратов, как вилантерол/умеклидиниум эллипта, будесонид/формотерол турбухалер и тиотропий хандихалер.

Оптимизация ингаляционной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ должна включать:

- 1) возможность выбора оптимального ингалятора с учетом непосредственного определения ПИП;
- 2) предпочтительную замену ПИ с высоким сопротивлением на ПИ с низким сопротивлением прибора или ДАИ/Респимат, которые не зависят от инспираторного усилия пациентов;
- 3) обучение пациентов ХОБЛ правильной технике ингаляции.

Опрос больных через 3 мес после выписки из стационара показал, что пациенты с сПИП, продолжавшие пользоваться комбинацией турбухалера и хандихалера, имели обострения ХОБЛ в указанные сроки наблюдения.

Непосредственное исследование ПИП при обострении ХОБЛ может помочь клиницистам выявлять пациентов с более высоким риском повторной госпитализации и проводить персонализированный подбор ингалятора [2].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шарова Н.В., Соболев А.Д., Эрднеев Б.А. — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Черкашин Д.В. — обзор публикаций для статьи и утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Парцерняк С.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sharova, N.V., Sobolev, A.D., Jerdneev, B.A. — examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text; Cherkashin, D.V. — review of publications for the article and approval of the manuscript for publication; Makiev, R.G., Parcernyak, S.A. — review of publications on the topic of the article, writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.
The study was conducted with the informed consent of the patients.

Об авторах / About the authors

Шарова Наталья Викторовна / Sharova, N.V. — к. м. н., доцент кафедры военно-морской терапии ФГББОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5591-9782; <https://orcid.org/0000-0002-0120-0632>.

Черкашин Дмитрий Викторович / Cherkashin, D.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии ФГББОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Соболев Алексей Дмитриевич / Sobolev, A.D. — к. м. н., преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 3831-6584 <https://orcid.org/0000-0003-1908-7954>. E-mail: sobolevvmeda@rambler.ru

Макиев Руслан Гайозович / Makiev, R.G. — д. м. н., заместитель начальника филиала по учебной и научной работе ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 107392, Российская Федерация, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

Парцерняк Сергей Александрович / Parcernjak, S.A. — д. м. н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». 191180, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. <https://orcid.org/0009-0002-6195-1814>. E-mail: professorsps@mail.ru

Эрднеев Бадма Алтаевич / Jerdneev, B.A. — заведующий кабинетом функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». 191180, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4. E-mail: erdneevbadma@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Report 2023). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [data of assess: April 24, 2023].
- Alqahtani J.S., Aldabayan Y.S., Aldahar A.M. et al. Predictors off 30- and 90-day COPD exacerbation readmission: a prospective cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:2769–2781. DOI: 10.2147/COPD.S328030
- Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(8):1305–1311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-903OC
- Leving M., Wouters H., de la Hoz A. et al. Impact of PIF, inhalation technique and medication adherence on health status and exacerbations in COPD: protocol of a real-world observational study (PIFtotal COPD study). *Pulm. Ther.* 2021;7(2):591–606. DOI: 10.1007/s41030-021-00172-7
- Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н. и др. Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2020;30(6):805–811. Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Avdeev S.N. et al. Suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients: the importance of assessment in clinical practice. *Expert Council Consensus. Pulmonologiya.* 2020;30(6):805–811. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811
- Sharma G., Mahler D.A., Mayorga V.M. et al. Prevalence of low peak inspiratory flow rate at discharge in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;4(3):217–224. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0183
- Mahler D.A., Niu X., Deering K.L., Dembek C. Prospective evaluation of exacerbations associated with suboptimal peak inspiratory flow among stable outpatients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:559–568. DOI: 10.2147/COPD.S35344
- Harb H.S., Laz N.I., Rabea H., Abdelrahim M.E.A. Prevalence and predictors of suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;147:105298. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105298
- Broeders M.E., Molema J., Hop W.C. et al. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir. Med.* 2004;98(12):1173–1179. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.04.010
- Clark B., Wells B.J., Saha A.K. et al. Low peak inspiratory flow rates are common among COPD inpatients and are associated with increased healthcare resource utilization: a retrospective cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022;17:1483–1494. DOI: 10.2147/COPD.S355772
- Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Соловьев И.А. Определение пикового инспираторного потока для выбора оптимального ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения. *Биотехносфера.* 2022;1:28–33. Sharova N.V., Cherkashin D.V., Sobolev A.D., Solov'ev I.A. Detection of peak inspiratory flow for a selected inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease without an exacerbation. *Biotechnosphere.* 2022;1:28–33. (in Russian). DOI: 10.25960/bts.2022.1.28
- Sanders M.J. Guiding inspiratory flow development of the in check DIAL G 16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm. Med.* 2017;2017:1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
- Anthonsen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987;106(2):196–204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196
- Кузубова Н.А., Склярлова Д.Б. Сравнительная эффективность использования различных моделей небулайзеров при обострении хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(2-1):13–17. Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. Comparative efficiency of using different models of nebulizers in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *breast cancer. RMJ. Medical Review* 2019;3(2-1):13–17. (in Russian).
- Hua J., Zhang W., Cao H.F. et al. Effect of PIFR-based optimised inhalation therapy in patients recovering from acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a prospective, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(5):e034804. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034804. Erratum in: *BMJ Open.* 2020;10(8):e034804corr1
- Чикина С.Ю. Использование различных ингаляторов у больных ХОБЛ: влияние скорости вдоха и роль обучения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008;3:46–48. Chikina, S.Yu. The use of different inhalers in patients with COPD: the impact of inspiratory rate and the role of learning. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology.* 2008;3:46–48. (in Russian).
- Визель А.А., Резанова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания, наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020;13(2):22–30. Vizel' A.A., Rezapova A.I., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. On the search for an "ideal" means of delivering substances in obstructive respiratory diseases, an observational study in comparison with literature data. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2020;13(2):22–30. (in Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2):22-30
- Архипов В.В. Новые возможности выбора ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский медицинский журнал.* 2020;9:46–50. Arkhipov V.V. New options for choosing an inhalation device for patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Medical Journal.* 2020;9:46–50. (in Russian).
- Pavkov R., Mueller S., Fiebig K. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010;26(11):2527–2533. DOI: 10.1185/03007995.2010.518916
- Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):55–60. Romanovskikh A.G., Belotserkovskaya Y.G., Smirnov I.P. Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):55–60. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2020.3.20010
- Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int. J. Pharm.* 2015;491(1–2):268–276. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.076
- Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al. Inhaler errors in the CRITICAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(4):1071–1081.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.004
- Chen S.Y., Huang C.K., Peng H.C. et al. Peak-inspiratory-flow-rate guided inhalation therapy reduce severe exacerbation of COPD. *Front. Pharmacol.* 2021;12:704316. DOI: 10.3389/fphar.2021.704316

Поступила / Received: 20.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2023



Респираторная реабилитация пациентов с COVID-19: текущее состояние проблемы

К.В. Петров ✉, Е.Ю. Можейко, А.В. Петров, И.В. Демко

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

РЕЗЮМЕ

Цель: обобщить данные литературы по респираторной реабилитации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, оценить текущее состояние проблемы и перспективы ее решения.

Основные положения. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это высококонтагиозное острое респираторное инфекционное заболевание с первичным поражением верхних и нижних дыхательных путей, органов и систем организма человека. Проявления заболевания широко варьируются от бессимптомного носительства до клинически тяжелой формы вирусной пневмонии, требующей кислородной терапии и респираторной поддержки. Респираторная реабилитация играет жизненно важную роль в выздоровлении пациентов. В мире идет накопление базы данных и профессиональной информации о респираторной реабилитации пациентов с COVID-19, т.к. общепринятые методы реабилитации после респираторных заболеваний могут быть неэффективными или небезопасными.

Заключение. Респираторную реабилитацию следует проводить на протяжении всего процесса лечения COVID-19, начиная в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии при стабильном состоянии пациента. Реабилитационные мероприятия должны быть персонализированными. Будущие исследования должны помочь понять траекторию движения развития легочной реабилитации с целью улучшения качества жизни пациентов и скорейшего восстановления их активности.

Ключевые слова: реабилитация, респираторная реабилитация, коронавирусная инфекция, COVID-19, дыхательные упражнения.

Для цитирования: Петров К.В., Можейко Е.Ю., Петров А.В., Демко И.В. Респираторная реабилитация пациентов с COVID-19: текущее состояние проблемы. Доктор.Ру. 2023;22(2):70–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-70-75



Respiratory Rehabilitation of COVID-19 Patients: Current State of the Problem

K.V. Petrov ✉, E.Yu. Mozheyko, A.V. Petrov, I.V. Demko

Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznayak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To summarise the data from literature sources on respiratory rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection; to assess the current state and perspectives.

Key Points. The novel coronavirus infection (COVID-19) is a highly contagious acute respiratory disease with primary involvement of upper and lower respiratory tract, organs and systems of the body. The symptoms of the disease vary from asymptomatic carrier to clinically severe viral pneumonia that requires oxygen therapy and respiratory support. Respiratory rehabilitation is vital for patient recovery. Globally, there is more and more professional information and databases on respiratory rehabilitation of COVID-19 patients, since the common methods of rehabilitation after a respiratory disease can be ineffective or unsafe.

Conclusion. Respiratory rehabilitation should be an integral part of COVID-19 therapy, starting from ICU once the patient's condition has stabilised. Rehabilitation should be personalised. Future studies will help in understanding the development path of pulmonary rehabilitation in order to improve the quality of patients' life and to facilitate faster activity restoration.

Keywords: rehabilitation, respiratory rehabilitation, coronavirus infection, COVID-19, breathing exercises.

For citation: Petrov K.V., Mozheyko E.Yu., Petrov A.V., Demko I.V. Respiratory rehabilitation of COVID-19 patients: current state of the problem. Doctor.Ru. 2023;22(2):70–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-70-75

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острое респираторное заболевание с первичным поражением верхних и нижних дыхательных путей разной степени выраженности от бессимптомного носительства до клинически тяжелой формы вирусной пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, а на поздней стадии — сепсиса и септического (инфекционного-токсического) шока [1, 2]. Учитывая тропность вируса к легочной ткани, он также поражает различные органы и системы организма человека, вызывает респираторные, сердечно-сосудистые, коагулопатические, почечные, гастроинтестинальные, печеночные, метаболические, двига-

тельные, нейрокогнитивные, психические расстройства, приводя к развитию полиорганной недостаточности [3, 4].

В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний выделяет 5 штаммов коронавируса SARS-CoV-2 [5].

Штамм альфа (линия PANGO B.1.1.7) был первоначально обнаружен в Великобритании в декабре 2020 г. [6]. Данный штамм обладает на 40–83% большей трансмиссивностью, чем штамм дикого типа B1, и приводит к более высокой вирусной нагрузке на носоглотку, вызывая более серьезные заболевания [5, 6]. Контагиозность штамма альфа в среднем выше на 60%, чем у штамма, первоначально выявленного в г. Ухань, уровень летальности выше на 59%. На сегодняшний день случаи данного варианта заболевания уже не отмечается [7, 8].

✉ Петров Кирилл Владимирович / Petrov, K.V. — E-mail: kllpetrov@mail.ru

Штамм бета (линия PANGO B.1.351) был впервые обнаружен в Южной-Африканской Республике в мае 2020 г. и в то время стал преобладающим штаммом в регионе [9]. Предварительный анализ показал, что во второй волне COVID-19 был более высокий уровень смертности, хотя это могло быть связано с подавляющим воздействием на систему здравоохранения. С.А.В. Pearson и соавт. подтвердили, что штамм бета обладает повышенной трансмиссивностью и вирулентностью [10]. Исследования показали, что он чаще выявлялся у молодых и изначально здоровых людей [16].

Штамм гамма (линия PANGO B.1.1.248) был первоначально обнаружен у путешественников, прибывших из Бразилии в Японию 06.01.2021. Мутации штамма гамма позволяют избегать антител от предыдущих инфекций или от вакцинации, и, таким образом, многократно возрастает риск повторного инфицирования индивидуумов, которые ранее уже перенесли COVID-19. Данный вариант вируса приводит к летальному исходу в среднем на 50% чаще, чем «оригинальный» SARS-CoV-2 [12].

Штамм дельта (линия PANGO B.1.617.2) впервые был обнаружен и выделен в Индии в октябре 2020 г. Эпидемиологические и геномные данные показали, что штамм дельта более трансмиссивен, чем исходный штамм, а также другие варианты [13, 14]. Передача вируса происходит в разных возрастных категориях. Инкубационный период сократился до 1–3 дней. Риск госпитализации — в 2 раза выше, чем у штамма альфа [15], при этом у госпитализированных пациентов, инфицированных штаммом дельта, отмечены осложненное течение заболевания и более высокий уровень госпитальной смертности [16]. По состоянию на декабрь 2021 г. на долю штамма дельта приходилось порядка 70% всех лабораторно подтвержденных случаев заболевания. Летальность штамма дельта достигала 82% по сравнению со штаммом альфа и 132% по сравнению с другими вариантами [17].

Штамм омикрон (линия PANGO B.1.1.529) впервые выявлен в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021 г. На данный момент является наиболее сильно мутировавшим вариантом среди всех штаммов, что приводит к повышенной трансмиссивности и частичной устойчивости к иммунитету, индуцированному вакцинами против COVID-19. Однако случаев летального исхода от него пропорционально меньше, чем от других известных штаммов [18].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Дыхание централизованно контролируется дыхательным центром в области продолговатого мозга и моста ствола мозга, которые контролируют «дыхательную активность», чтобы согласовать дыхание с метаболическими потребностями организма [19, 20]. Патолофизиологические нарушения при COVID-19 могут объяснить несоответствие между тяжестью гипоксемии и относительно легким респираторным дискомфортом, о котором сообщают пациенты. Токсическое воздействие вируса на артериальные хеморецепторы ствола головного мозга, чувствительных к кислороду и являющихся сенсорами лактата, уровень которого может увеличиваться при патолофизиологических состояниях, может приводить к такому явлению, как «немая гипоксия» или «счастливая гипоксия» [21]. Она развивается преимущественно в острый период заболевания, когда у многих пациентов в покое наблюдается заметный разрыв между глубокой гипоксией без пропорциональных признаков дыхательной недостаточности и быстрым ухудшением состояния, следовательно,

снижение сатурации не ощущается пациентом и не приводит к развитию вентиляционного ответа [22].

G. Lippi и соавт. установили, что при прогрессировании COVID-19 до тяжелой гипоксемии ($SpO_2 < 88\%$) до 30% пациентов нуждаются в той или иной форме респираторной поддержки, из них у 16–42% развивается острый респираторный дистресс-синдром [23, 24]. Процент таких пациентов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) возрастает в 5,97 раза [25]. ХОБЛ входит в число сопутствующих состояний, ассоциированных с высокой летальностью при COVID-19 [26].

К настоящему времени предоставлено достаточно сведений о диагностике, клиническом течении заболевания и лечении, однако до сих пор идет накопление базы данных и профессиональной информации о проведении реабилитационных мероприятий пациентам с COVID-19 в рамках национальной трехэтапной системы медицинской реабилитации [27].

Первые рандомизированные исследования проведены в Китае и Италии. Остальные рекомендации различных стран в основном носят временный характер, т.к. основаны на мнении экспертных сообществ. Они постулируют, что медицинская реабилитация должна быть персонализированной, как и при других соматических патологиях, и организована в виде 3 этапов [28].

РЕСПИРАТОРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Определение респираторной реабилитации, адаптированное Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом, представляет собой комплексное вмешательство, основанное на тщательном обследовании пациента, за которым следует индивидуально подобранная терапия, включающая, помимо прочего, физические упражнения, обучение и изменение поведения для улучшения физического состояния людей с респираторными заболеваниями [29].

Медицинская реабилитация на 1-м этапе

Медицинскую реабилитацию, в том числе респираторную, у пациентов с COVID-19 рекомендуется начинать в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при стабилизации витальных функций пациента [30–33].

Задачами медицинской реабилитации на 1-м этапе в условиях ОРИТ у пациентов с COVID-19 будет отлучение от ИВЛ, профилактика постиммобилизационного синдрома, проведение респираторной реабилитации, вертикализация пациента, повышение толерантности к физической нагрузке, нутритивная поддержка, восстановление эмоционального фона, улучшение повседневной активности пациента.

T.J. Wang и соавт. советуют подходить к респираторной реабилитации и активизации пациента в условиях ОРИТ с большой осторожностью, учитывая тяжесть основного состояния и нестабильность гемодинамических и вентиляционных показателей [34]. Исходя из этого методы реабилитации должны опираться на принципы 4S (Simple, Safe, Satisfy, Save) — простой, безопасный, успешный, спасающий жизнь [35].

Определены «стоп-сигналы» для начала респираторной реабилитации: температура тела $> 38,0^{\circ}\text{C}$; срок от постановки первичного диагноза или появления первых симптомов ≤ 3 дней; первоначальное появление одышки ≤ 3 дней; прогрессирование клинической картины поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии грудной

клетки в течение 24–48 ч $> 50\%$; $SpO_2 \leq 90\%$; артериальное давление $< 90/60$ мм рт. ст. или $> 180/90$ мм рт. ст.; ЧДД > 40 раз/мин; ЧСС < 40 уд/мин или > 120 уд/мин; нарушение сердечного ритма или появление ишемических изменений миокарда или их нарастание по данным ЭКГ; изменение уровня сознания [35].

T.J. Wang и соавт. предложили программу реабилитационных мероприятий на 1-м этапе [34]:

1. Терапевтическое позиционирование для профилактики иммобилизационного синдрома, улучшения вентиляции легких (пассивное полувертикальное положение за счет подъема головного конца на 30 градусов, положение лежа на правом и левом боку, прон-позиция или полупрон-позиция, промежуточное между положением на боку и лежа на животе). Рекомендуется менять положение тела пациента каждые 2 ч для предупреждения развития пролежней и ателектазов в легких, использовать подушки и одеяла для поддержания позы и минимизации активной работы мышц пациента [36].

2. Пассивная, пассивно-активная или активная кинезотерапия для верхних и нижних конечностей в объеме физиологических движений в суставе с растягиванием мышц. При отсутствии противопоказаний выполнять каждые 3 ч (не менее 6 раз) по 5–7 движений в каждом суставе в медленном темпе продолжительностью 20 мин.

3. Дыхательная гимнастика (тренировка основных, вспомогательных и дополнительных мышц вдоха) 5–6 раз в сутки по 5–7 подходов при постоянном мониторинге сатурации крови кислородом и оценке одышки при физической нагрузке по шкале Борга для контактных пациентов. Шкала одышки Борга является простым и доступным инструментом для субъективной оценки пациентом самочувствия, переносимости физической нагрузки и интенсивности одышки [37].

A.P. Gautam и соавт. предложили алгоритм комплексной респираторной реабилитации [38]. Целью реабилитации у самых тяжелых пациентов, находящихся на ИВЛ, с несоответствием альвеолярной оксигенации/вентиляции от умеренной до тяжелой степени было улучшение оксигенации и предотвращение десатурации, возможное снижение летальности и отлучение от ИВЛ. Для таких пациентов предложено использование прон-позиции (положение лежа на животе) не менее 16 ч в сутки, метод постурального дренажа при осложнении полисегментарной пневмонией с последующей аспирацией мокроты; использование респираторной терапии и параметров респираторной поддержки аппарата ИВЛ согласно методическим рекомендациям анестезиологов и реаниматологов; проведение адекватной нутритивной поддержки с повышенной суточной дозировкой белка, цинка и других витаминов (энтеральный или парентеральный путь введения). Важной для данной группы пациентов является профилактика постиммобилизационного синдрома методом выполнения пассивных или активно-пассивных упражнений при постоянном мониторинге витальных функций, гемодинамики и сатурации крови кислородом [38].

Раннее начало реабилитационных мероприятий в условиях ОРИТ может улучшить клиническую картину течения заболевания, сократить сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и ускорить выздоровление пациента. Реабилитационные вмешательства могут вселить в людей надежду и уверенность, что играет немаловажную роль на последующем этапе реабилитации, однако необходим индивидуальный подход и использование общепризнанных стандартов и клинических рекомендаций в условиях пандемии COVID-19.

Медицинская реабилитация на 2-м этапе

Медицинская реабилитация на 2-м этапе в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации должна проводиться после стабилизации клинического состояния пациента и показателей гемодинамики, отлучения от ИВЛ, получения 2 отрицательных анализов на COVID-19 и перевода из «красной зоны» [40].

Противопоказания для проведения реабилитационных мероприятий пациентам с COVID-19 на 2-м этапе медицинской реабилитации: температура тела $> 37,5^\circ\text{C}$; $SpO_2 \leq 90\%$ или десатурация на 4% от исходного уровня по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки, потребность в кислородной поддержке; ЧДД > 25 в минуту; систолическое АД < 90 и > 180 мм рт. ст.; диастолическое АД > 110 ; или снижение от исходного систолического АД на ≥ 20 мм рт. ст., диастолического АД — на ≥ 10 мм рт. ст., среднего АД — на ≥ 15 мм рт. ст.; ЧСС > 100 уд/мин или повышение ЧСС $> 50\%$ от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; нарушение сердечного ритма или появление ишемических изменений миокарда или их нарастание по данным ЭКГ; появление внешних признаков плохой переносимости нагрузки [33, 41].

Начальная интенсивность упражнений должна быть оценена при первичном осмотре и выполнении функциональных проб.

Задачами медицинской реабилитации на 2-м этапе являются отлучение пациента от кислородной зависимости, восстановление правильного дыхательного паттерна, уменьшение и облегчение симптомов одышки, улучшение вентиляции и эластичности легочной ткани, улучшение бронхиального клиренса, повышение толерантности к физической нагрузке, повышение качества жизни и скорейшее возвращение в общество [2].

Респираторная реабилитация включает статические и динамические дыхательные упражнения в различных исходных положениях (лежа, сидя, стоя) в зависимости от тяжести основного состояния пациента, насыщенности крови кислородом и переносимости физических нагрузок. Пациента обучают правильному дыхательному паттерну, правильной технике диафрагмального дыхания в положении лежа, сидя, стоя, самостоятельному восстановлению сатурации при ее снижении. Рекомендуются активные упражнения для мышц верхних конечностей, медицинский массаж грудной клетки, направленный на снижение тонуса дыхательной и вспомогательной мускулатуры для улучшения вдоха/выдоха, использование методов постурального и аутогенного дренажей (по показаниям) [38,42], адекватная нутритивная поддержка с повышенной суточной дозировкой белка [43].

Физическая реабилитация: выполнение посуставной разминки и упражнений, активно-пассивная гимнастика — упражнения низкой интенсивности на мелкие и средние группы мышц, а также большие группы мышц при адекватной переносимости физической нагрузки (возможно, с легкими гантелями и/или эластической лентой) при постоянном мониторинге гемодинамики и сатурации крови кислородом. Циклические занятия на велотренажере и тредмиле низкой интенсивности. Дозированная ходьба в пределах палаты с дальнейшим расширением двигательного режима [40].

Психологические подходы в реабилитации в первую очередь касаются уменьшения уровня тревоги и депрессии, формирования позитивной мотивации на выздоровление и повышение вовлеченности в реабилитационный процесс [41].

Медицинская реабилитация на 3-м этапе

Остаточные явления после COVID-19 именуются постковидным синдромом. Утомляемость и одышка при выполнении рутинной бытовой и физической нагрузки часто возникают примерно через 30 дней после выписки из больницы и сопровождаются снижением качества жизни у 40% пациентов с COVID-19 [44]. Поэтому пациентам, прошедшим 2-й этап стационарной медицинской реабилитации, рекомендуется продолжить дальнейшее реабилитационное долечивание (3-й этап) в условиях отделения медицинской реабилитации дневного стационара или амбулаторно-поликлинической медицинской организации [45], т.к. длительность заболевания и выраженное снижение функций всего организма значительно ограничивают повседневную активность и участие пациента в общественной жизни. Пациенты могут проходить реабилитацию на 3-м этапе при помощи телемедицины [46].

Задачи реабилитации на 3-м этапе: повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление легочной функции до преморбидного уровня, устранение остаточных симптомов, восстановление мышечной силы, профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы, улучшение повседневной активности. Для решения данных задач предлагаются статические и динамические дыхательные упражнения в различных исходных положениях, закрепление навыков диафрагмального дыхания, применение восточных дыхательных техник полного дыхания (тай-чи, цигун, хатха-йога, бадуань цзинь), силовые упражнения (с сопротивлением «губы трубочкой» и др.) [47].

Для восстановления общей физической активности советуют выполнять активно-пассивную гимнастику — упражнения низкой и умеренной интенсивности на мелкие, средние и большие группы мышц, циклические занятия на велотренажере и тредмиле низкой интенсивности с увеличением нагрузки до умеренной, упражнения с отягощением (легкие гантели, эластические ленты) для мышц верхнего плечевого пояса, мышц спины, мышц нижних конечностей, дозированная ходьба на беговой дорожке, и в заключительной части упражнения на расслабление мышц. Кислородная поддержка, постоянный мониторинг гемодинамики и сатурации крови кислородом таким пациентам, как правило, не требуются [47].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Учитывая, что у большинства пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение, имеется поражение органов дыхания, встает вопрос, является ли респираторная реабилитация эффективным мероприятием у этих пациентов для улучшения исходов и снижения смертности.

К. Liu и соавт. изучили влияние 6-недельной респираторной реабилитации на дыхательную функцию, ежедневную активность и качество жизни у пациентов, перенесших COVID-19 в возрасте 65 лет и старше [48]. Тренинг включал 2 процедуры в неделю, 1 раз в день длительностью 10 мин. Программа состояла из тренировки дыхательных мышц с сопротивлением, упражнений активной эвакуации трахеобронхиального секрета (активные покашливания), диафрагмального дыхания с отягощением (груз весом 1–3 кг, помещенный на переднюю

брюшную стенку), на растяжку мышц, участвующих в акте дыхания, под контролем специалиста и упражнений для самостоятельного выполнения в домашних условиях [48].

Данная программа показала улучшение дыхательной функции по данным спирометрии: объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) увеличился с $1,10 \pm 0,08$ до $1,44 \pm 0,25$ л, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) — с $1,79 \pm 0,53$ до $2,36 \pm 0,49$ л, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ — с $60,48 \pm 6,39$ до $68,19 \pm 6,05\%$. Повысились ежедневная активность и толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы с $162,7 \pm 72,0$ м при поступлении до $212,3 \pm 82,5$ м перед выпиской. Уровень тревоги снизился как внутри группы исследуемых с $56,3 \pm 8,1$ до $47,4 \pm 6,3$ балла, так и в группе контроля — с $55,8 \pm 7,4$ до $54,9 \pm 7,3$ балла. Однако уровень депрессии не был статистически значимым внутри и между группами: $56,4 \pm 7,9$ балла при поступлении, $54,5 \pm 5,9$ — перед выпиской. Резюмируя проведенное исследование, авторы доказали значительное улучшение функции дыхания, активности и качества жизни у пожилых пациентов, прошедших 6-недельный курс респираторной реабилитации [48].

Для пациентов, прошедших стационарную и амбулаторную реабилитацию, которым была рекомендована самостоятельная работа на дому, существует компьютерная и телекоммуникационная технологии для обмена медицинской информацией [49]. Рекомендуется разработка индивидуальной реабилитационной программы, направленной на восстановление показателей дыхательной системы и толерантности к физической нагрузке в домашних условиях. Интенсивность аэробной нагрузки, упражнения и количество их повторов должны быть назначены с учетом состояния пациента и его физических возможностей. Пациенты должны быть обучены правильному паттерну дыхания, контролю эффективности и безопасности физических нагрузок в домашних условиях, знать «стоп-сигналы» [50]. Телемониторинг за основными жизненно важными показателями пациента ($АД$, $ЧСС$, $ЧДД$, SpO_2) происходит до, во время и после занятия с использованием индивидуальных приборов регистрации. Дистанционное обучение подразумевает предоставление наглядного печатного, видеоматериала и также рекомендаций по индивидуальной программе реабилитации с возможностью своевременной ее корректировки [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Респираторную реабилитацию следует проводить на протяжении всего процесса лечения COVID-19 независимо от того, находится пациент в стационаре или дома. Кроме того, реабилитационные мероприятия должны подразумевать персонализированный подход к каждому пациенту в зависимости от его соматического состояния. Пациенты, проходившие респираторную реабилитацию, оценили безопасность и эффективность данного метода как основополагающего после перенесенного COVID-19, он вселил надежду и уверенность в выздоровлении.

Будущие исследования должны помочь лучше понять траекторию развития легочной реабилитации после COVID-19 с целью повышения качества жизни пациентов, скорейшего восстановления их активности и участия в общественной жизни.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Петров К.В. — создание концепции обзора, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания; Можейко Е.Ю. — написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания,

утверждение рукописи для публикации; Петров А.В. — редактирование текста статьи; Демко И.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Petrov, K.V. — concept of the review, data collection and processing, preparation and editing of the text of the article, review of critically important material; Mozheyko, E.Yu. — preparation and editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Petrov, A.V. — editing of the text of the article; Demko, I.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Петров Кирилл Владимирович / Petrov, K.V. — аспирант кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5830-0594. <https://orcid.org/0000-0002-6116-1292>. E-mail: klpetrov@mail.ru

Можейко Елена Юрьевна / Mozheyko, E.Yu. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой физической и реабилитационной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8705-8560. <https://orcid.org/0000-0002-9412-1529>. E-mail: el_mozheyko@mail.ru

Петров Артём Владимирович / Petrov, A.V. — студент 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5981-0129. <https://orcid.org/0000-0003-2757-4875>.

Демко Ирина Владимировна / Demko, I.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6520-3233. <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>. E-mail: demko64@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J. Rehabil. Med.* 2020;52(4):jrm00046. DOI: 10.2340/16501977-2678
- Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4487. Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M. et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4487. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487
- Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В. Когнитивные нарушения и COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(2):40–48. Kabysh S.S., Karpenkova A.D., Prokopenko S.V. Cognitive impairments and COVID-19. *Siberian Medical Review.* 2022;(2):40–48. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-2-40-48
- Ма-Ван-дэ В.Д., Зайцев Д.Н., Филев А.П. и др. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(3):40–48. Ma-Van-de V.D., Zaitsev D.N., Filev A.P. et al. Clinical and laboratory markers of severity of the new coronavirus infection (COVID-19). *Siberian Medical Review.* 2022;(3):40–48. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-3-40-48
- Forchette L., Sebastian W., Liu T. A Comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr. Med. Sci.* 2021;41(6):1037–1051. DOI: 10.1007/s11596-021-2395-1
- Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021;372(6538):eabg3055. DOI: 10.1126/science.abg3055
- Leung K., Shum M.H., Leung G.M. et al. Early transmissibility assessment of the n501y mutant strains of sars-cov-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill.* 2021;26:2002106. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106
- Volz E., Mishra S., Chand M. et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature.* 2021;593(7858):266–269. DOI: 10.1038/s41586-021-03470-x
- Public-Health-England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern. (2021). URL: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
- Pearson C.A.B., Russell T.W., Davies N., Kucharski A.J. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 Variant 501Y.V2 (2021). URL: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
- Volz E., Hill V., McCrone J.T., Price A. et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell.* 2021;184(1):64–75.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.020
- Wang P., Casner R.G., Nair M.S. et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv [Preprint].* 2021: 2021.03.01.433466. DOI: 10.1101/2021.03.01.433466
- Campbell F., Archer B., Laurenson-Schafer H. et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(24):2100509. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509
- SARS-CoV-2 Variants of concern and variants under investigation in England (2021). URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1001358/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_18.pdf
- Sheikh A., McMenamin J., Taylor B., Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021;397(10293):2461–2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1
- Khedra R.S., Mittal K., Ambaliya H.C. et al. Greater COVID-19 severity and mortality in hospitalized patients in second (Delta Variant) wave compared to the first: single centre prospective study in India. *medRxiv.* 2021; 2021.09.03.21263091. DOI: 10.1101/2021.09.03.21263091
- Sheikhzadegan S., Alaghemand N., Fox M., Venkataraman V. Analysis of the delta variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin. Pract.* 2021;11(4):778–784. DOI: 10.3390/clinpract11040093
- Araf Y., Akter F., Tang Y.D. et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J. Med. Virol.* 2022;94(5):1825–1832. DOI: 10.1002/jmv.27588/
- Vaporidi K., Akoumianaki E., Telias I. et al. Respiratory drive in critically ill patients. *Pathophysiology and clinical implications.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(1):20–32. DOI: 10.1164/rccm.201903-0596SO
- Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(23):1547–1553. DOI: 10.1056/NEJM199512073332307
- Torres-Torrel H., Ortega-Sáenz P., Gao L., López-Barneo J. Lactate sensing mechanisms in arterial chemoreceptor cells. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4166. DOI: 10.1038/s41467-021-24444-7
- Dhont S., Derom E., Van Braeckel E. et al. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir. Res.* 2020;21(1):198. DOI: 10.1186/s12931-020-01462-5
- Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020;167:105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941

- Поступила / Received: 14.10.2022
Принята к публикации / Accepted: 13.01.2023