

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2023 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 13

№ 6

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кочелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонев Натальа Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 25.12.2023 года
Тираж 3000 экземпляров.

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

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

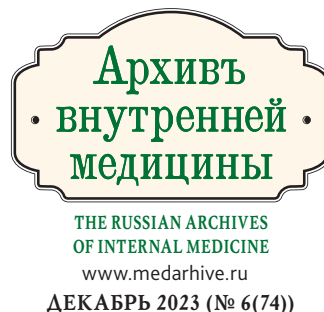
Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-6



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

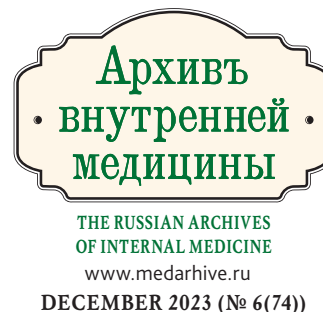
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimova (Moscow, Russia)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 25.12.2023
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-6

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- А.А. Заяева, С.И.Р. Юнси, А.И. Заусалина,
Г.Н. Кошукова, А.В. Климчук, Г.А. Юнси
Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами 405
- Р.Н. Мустафин
Взаимосвязь микроРНК с транспозонами в развитии сахарного диабета 1 типа 413

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.А. Карасева, А.Д. Худякова, Е.В. Гарбузова,
Ю.И. Рагино, И.И. Логвиненко
Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор 422
- Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Приколота, О.А. Приколота,
Е.С. Михайличенко, И.А. Аршавская, К.Э. Могилевская
Эпидемиология, клинические особенности и тактика лечения артериальной гипертензии
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Обзор литературы 436

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Г. Арутюнов, М.М. Батюшин, Г.П. Арутюнов, М.Ю. Лопатин,
Е.И. Тарловская, А.И. Чесникова, С.В. Недогода, А.С. Галявич,
Д.С. Токмин, Т.И. Батлук, Р.А. Башинов, Е.Д. Гордейчук,
Е.С. Мельников, Е.В. Семёнова, М.А. Трубникова
Регистр реальной клинической практики выявляемости альбуминурии среди пациентов
с ранее недиагностированной ХБП — АУРА 449

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

- М.И. Груша, Ю.В. Хаметова, А.В. Федорец,
В.Э. Супрунов, А.С. Миналиева, Г.К. Стахеев
Инфаркт селезенки и инфаркт миокарда у больного COVID-19 на антикоагулянтной
терапии с нормальным уровнем D-димера 455
- А.А. Власова, Т.В. Сорокина, Н.А. Кириллова, Е.А. Старовойтова,
М.А. Балаганская, Т.А. Загромава, Н.Ю. Колесник, В.В. Давыдова
Трудности диагностики абсцесса подвздошно-поясничной мышцы у пациентки
с хроническим болевым синдромом 459
- М.А. Ус, Ю.Ю. Карпенко
Идиопатическая легочная гипертензия и тромбоэмболия in situ:
трудный случай в клинической практике 466

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- A. A. Zayaeva, S.I.R. Younsi, A.I. Zausalina,
G.N.Koshukova, A.V. Klimchuk, G.A. Younsi
Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants 405
- R.N. Mustafin
Relationship of MicroRNAs with Transposable Elements in the Type 1 Diabetes Development 413

REVIEW ARTICLES

- A.A. Karaseva, A.D. Khudiakova, E.V. Garbuzova,
Yu.I. Ragino, I.I. Logvinenko
Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review 422
- G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, A.V. Prikolota, O.A. Prikolota,
E.S. Mykhailichenko, I.A. Arshavskaya, K.E. Mogilevskaya
Epidemiology and Clinical Features of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes
Mellitus. Literature Review 436

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- A.G. Arutyunov, M.M. Batyushin, G.P. Arutyunov, M.Yu. Lopatin,
E.I. Tarlovskaya, A.I. Chesnikova, S.V. Nedogoda, A.S. Galyavich,
D.S. Tokmin, T.I. Batluk, R.A. Bashkinov, E.D. Gordeychuk,
E.S. Melnikov, E.V. Semenova, M.A. Trubnikova
Real Clinical Practice Register of Albuminuria Detection in Patients with Previously
Undiagnosed Chronic Kidney Disease 449

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- M.I. Grusha, Y.V. Khametova, A.V. Fedorets,
V.E. Suprunov, A.S. Minalieva, G. K. Stakheev
Splenic Infarction and Myocardial Infarction in A Patient with COVID-19
on Anticoagulant Therapy with Normal D-Dimer Levels 455
- A.A. Vlasova, T.V. Sorokina, N.A. Kirillova, E.A. Starovoytova,
M.A. Balaganskaya, T.A. Zagromova, N.Yu. Kolesnik, V.V. Davydova
Difficulties in the Diagnosis of Iliopsoas Muscle Abscess in a Patient with Chronic
Pain Syndrome 459
- M.A. Us, Ju.Ju. Karpenko
Idiopathic Pulmonary Hypertension and in Situ Thromboembolism:
A Difficult Case in Clinical Practice 466

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412

УДК: 616-002:612.017.1

EDN: GAFVDP



А.А. Заяева, С.И. Р. Юнси, А.И. Заусалина,
Г.Н. Кошукова, А.В. Климчук, Г.А. Юнси

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АУТОИММУННЫЙ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДЪЮВАНТАМИ

A.A. Zayaeva, S.I. R. Younsi, A.I. Zausalina,
G.N. Koshukova, A.V. Klimchuk, G.A. Younsi

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

Резюме

ASIA-синдром (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants – аутоиммунный/воспалительный синдром, обусловленный адъювантами, синдром Шонфельда (Shoenfeld's syndrome)) представляет собой группу аутоиммунных заболеваний, вызванных адъювантами, обладающими способностью индуцировать иммунные реакции. Синдром включает пять иммуноопосредованных состояний, которые связаны с предшествующим воздействием различных триггерных факторов, такие как силиконоз, синдром макрофагального миофасцита, синдром Персидского залива, синдром «больных» зданий и поствакцинальные аутоиммунные явления. Развитие ASIA-синдрома связано с индивидуальной генетической предрасположенностью и возникает в результате сочетанного воздействия экзогенных и эндогенных факторов, запускающих аутоиммунный ответ. При этом, реакция иммунной системы может быть непредсказуемой. В статье приведены диагностические критерии синдрома, а также его клинико-лабораторные и морфологические проявления. Спектр клинических проявлений аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адъювантами, обширен и затрагивает практически все системы организма человека. При этом, его характерным признаком является регресс клинических, лабораторных и морфологических проявлений после удаления адъюванта. Нет сомнений в том, что ASIA-синдром прояснил роль адъювантов в развитии аутоиммунных процессов. Это должно учитываться при создании безопасных вакцин, силиконовых имплантов, филлеров и других медицинских изделий с минимальными побочными эффектами. Кроме того, медицинские работники должны повышать уровень осведомленности пациентов о побочных эффектах применения некоторых косметологических процедур и использования силиконовых имплантов, для чего необходимо включить в учебно — методические пособия для студентов, ординаторов и врачей различных специальностей описание этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ASIA — синдрома, как отдельной нозологической единицы.

Ключевые слова: аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, ASIA — синдром, синдром Шонфельда, адъювант

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.06.2023 г.

Принята к публикации 31.08.2023 г.

Для цитирования: Заяева А.А., Юнси С.И. Р., Заусалина А.И. и др. АУТОИММУННЫЙ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДЪЮВАНТАМИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 405-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412. EDN: GAFVDP

Abstract

ASIA syndrome (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) is a group of autoimmune diseases caused by adjuvants that have the ability to induce immune responses. The syndrome includes five immune-mediated conditions that are associated with prior exposure to various trigger

*Контакты: София Ибн Ридха Юнси, e-mail: younsisofia@mail.ru

*Contacts: Sofia Ibn Ridha Younsi, e-mail: younsisofia@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>

factors, such as siliconosis, macrophage myofasciitis syndrome, Persian Gulf syndrome, sick building syndrome, and post-vaccination autoimmune events. The development of ASIA syndrome is associated with an individual genetic predisposition and occurs as a result of the combined effect of exogenous and endogenous factors that trigger an autoimmune response. In this case, the reaction of the immune system can be unpredictable. The article presents the diagnostic criteria for the syndrome, as well as its clinical, laboratory and morphological manifestations. The spectrum of clinical manifestations of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants is extensive and affects almost all systems of the human body. At the same time, its characteristic feature is the regression of clinical, laboratory and morphological manifestations after removal of the adjuvant. There is no doubt that ASIA syndrome has clarified the role of adjuvants in the development of autoimmune processes. This should be taken into account when creating safe vaccines, silicone implants, fillers and other medical devices with minimal side effects. In addition, medical professionals should raise patients' awareness of the side effects of using certain cosmetic procedures and the use of silicone implants, for which it is necessary to include a description of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of ASIA syndrome in teaching aids for students, residents and doctors of various specialties as a separate nosological unit.

Key words: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA syndrome, Schoenfeld's syndrome, adjuvant

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.06.2023

Accepted for publication on 31.08.2023

For citation: Zayaeva A.A., Younsi S.I. R., Zausalina A.I. et al Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 405-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412. EDN: GAFVDP

ASIA-синдром — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами); MHC — Major Histocompatibility Complex (главный комплекс гистосовместимости); HLA DRB1 — Human Leukocyte Antigens, class II, beta chain (человеческий лейкоцитарный антиген, класса II, бета цепь); HBV- Hepatis B virus (вирус гепатита B); HPV — Human papillomavirus (вирус папилломы человека); HAV — Hepatis A virus (вирус гепатита A); HLA-B27 — Human Leukocyte Antigens, class I, beta chain (человеческий лейкоцитарный антиген, класса I, бета цепь); PTPN22 — Protein tyrosine phosphatase non — receptor type 22 (протеинтирозинфосфатаза не рецепторного типа 22).

Введение

ASIA-синдром (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants –аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, синдром Шонфельда (Shoenfeld's syndrome)) представляет собой группу аутоиммунных заболеваний, таких как силико- ноз, синдром макрофагального миофасцита, синдром Персидского залива, синдром «больных» зданий и по- ствакцинальные аутоиммунные реакции, вызываемых адъювантами (Рисунок 1). Выделение ASIA-синдрома позволило впервые сгруппировать специфические со- стояния, в основе патогенеза которых лежит гиперер- гическая реакция иммунной системы в ответ на раз- личные адъюванты.

Адъюванты — это вещества, усиливающие иммун- ный ответ при введении одновременно с иммуноген- ном [1]. Они обладают модулирующим эффектом на иммунную систему [2]. Адъюванты обычно можно найти в лекарственных препаратах, вакцинах, сили- коновых грудных имплантах, минеральных маслах и косметике. Несмотря на то, что адъюванты в боль- шинстве безопасны, в некоторых случаях введение адъювантов может вызвать аутоиммунный ответ у генетически восприимчивых и предрасположенных лиц [1].

Научная теория, лежащая в основе синдрома Шон- фельда, базируется на парадигмах, широко признан- ных в опубликованных исследованиях. Прежде всего, отмечается определяющая роль генетической пред- расположенности в развитии аутоиммунного процес- са. Многочисленные исследования показали корреля- цию между определенным генетическим профилем

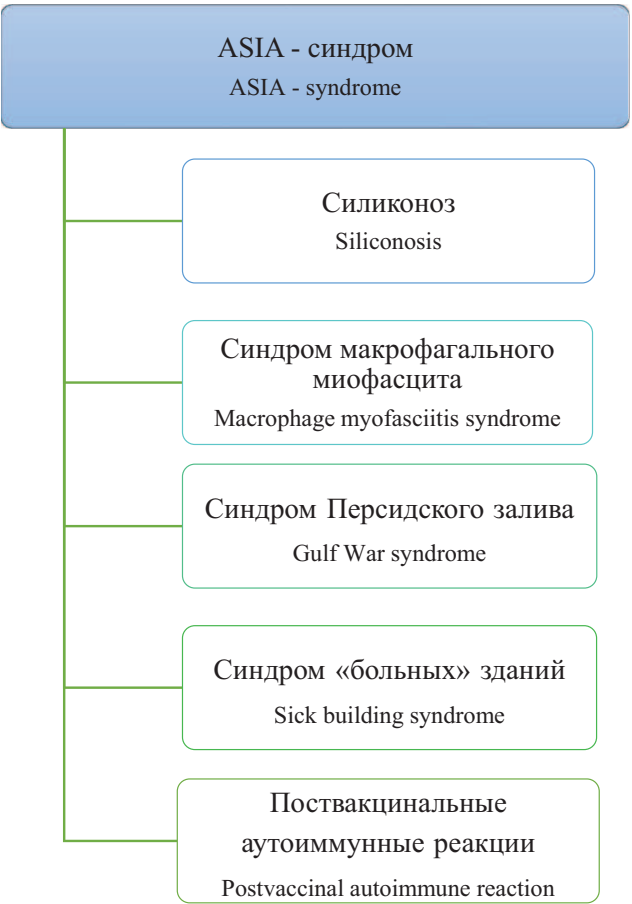


Рисунок 1. Иммуноопосредованные состояния ASIA-синдрома
Figure 1. Immune — mediated cjnditions ASIA syndrome

и аутоиммунными процессами. Из всех генетических локусов, определяющих предрасположенность к аутоиммунным реакциям, наиболее значимыми являются те, которые кодируют МНС II типа (major histocompatibility complex), отвечающие за презентацию антигена иммунным клеткам. Однако механизм вовлечения МНС II в аутоиммунный процесс остается недостаточно изученным. Вероятно, aberrantная презентация антигенов опосредованна аллельными вариациями главного комплекса гистосовместимости, таких как HLA DRB1 аутореактивным Т-лимфоцитам [3]. Существует предположение, что генетическая предрасположенность к аутоиммунному процессу связана с определенными аллелями МНС [3].

Вторая основополагающая парадигма ASIA-синдрома объясняется ролью адъювантов в иммунной стимуляции. Адъюванты на протяжении десятилетий служат обязательной составляющей в экспериментальных исследованиях иммунной системы благодаря способности активировать различные иммунные клетки, что приводит к усилению и ускорению иммунного ответа [4]. Кроме того, адъюванты широко используются и за пределами лабораторий иммунологов. Учитывая иммуностимулирующие свойства адъювантов, совсем не удивительно, что многие из этих веществ, ранее считавшиеся безвредными, непосредственно вызывают развитие аутоиммунных реакций. [5].

Историческая справка

До того, как профессор Иегуда Шонфельд предложил термин ASIA-синдром, распространенность аутоиммунных заболеваний, развивавшихся после вакцинации, уже была достаточно изучена. Подобные состояния также были описаны после татуировок, в случае установки силиконовых грудных имплантатов, синдрома войны в Персидском заливе (состояние, включающее такие симптомы как артралгию, мышечную слабость, боль в суставах, усталость, головную боль, нарушения памяти, когнитивные проблемы и повышенную восприимчивость к инфекциям; о которых сообщили американские военные ветераны войны в Персидском заливе в 1991 году) и других патологических состояний [4]. Так, после введения вакцины против столбняка были зарегистрированы случаи неврита зрительного нерва и миелита [6]. Что касается вакцины против гриппа, то сообщалось об эпизодах васкулита, реактивного артрита и синдрома Гийена-Барре [4, 6]. Наблюдались случаи иммунной тромбоцитопенической пурпуры и сахарного диабета после вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи [6]. Вакцина против вирусного гепатита В в наибольшей степени связана с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как узловая эритема, полиартрит, иммунная тромбоцитопения, тяжелая миастения, увеит, болезнь Рейтера, системная красная волчанка и синдром Эвана. В научной литературе сообщается о развитии синдрома хронической усталости у женщины с силиконовыми имплантатами груди после вакцинации против гепатита В. Это позволяет

предположить, что иммунологический ответ на вакцинацию мог быть усилен воздействием силикона в качестве адъюванта [7, 8].

Полученные данные привели к убеждению, что адъюванты выступают предрасполагающим фактором к развитию аутоиммунных реакций после вакцинации [9]. Эта информация была дополнена доктором И. Шонфельдом. Ученый в своих работах утверждает, что иммунная система распознает толл-подобные рецепторы на лейкоцитах, вызывая иммунный ответ, индуцированный адъювантом [9].

Описано несколько адъювантов, таких как, вирусы для HBV, HPV и HAV, MF59 в некоторых вирусных вакцинах, против вирусных и паразитарных заболеваний и холерный токсин для холеры. Некоторые адъюванты упоминались как факторы, предрасполагающие к аутоиммунным нарушениям. Например, считалось, что адъюванты минеральных масел являются причиной склерозирующих липогранулем [6]. Однако двумя основными адъювантами, вызывающими аутоиммунные реакции, были и остаются алюминий и силикон [4]. Было обнаружено, что алюминий, который содержится в вакцинах против гепатита А и В, а также в вакцинах против столбняка, гриппа и пневмококка, участвует в развитии рассеянного склероза, синдрома хронической усталости и ревматической полимиалгии [10]. Кроме того, сообщалось о синдроме Персидского залива, который развился в результате воздействия на толл-подобные рецепторы лейкоцитов после инъекции, содержащей гидроксид алюминия [11]. Что касается силикона, то в литературе описаны случаи развития заболеваний соединительной ткани, таких как склеродермия, системная красная волчанка и ревматоидный артрит после введения силикона в организм [6].

Имеются данные о развитии аутоиммунных заболеваний после введения адъювантов — филлеров или нанесения татуировок. Однако было замечено, что аутоиммунный процесс, возникающий после татуировок, может быть индуцирован некоторыми методами лечения. Например, гранулематозная реакция на татуировку наблюдалась после лечения интенсивным световым импульсом для омоложения кожи лица [12]. В некоторых случаях авторам не удалось установить, что явилось точной причиной гранулематозной реакции, триггером которой может быть что угодно из совокупности различных пигментов, особенно красного и черного и вспомогательных веществ, введенных в кожу. Кроме того, в литературе описана саркоидозная гранулема развившаяся после лечения альфа — интерфероном меланомы головы [13].

Перечисленные исследования, среди прочего, легли в основу исследований доктора И. Шонфельда и его команды, что и стало толчком к введению в 2011 году ASIA-синдрома, как нозологической единицы и формированию диагностических критериев (таблица 1). В настоящее время заподозрить диагноз синдрома Шонфельда возможно при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев [4].

Таблица 1. Диагностические критерии ASIA-синдрома

Большие критерии	Малые критерии
1. Воздействие внешних факторов (инфекция, вакцина, силикон) до появления клинических симптомов	1. Появление антител, направленных против предполагаемого адъюванта
2. Типичные клинические проявления: а. Миалгия, миозит или мышечная слабость б. Артралгия и/или артрит в. Синдром хронической усталости, нарушения сна г. Неврологические проявления (особенно, связанные с демиелинизацией нервных волокон) д. Когнитивные нарушения, потеря памяти. е. Лихорадка, сухость во рту	2. Вторичные клинические проявления (синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит, синдром Рейно и др.) 3. Развитие аутоиммунного заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз) 4. Антигены, специфичные для лейкоцитов человека (HLA DRB1, HLA DQB1).
3. Типичные гистологические изменения после биопсии пораженных органов	
4. Удаление провоцирующего фактора приводит к ремиссии	

Table 1. The diagnostic criteria for ASIA syndrome

Major Criteria	Minor Criteria
1. Exposure to external stimuli (infection, vaccine, silicone, adjuvant) before the onset of clinical symptoms	1. Appearance of antibodies directed against the adjuvant suspected to be involved
2. The appearance of typical clinical manifestations: а. Myalgia, myositis, or muscle weakness б. Arthralgia and/or arthritis в. Chronic fatigue, un-refreshing sleep, or sleep disturbances г. Neurological manifestations (especially associated with demyelination) д. Cognitive impairment, memory loss е. Fever, dry mouth	2. Secondary clinical manifestations (irritable bowel syndrome, interstitial cystitis, Raynaud’s syndrome, etc.) 3. Evolvement of an autoimmune disease (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Sjögren’s syndrome, systemic sclerosis) 4. Antigens specific for human leukocytes (HLA DRB1, HLA DQB1)
3. Typical histological findings after biopsy of offending organs	
4. Removal of offending agent results in improvement of symptomatology	

Этиология и патогенез

ASIA-синдром представляет собой многофакторную патологию, развитие которой запускается комплексным сочетанием экзогенных и эндогенных (генетических) факторов. Так факторы окружающей среды являются основным критерием для диагностики ASIA-синдрома отвечают за развитие классических признаков синдрома Шонфельда. После воздействия внешних триггеров окружающей среды пациенты чаще демонстрируют симптомы хронической усталости и общей слабости [14, 15]. Наиболее изученные их них силикон или алюминий, могут раздражать иммунную систему и индуцировать выработку аутоантител [16]. Известно, что силикон вызывает развитие аутоиммунных процессов, однако первоначально он считался инертным и неиммуногенным. Силиконовая болезнь молочной железы является классическим примером синдрома Шонфельда [17]. Многочисленные исследования показали, что силикон может вызывать аутоиммунный воспалительный процесс двумя возможными способами: усилением иммунного ответа и молекулярной мимикрией [18]. После введения в организм человека

силикон вызывает острый воспалительный процесс, что приводит к увеличению продукции цитокинов [19]. В месте его имплантации силикона развивается соединительнотканная капсула, инфильтрированная CD4+ лимфоцитами, макрофагами и многоядерными гигантскими клетками, которая окружает имплантат и образует так называемую силиконому [20]. Также в организме может возникнуть перекрестная реакция между силиконом и природными структурами в соединительной ткани человека, такими как гликозаминогликаны [21].

Генетические факторы считаются второстепенными критериями диагностики, определяющим предрасположенность к развитию синдрома Шонфельда [22]. Генетическая ассоциация опосредована специфическими антигенами HLA, вовлеченными в аутоиммунные заболевания. Система лейкоцитарных антигенов человека представляет собой геномный локус главного комплекса гистосовместимости — наиболее полиморфного генного кластера генома млекопитающих [23]. Так, наличие HLA-DRB1, HLA-B27 и RTPN22 является наиболее распространенным генетическим фоном ASIA-синдрома [15].

Эпидемиология

Об эпидемиологии заболевания известно не много. Но с 2011 по 2016 годы было зарегистрировано более 4000 задокументированных случаев ASIA — синдрома с различной клинической тяжестью и разнообразным анамнезом адьювантного воздействия, большая часть из них была ассоциирована с установкой силиконовых имплантатов и использованием косметических филлеров, содержащих минеральные масла, а к 2021 году количество случаев удвоилось [24]. Средний возраст начала заболевания составлял 37 лет, из них было большинство женщин (89%), а средняя продолжительность между адьювантными стимулами и развитием аутоиммунных состояний составляла 16,8 месяца (диапазон: от 3 дней до 5 лет) [24].

ASIA-синдром при заболеваниях соединительной ткани:

Недифференцированное заболевание соединительной ткани

Недифференцированное заболевание соединительной ткани является аутоиммунным заболеванием и характеризуется неспецифическими признаками и симптомами, появление которых связано с воздействием адьювантов. Недифференцированное заболевание соединительной ткани является наиболее часто регистрируемым у пациентов, подвергшихся вакцинации против вируса гепатита В [22, 25]. В исследованиях, изучавших воздействия различных адьювантов на пациентов с недифференцированными заболеваниями соединительной ткани по сравнению с контрольной группой, было обнаружено, что пациенты, подвергшиеся воздействию адьювантов (вакцины или силикон), страдали от аутоиммунных осложнений или имели высокую частоту типичных признаков синдрома Шонфельда (общая слабость, синдром раздраженного кишечника и утомляемость) [14].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка характеризуется наличием широкого спектра аутоантител у пациентов с полиорганным поражением [26]. Возможный механизм патогенеза заболевания связан с митохондриальной ДНК, являющейся аутоантигеном, на который могут быть нацелены аутоантитела [27]. Системный обзор выборочных исследований и исследований случай-контроль показал, что прививки, особенно вакцины против вируса гепатита В и вируса папилломы человека, были связаны с повышенным риском развития системной красной волчанки [28]. В другом исследовании описано несколько различных случаев развития заболевания после ревакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша. В работе продемонстрировано, что алюминиевый адьювант может инициировать системную красную волчанку посредством стимуляции гибели клеток, что позволяет ядерным антигенам

свободно перемещаться и потенциально активировать толл-подобные рецепторы. Кроме того, индуцированная алюминием продукция интерлейкина — 6 может приводить к каскаду реакций, которые, в конечном итоге, запустят синтез аутоантител, способствующий дальнейшему развитию заболеванию [29].

Системный склероз

Системный склероз — редкое заболевание соединительной ткани, характеризующееся вазомоторными нарушениями, фиброзом и атрофией пораженных органов [30]. Основная причина заболевания до сих пор неизвестна, но полагают, что эта патология обусловлена экологическими, аутоиммунными и генетическими факторами [31]. Определенные типы HLA были идентифицированы при системном склерозе [32], включая HLA-DRB1, который был связан с ASIA-синдромом [22]. Изучены различные агенты, вызывающие системный склероз, такие как цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и парвовирус В19, а также неорганические патогены (кварцевая пыль) или органические растворители, толуол, ксилол, трихлорэтилен и поливинилхлорид [33].

ASIA-синдром при эндокринных проявлениях:

Первичная недостаточность надпочечников

Первичная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность или болезнь Аддисона представляет собой заболевание, при котором кора надпочечников не способна эффективно продуцировать глюкокортикоиды и минералокортикоиды [33]. Клинически заболевание проявляется утомляемостью, тошнотой, головокружением, склонностью к повышенному употреблению соли и гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек [34]. При этом у пациентов с болезнью Аддисона выявляются аутоантитела к ферменту 21-гидроксилаза, который участвует в синтезе гормонов надпочечников [35].

В литературе описаны случаи, указывающие на связь между надпочечниковой недостаточностью и воздействием адьювантов. Так, у 9-летнего пациента развилась надпочечниковая недостаточность после введения вакцины против вируса гепатита В [21]. Задокументирован случай 21-летнего пациента, у которого развился надпочечниковый криз через 1 неделю после введения вакцины против гриппа вместе с вакцинами против дифтерии, столбняка и коклюша [36]. Поскольку у пациента в анамнезе не было надпочечниковой недостаточности, но в крови определялись повышенные уровни аутоантител к 21-гидроксилазе, ему был верифицирован диагноз «аутоиммунная болезнь Аддисона».

Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией из-за иммуноопосредованного разрушения инсулин-секре-

тирующих β -клеток поджелудочной железы аутоанти-телами к клеткам островков Лангерганса, инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты и протеинтиро-зинфосфатазе [37, 38].

Ruhrman-Shahar N. с соавт. (2017) в своей работе сообщили о 14-летней девочке, у которой развилась тяжелая полидипсия, полиурия и слабость через 3 недели после введения вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша [28]. У пациентки были обнаружены аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и островковым клеткам и, в конечном итоге, диагностирован сахарный диабет 1 типа. Важно отметить, что этот случай был одним из четырех других пациентов, получивших ревакцинацию против дифтерии, столбняка и коклюша, у которых развились аутоиммунные заболевания. Кроме того, в 90-х годах описана высокая заболеваемость сахарным диабетом 1 типа у детей, получивших четыре дозы вакцины против гемофильной палочки типа b в возрасте 3, 4, 6 и 14 месяцев, по сравнению с детьми, которые были вакцинированы один раз в возрасте 14 месяцев [1].

ASIA-синдром при неврологических проявлениях:

Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости

Усталость по неизвестной причине, длящаяся более 6 месяцев, является основным признаком миалгического энцефаломиелита и сопровождается сопутствующими симптомами, такими как миалгия, артралгия, ухудшение памяти или концентрации внимания, головная боль, беспокойный сон, болезненность лимфатических узлов и недомогание после физической нагрузки [39]. Идиопатический синдром хронической усталости имеет черты, сходные с симптомами постинфекционной усталости, однако наличие патогенов не было обнаружено у всех пациентов, что привело к идее разнообразия патогенов и токсичных соединений [40]. Например, вакцины, учитывая их многокомпонентность, могут быть индуцирующими факторами синдрома хронической усталости [40]. В настоящее время считается, что алюминиевые адъюванты в вакцинах вызывают синдром хронической усталости [41].

Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре представляет собой острое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, вызывающее мышечную слабость и паралич, которые могут привести к дыхательной недостаточности и к летальному исходу [41]. Причинно-следственная связь между вакцинами и синдромом Гийена-Барре была установлена еще в 70-х годах во время вакцинации против гриппа типа A (H1N1) («свиного гриппа») среди военнослужащих в США. Согласно отчету, на 100 000 вакцинированных лиц был зарегистрирован 1 случай синдрома Гийена-Барре, что, в конечном итоге, привело к прекращению программы вакцинации [5].

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз — это аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и прогрессирующим параличом [42]. В 1994 г. во Франции была проведена массовая кампания вакцинации против вируса гепатита B по рекомендации Всемирной организации здравоохранения в начале 1990-х гг. После кампании сообщалось о случаях начала или рецидива рассеянного склероза, что привело к гипотезе о том, что вакцина против гепатита B была инициатором развития случаев рассеянного склероза у вакцинированных людей [43]. В последнее время обсуждаются данные о развитии рассеянного склероза у лиц с наличием факторов риска после вакцинации против COVID — 19, что требует дальнейшего изучения [44].

Другие проявления ASIA-синдрома

Помимо поражения соединительной ткани, эндокринных и неврологических нарушений, в научной литературе были описаны неходжкинские лимфомы, саркоидоз, ортостатическая тахикардия, миозит, легочный фиброз и болезнь Крона. Хроническая стимуляция иммунной системы, воздействие силиконовых грудных имплантатов, вакцинация против гепатита B, гриппа и АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина) были связаны с перечисленными состояниями [21, 45].

Продолжительная активация иммунной системы считается основным механизмом, способствующим воспалительной реакции. Хроническая стимуляция, вызванная адъювантом, связана с высоким риском развития лимфомы. После имплантации силикона хроническая стимуляция B-клеток может привести к псевдолимфоме, которая прогрессирует в четко выраженную неходжкинскую лимфому [45]. Кроме того, высокие показатели заболеваемости неходжкинской лимфомы также отмечаются при других аутоиммунных заболеваниях, особенно при синдроме Шегрена [46].

Таким образом, многие аутоиммунные реакции, связанные с ASIA-синдромом, развиваются после попадания в организм адъювантов. Хотя польза от вакцинаций значительно перевешивает риск развития побочных эффектов, не стоит недооценивать роль адъювантов в развитии аутоиммунных заболеваний.

Заключение

В статье изложены причины развития и широкий спектр проявлений ASIA-синдрома, описаны патологические состояния, развивающиеся практически во всех системах организма человека, и показана их взаимосвязь с аутоиммунными процессами. Задолго до того, как был введен термин синдром Шонфельда, в литературе встречались упоминания о его клинических проявлениях, однако подход к диагностике патологического состояния не был четко сформулирован, а развивающиеся симптомы описывались как неспецифичные.

Нет сомнений в том, что ASIA-синдром прояснил роль адъювантов в развитии аутоиммунных процессов. Это должно учитываться при создании безопасных вакцин, силиконовых имплантов и других медицинских изделий с минимальными побочными эффектами. Кроме того, медицинским работникам должны повышать уровень осведомленности пациентов о побочных эффектах применения некоторых косметологических процедур и использования силиконовых имплантов. Представляется целесообразным и своевременным включить в учебные и методические пособия для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей различных специальностей описания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ASIA — синдрома, как отдельной нозологической единицы.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Заяева А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Юнси С.И. Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Заусалина А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-8055>): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи

Кошукова Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Климчук А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Юнси Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2965-4975>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Zayaeva A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Younsi S.I. R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Zausalina A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-8055>): development of the concept, search for literary sources, editing the article

Koshukova G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Klimchuk A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Younsi G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2965-4975>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

- Guimarães L.E., Baker B., Perricone C. et. al. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015; 100: 190-209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
- Tregoning J.S., Russell R.F., Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(3): 550-564. doi: 10.1080/21645515.2017.1415684.
- Segal Y., Dahan S., Sharif K. et. al. The value of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvant (ASIA) — Shedding light on orphan diseases in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(5): 440-448. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.037.
- Watad A., Sharif K., Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol.* 2017; 28(2): 64-69. doi: 10.31138/mjr.28.2.64.
- Sisti A., Huayllani M.T., Restrepo D.J. et. al. Oil injection for cosmetic enhancement of the upper extremities: a case report and review of literature. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020082. doi: 10.23750/abm.v91i3.8533.
- Seida I., Seida R., Elsalti A. et. al. Vaccines and Autoimmunity- From Side Effects to ASIA Syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(2): 364. doi: 10.3390/medicina59020364.
- Jara L.J., García-Collinot G., Medina G., et. al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2017; 65(1): 8-16. doi: 10.1007/s12026-016-8811-0.
- Blomberg J., Gottfries C.G., Elfaitouri A. et. al. Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol.* 2018; 9: 229. doi: 10.3389/fimmu.2018.00229.
- Guo M., Liu X., Chen X., et. al. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(7): 103340. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103340.
- Golomb B.A., Nguyen E., Dinkeloo E. Radiation Exposure Predicts Reported Vaccine Adverse Effects in Veterans with Gulf War Illness. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7136. doi: 10.3390/ijerph17197136. PMID: 33003502;
- Nkiliza A., Joshi U., Evans J.E. et. al. Adaptive Immune Responses Associated with the Central Nervous System Pathology of Gulf War Illness. *Neurosci Insights.* 2021; 16: 26331055211018458. doi: 10.1177/26331055211018458.
- Muñoz-Ortiz J., Gómez-López M.T., Echeverry-Hernández P. et. al. Dermatological and Ophthalmological Inflammatory, Infectious, and Tumoral Tattoo-Related Reactions: A Systematic Review. *Perm J.* 2021; 25: 20.225. doi: 10.7812/TPP/20.225.
- Beutler B.D., Cohen P.R. Sarcoidosis in Melanoma Patients: Case Report and Literature Review. *Cancers (Basel).* 2015; 7(2): 1005-21. doi: 10.3390/cancers7020821.
- Scanzi F., Andreoli L., Martinelli M., et. al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 150-156. doi: 10.1007/s12026-017-8912-4.
- Borba V., Malkova A., Basantsova N. et. al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10): 1436. doi: 10.3390/biom10101436.
- Perricone C., Colafrancesco S., Mazar R.D. et. al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

- (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013; 47: 1-16. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004.
17. Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. Silicone Breast Illness as a Classical Example of Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvant (ASIA). *Isr Med Assoc J.* 2022; 24(6): 357-359.
 18. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et. al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(10): 103166. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103166.
 19. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56(2-3): 293-8. doi: 10.1007/s12026-013-8401-3.
 20. Oh J.H., Song S.Y., Lew D.H. et. al. Distant Migration of Multiple Siliconomas in Lower Extremities following Breast Implant Rupture: Case Report. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016; 4(10): e1011. doi: 10.1097/GOX.0000000000001011.
 21. Watad A., Bragazzi N.L., Amital H., et. al. Hyperstimulation of Adaptive Immunity as the Common Pathway for Silicone Breast Implants, Autoimmunity, and Lymphoma of the Breast. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(8): 517-519.
 22. Watad A., Quaresma M., Bragazzi N.L. et. al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2): 483-493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9.
 23. Trowsdale J., Knight J.C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14: 301-23. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455.
 24. Cohen Tervaert J.W., Martinez-Lavin M., Jara L.J. et. al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(5):103287. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103287.
 25. Pepmueller P.H. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016; 113(2): 136-40.
 26. Xiao Z.X., Miller J.S., Zheng S.G. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(2): 102743. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102743.
 27. Chen P.M., Tsokos G.C. Mitochondria in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2022; 24(4): 88-95. doi: 10.1007/s11926-022-01063-9.
 28. Wang B., Shao X., Wang D. et. al. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(7): 756-765. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.012.
 29. Ruhrman-Shahar N., Torres-Ruiz J., Rotman-Pikielny P. Autoimmune reaction after anti-tetanus vaccination—description of four cases and review of the literature. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 157-163. doi: 10.1007/s12026-016-8822-x.
 30. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017; 390(10103): 1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
 31. Rubio-Rivas M., Moreno R., Corbella X. et. al. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(3): 569-582. doi: 10.1007/s10067-016-3533-1.
 32. Silva I.S., Ferreira B.H., Almeida C.R. Molecular Mechanisms Behind the Role of Plasmacytoid Dendritic Cells in Systemic Sclerosis. *Biology (Basel).* 2023; 12(2): 285. doi: 10.3390/biology12020285.
 33. Barthel A., Benker G., Berens K., An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019; 127(2-03): 165-175. doi: 10.1055/a-0804-2715.
 34. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(12): 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
 35. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
 36. Kamath S., Khabra J.K., Desai P. et. al. Adrenal Crisis Secondary to Influenza and Tetanus Vaccination in an Adult Without Known Adrenal Insufficiency: A Case of Autoimmune Adrenalitis. *Cureus.* 2021; 13(7): e16312. doi: 10.7759/cureus.16312.
 37. Liu J., Zhang B., Zhu G. et. al. Discovering genetic linkage between periodontitis and type 1 diabetes: A bioinformatics study. *Front Genet.* 2023; 14: 1147819. doi: 10.3389/fgene.2023.1147819.
 38. Rai U., Senapati D., Arora M.K. Insights on the role of anti-inflammatory and immunosuppressive agents in the amelioration of diabetes. *Diabetol Int.* 2022; 14(2): 134-144. doi: 10.1007/s13340-022-00607-9.
 39. Tschopp R., König R.S., Rejmer P. et. al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A preliminary survey among patients in Switzerland. *Heliyon.* 2023; 9(5): e15595. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15595.
 40. Gherardi R.K., Crépeaux G., Authier F.J. Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(7): 691-705. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.006.
 41. Rigolet M., Aouizerate J., Couette M., et. al. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol.* 2014; 5: 230. doi: 10.3389/fneur.2014.00230.
 42. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol.* 2019; 26(1): 27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
 43. Stowe J., Andrews N., Miller E. Do Vaccines Trigger Neurological Diseases? Epidemiological Evaluation of Vaccination and Neurological Diseases Using Examples of Multiple Sclerosis, Guillain-Barré Syndrome and Narcolepsy. *CNS Drugs.* 2020; 34(1): 1-8. doi: 10.1007/s40263-019-00670-y.
 44. Alluqmani M. New Onset Multiple Sclerosis Post-COVID-19 Vaccination and Correlation With Possible Predictors in a Case-Control Study. *Cureus.* 2023; 15(3): e36323. doi: 10.7759/cureus.36323.
 45. Butnaru D., Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2): 79-89. doi: 10.1007/s12026-014-8622-0.
 46. Colafrancesco S., Perricone C., Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Sjögren's Syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3-4): 150-3.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421

УДК: 616.379-008.64

EDN: LLKGAF

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОРНК С ТРАНСПОЗОНАМИ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Relationship of MicroRNAs with Transposable Elements in Type 1 Diabetes Development

Резюме

В обзорной статье представлены данные об участии эпигенетических факторов в этиопатогенезе сахарного диабета 1 типа. Это отражается, в первую очередь, в изменениях экспрессии микроРНК, которые влияют на транскрипцию генов, вовлеченных в аутоиммунные реакции, разрушение бета-клеток островков Лангерганса и продукцию инсулина. Однако причина наблюдаемых эпигенетических изменений до сих пор не ясна. В эволюции источниками генов микроРНК являются транспозоны, занимающие до 45 % всей последовательности ДНК человека и являющиеся драйверами эпигенетической регуляции в онтогенезе. Они являются источниками последовательностей транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними. Особенности распределения транспозонов в геноме могут стать причиной изменения количества 5'VNTR (variable number of tandem repeats) — повторов промоторной области гена инсулина и инсерций HERV в область генов *HLA*, что отразится на характере их экспрессии. В связи с этим сделано предположение, что причиной развития сахарного диабета 1 типа может служить дисбаланс активации транскрипции транспозонов, что способствует изменению экспрессии специфических микроРНК и белок-кодирующих генов, а также способствует развитию аутоиммунного ответа. Провоцирующими факторами могут быть индивидуальные особенности распределения транспозонов в геноме, вирусные инфекции и стрессовые воздействия. Анализ научной литературы подтверждает предложенные механизмы развития болезни, поскольку доказаны глобальная роль ретрозлементов в гормональной регуляции, чувствительность транспозонов к экзогенным вирусным инфекциям и стрессовым воздействиям, экспрессия эндогенных ретровирусов HERV-W у большинства больных сахарным диабетом 1 типа с активацией аутоиммунного ответа. Анализ базы данных MDTE DB (miRNAs derived from transposable elements database) показал происхождение от транспозонов 12 ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа микроРНК (miR-192, miR-224, miR-31, miR-320c, miR-326, miR-340, miR-342, miR-44661, miR-548c, miR-652, miR-95), использование которых может стать основой таргетной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, инсулин, микроРНК, ретрозлементы, транспозоны, сахарный диабет 1 типа, эндогенные ретровирусы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.10.2023 г.

Принята к публикации 28.11.2023 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОРНК С ТРАНСПОЗОНАМИ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 413-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421. EDN: LLKGAF

Abstract

The review article describes the involvement of epigenetic factors in type 1 diabetes mellitus (T1DM) etiopathogenesis. The disease is characterized by changes in expression of microRNAs that affect the transcription of genes involved in autoimmune reactions, destruction of beta cells and insulin production. However, the cause of the observed epigenetic changes is still unclear. In evolution, the sources of microRNA genes are transposable elements, which occupy up to 45 % of the entire human DNA sequence and are drivers of epigenetic regulation in ontogenesis. They are sources of transcription factor sequences and binding sites for them. Features of the genome distribution of transposable elements can cause changes in the number of 5'VNTR (variable number of tandem repeats) — repeats of insulin promoter region and HERV insertions into HLA genes, which affects

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

their expression. Therefore, I assume that the cause of the development of type 1 diabetes mellitus may be an imbalance in transcription activation of transposons, which contributes to changes in the expression of specific microRNAs and protein-coding genes, and also contributes to autoimmune response development. Triggers for this may be individual features of genome distribution of transposons, viral infections and stress. An analysis of the scientific literature confirms my proposed mechanisms for T1DM development, since the global role of retroelements in hormonal regulation, the sensitivity of transposable elements to exogenous viral infections and stress, and HERV-W expression of the majority of patients with T1DM with activation of the autoimmune response have been proven. Analysis of the MDTE DB (miRNAs derived from transposable elements database) database showed the transposon origin of 12 T1DM-associated microRNAs (miR-192, miR-224, miR-31, miR-320c, miR-326, miR-340, miR-342, miR-44661, miR-548c, miR-652, miR-95), the use of which can become the basis for targeted therapy for T1DM.

Key words: autoimmune reactions, insulin, microRNA, retroelements, transposable elements, type 1 diabetes mellitus, endogenous retroviruses

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.10.2023

Accepted for publication on 28.11.2023

For citation: Mustafin R.N. Relationship of MicroRNAs with Transposable Elements in Type 1 Diabetes Development. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 413-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-413-421. EDN: LLKGAF

БКПЖ — бета-клетки поджелудочной железы, СД1 — сахарный диабет 1 типа, HERV — human endogenous retrovirus (эндогенный ретровирус человека), HLA — human leukocyte antigen (система тканевой совместимости человека), INS — ген инсулина, Treg — Т-супрессоры (CD8+ Т-лимфоциты), UTR — untranslated region (нетранслируемая область), VNTR — переменное количество tandemных повторов (variable number of tandem repeats)

Введение

По данным Международной диабетической федерации (IDF), диабет встречается у 8,8 % всего взрослого населения мира. Из них у 10 — 15 % диагностируется сахарный диабет 1 типа (СД1) [1], который характеризуется неконтролируемым иммунным ответом на бета-клетки поджелудочной железы (БКПЖ) с их разрушением [2]. Аутоантитела начинают синтезироваться за несколько лет до клинических проявлений СД1 с воспалительными процессами в тканях поджелудочной железы, инфильтрацией Т-лимфоцитами и другими иммунными клетками БКПЖ [3]. Одним из путей разработки новых способов лечения СД1 может стать изучение генетических факторов развития болезни, поскольку наследуемость СД1 оценивается в 88 %, а конкордантность монозиготных близнецов — 70 % [4]. У 2 % больных СД1 диагностируется моногенная форма заболевания, вызванная герминальными мутациями в генах из группы MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) [5], среди которых наиболее часто обнаруживаются мутации в генах *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B* [6].

Генетические исследования, такие как полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), позволили идентифицировать ассоциацию СД1 с полиморфными вариантами множества различных генов: *GSDMB* (кодирует гасдермин В), *C1QTNF6* (белок, ассоциированный с C1q и фактором некроза опухоли), *ZPBP2* (связывающийся с zona pellucida белок 2), *CTSH* (катепсин Н), *SIRPG* (сигнал-регулирующий белок гамма). Кроме того, определена ассоциация СД1 с аллельными вариантами генов *AFF3* (кодирует белок, член семейства AF4/FMR2), *RPS26* (рибосомальный белок S26), *DEXI* (дексаметазон 1), *CFDP1* (белок краниофациального развития 1), *ORMDL3* (ORM1-подобный белок 3), *SMARCE1* (SWI/SNF связанный, матрикс-ассоциированный актин-зависимый регулятор хроматина), *UBASH3A* (убиквитин-ассоциированный SH3 домен-содержащий белок А) [7].

СД1 оказался ассоциированным также с аллельными вариантами генов *PTPN22* (белковый продукт — нерецепторная тирозиновая фосфатаза 22 типа), *CTLA-4* (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами), *IL2RA* (альфа субъединица рецептора интерлейкина 2), *PTPN2* (тирозиновая нерецепторная фосфатаза 2 типа), *IFIH1* (индуцируемая интерфероном хеликаза), *BACH2* (основной лейциновый zip-per транскрипционный фактор), *UBASH3A* (убиквитин-ассоциированный белок А, содержащий SH3-домен), *GLIS3* (Gli-подобный белок 3) [8]. Однако объяснить влияние такого количества генов и, тем более, использовать полученные данные для разработки диагностических панелей и новых способов лечения, в настоящее время не представляется возможным. Куда более перспективно исследование роли эпигенетических факторов в этиопатогенезе СД1, поскольку наблюдаемые под их воздействием изменения характеризуются обратимостью, в связи с чем возможно таргетное воздействие на них с целью коррекции и лечения СД1. К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью некодирующих РНК [9].

К наиболее известным некодирующим РНК относятся микроРНК. Они представляют собой короткие молекулы РНК длиной 18 — 25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Большинство генов микроРНК локализованы в интронах генов, но могут располагаться также в межгенных областях, нетранслируемых областях (UTR) и в экзонах генов. Они преимущественно подавляют трансляцию мРНК их генов-мишеней за счет комплементарного связывания с 3'UTR. Исключениями являются miR-10a, которая связывается с 5'UTR рибосомальной мРНК и усиливает ее трансляцию; а также miR-21, позитивно регулирующая экспрессию митохондриального цитохрома b (mt-Cytb) [2]. МикроРНК

могут воздействовать на развитие СД1 несколькими путями: вызывая разрушение и изменение функции БКПЖ, подавляя экспрессию гена инсулина и стимулируя аутоиммунный ответ на бета-клетки (рис. 1). Данные эффекты реализуются посредством ингибирования или стимулирования молекулами микроРНК специфических мишеней — мРНК генов, вовлеченных в различные сигнальные пути и механизмы. Так, у детей с СД1 в крови определен повышенный уровень miR-21, вызывающей апоптоз БКПЖ за счет стимуляции выработки каспазы-3 [10]. Сходным эффектом действия на БКПЖ обладает miR-375, мишенями которой являются гены *Aifm1*, *Gephyrin*, *Ywhaz*, *Mtpn*, участвующие в экзцитозе инсулина. Кроме того, отмечена способность miR-375 подавлять экспрессию гена инсулина [11]. miR-29, уровни которой повышены в сыворотке больных СД1 [12], стимулирует апоптоз путем подавления экспрессии антиапоптозных белков [13].

В сыворотке крови пациентов с СД1 определены повышенные уровни miR-26 [12], мишенью которой является мРНК гена гистоновой метилтрансферазы *Ezh2*, подавляющей пролиферацию Т-супрессоров (Treg) [14]. Соответственно, ингибирование *Ezh2* приводит к усиленному синтезу Treg, вовлеченных в аутоиммунный ответ. Ассоциированная с СД1 miR-25 (повышенная экспрессия в сыворотке крови) подавляет экспрессию гена инсулина (*INS*) [12]. В плазме больных СД1 определена значительно более высокая экспрессия miR-181, которая негативно регулирует экспрессию гена *SMAD7*, нарушая функцию БКПЖ [15]. В 2017 году Assmann et al. провели систематический обзор и биоинформационный анализ накопленных научных данных о роли микроРНК в развитии СД1. В результате была определена достоверная дисрегуляция 11 специфических микроРНК у пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой: miR-21-5p, miR-24-3p, miR-100-5p, miR-146a-5p, miR-148a-3p, miR-150-5p, miR-181a-5p, miR-210-5p, miR-342-3p, miR-375, miR-1275. Из них miR-21-5p, miR-181a, miR-375 оказались вовлеченными в апоптоз БКПЖ за счет

ингибирования мРНК генов *PI3K* и *AKT* с подавлением путей mTOR; miR-146a-5p — за счет ингибирования транскрипционного фактора NFκB. Мишенями miR-24-3p и miR-210-5p оказались цитокины IL6R, LIFR, IL2RB, IFNLR1. МикроРНК miR-148a-5p, miR-100-5p, miR-150-5p нацелены на мРНК генов *NFκB*, *MAPK*, *PI3K-Akt* путей убиквитин-опосредованного протеолиза [16].

Проведенный в 2021 году мета-анализ данных об ассоциации циркулирующих микроРНК в сыворотке и плазме крови больных СД1 показал наиболее достоверное повышение экспрессии 2 микроРНК (miR-181, miR-210) и снижение — 1 микроРНК (miR-375) у пациентов по сравнению со здоровым контролем [17]. В мононуклеарах крови больных СД1 значительно повышена экспрессия miR-326, которая способствует развитию аутоиммунного ответа за счет воздействия на мРНК генов, белки которых являются модуляторами иммунной системы. К ним относятся гомолог 1 онкогена вируса эритробластоэза E26 и рецептор витамина D [18]. Низкие уровни miR-146 в периферических мононуклеарах ассоциированы с аутоиммунным ответом при СД1, что говорит о протективном действии данной микроРНК [19]. В аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитах больных СД1 выявлена повышенная экспрессия miR-510 [20], а также miR-23b, miR-590 и miR-98, мишенью которых являются гены регуляции апоптоза *Fas*, *Faslg*, *Trail*, *Trail-R2*, что отражается на усиленной пролиферации диабетогенных Т-клеток [21]. У пациентов с преддиабетом 1 типа в CD4+ Т-лимфоцитах определена повышенная экспрессия miR-31, способствующая развитию аутоиммунного ответа за счет ингибирования выработки вовлеченного в иммунные реакции транскрипционного фактора Foxp3 [14].

Исходя из вышеизложенного, на развитие СД1 могут оказывать влияние изменения экспрессии специфических микроРНК как в ткани самой поджелудочной железы (способствуя апоптозу БКПЖ, нарушению синтеза инсулина и активации аутоиммунного ответа), что отражается на уровнях циркулирующих микроРНК,

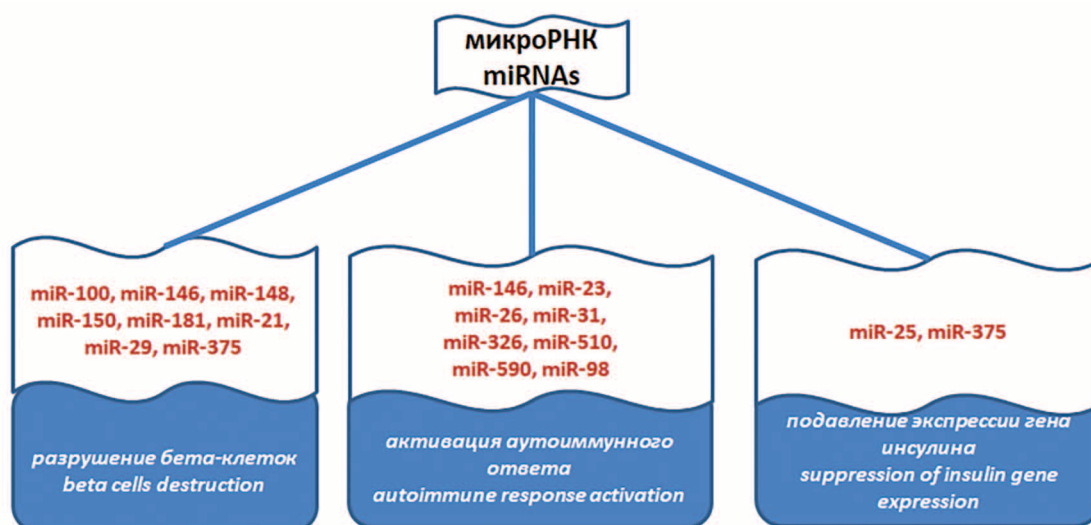


Рисунок 1. Схема механизмов влияния микроРНК на развитие сахарного диабета 1 типа

Figure 1. Scheme of the mechanisms of microRNAs influence on T1DM development

так и в клетках крови, стимулируя их аутоиммунный ответ. Поэтому перспективно использовать микроРНК в качестве объектов для эпигенетической терапии болезни с воздействием как на Т-клетки, подавляя дифференцировку их патогенных фенотипов, так и на БКПЖ, способствуя восстановлению их функции. В частности, низкие уровни miR-146 в мононуклеарах ассоциированы с тяжелым течением СД1. Введение миметиков miR-146 модельным животным облегчает течение диабета, подавляя аутоиммунные процессы [22]. Возможно подобное использование миметиков и других микроРНК, таких как miR-191 и miR-342, экспрессия которых снижена в Т-супрессорах у больных СД1 [20]. Необходим также поиск первопричин, вызывающих дисбаланс в экспрессии микроРНК и других факторов, вызывающих выработку аутоантител против БКПЖ.

Взаимосвязь микроРНК с транспозонами в развитии сахарного диабета 1 типа

Важными источниками возникновения генов микроРНК в эволюции неожиданно оказались транспозоны [23], разбросанные по всему геному человека и способные к перемещениям внутри генома, в том числе и в интронах генов. Вместе с произошедшими от них повторами, транспозоны занимают более 2/3 всех последовательностей ДНК человека [24]. Была создана база данных MDTE DB о происхождении микроРНК человека от транспозонов [23]. Транспозоны классифицируют на ретроэлементы (образуют копии из

собственных транскриптов кДНК, которые встраивают в новый локус генома) и ДНК-транспозоны (перемещаются в геноме с помощью механизма «вырезание и вставка»). Ретроэлементы, в свою очередь, могут содержать длинные концевые повторы LTR (к ним относятся эндогенные ретровирусы (HERV)) и не содержать их (non-LTR ретроэлементы). Автономными non-LTR ретроэлементами (кодируют собственные обратную транскриптазу и эндонуклеазу, необходимые для их транспозиций) являются LINE1, LINE2, PLE, DIRS. Неавтономные ретроэлементы, использующие ферменты других транспозонов, включают SINE (в том числе Alu) и SVA (SINE-VNTR-Alu) [25]. Сравнительный анализ представленных в MDTE DB микроРНК с данными научной литературы позволил выявить 12 произошедших от транспозонов микроРНК, экспрессия которых специфически изменяется у больных СД1. Так, из 44 микроРНК в опубликованной работе Takahashi et al., 3 микроРНК: miR-335, miR-340, miR-548c [26] произошли от транспозонов [23]. Из 41 микроРНК, описанных в исследовании Ferraz et al., произошедшими от транспозонов оказались 2 микроРНК: miR-342 и miR-652 [27]. Из 22 микроРНК, определенных Morales-Sanchez et al., возникшими от ретроэлементов оказались miR-31 и miR-4661 [28].

Для некоторых произошедших от транспозонов микроРНК, изменения экспрессии которых наблюдаются при СД1 (табл. 1), определен механизм влияния на развитие болезни. Например, мишенью miR-326 являются мРНК генов модуляторов иммунной системы: VDR (рецептора витамина Д) и ETS-1 (онкогенного гомолога

Таблица 1. Изменение экспрессии произошедших от транспозонов микроРНК у пациентов с СД1
Table 1. Expression changes of transposable elements-derived miRNAs in patients with T1DM

МикроРНК/ MiRNA	Характер изменения экспрессии при СД1 (ткань)/ Expression change in T1DM (tissue)	Транспозон — источник возникновения/ Transposable element — source of origin	Автор исследования/ Reference
miR-192	повышение (кровь)/ increase (blood)	LINE2	[35]
miR-224	повышение (моча)/ increase (urine)	ДНК-транспозон MER135 DNA-transposon MER135	[34]
miR-31	понижение (кровь)/ decrease (blood)	LINE2	[28, 30]
miR-320c	повышение (кровь)/ increase (blood)	LINE1	[33]
miR-326	повышение (ткань БКПЖ)/ increase (pancreatic islet tissue)	ДНК-транспозон hAT-Tip100 DNA-transposon hAT-Tip100	[18]
miR-335	повышение (кровь)/ increase (blood)	SINE-MIR	[26]
miR-340	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозон TcMar-Mariner DNA-transposon TcMar-Mariner	[26]
miR-342	повышение (кровь)/ increase (blood)	SINE/tRNA-RTE	[27]
miR-4661	понижение (кровь)/ decrease (blood)	LTR-Gypsy	[28]
miR-548c	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозонTcMar-Mariner DNA-transposon TcMar-Mariner	[26]
miR-652	повышение (кровь)/ increase (blood)	ДНК-транспозон hAT-Tip100 DNA-transposon hAT-Tip100	[27]
miR-95	повышение (моча)/ increase (urine)	LINE2	[32]

вируса эритроblastоза E26) [29]. Мишенью miR-31 является мРНК гена транскрипционного фактора FOXP3, который регулирует развитие и функционирование регуляторных Т-лимфоцитов [30]. Произшедшая от LINE2 микроРНК miR-95 [23] также взаимодействует с FOXP3 [31]. Повышенные уровни miR-95 определяются у пациентов с СД1 и значительно увеличиваются при повышенном риске прогрессирования тяжелой диабетической нефропатии [32]. Мишенью для miR-320с являются мРНК генов *STAT4*, *CCR7*, *RASGRP1*, *SH2B3*, продукты экспрессии которых вовлечены в регуляцию эндоцитоза, клеточного цикла и сигнальные пути трансформирующего фактора роста TGF-beta. Соответственно, повышенные уровни miR-320с при СД1 связаны с повреждением БКПЖ [33]. В моче больных СД1 определены повышенные уровни miR-224, мишенью которой является мРНК гена *SMAD4*, вовлеченного в пути TGF-beta и регуляцию клеточной пролиферации [34]. Ассоциированная с СД1 miR-192 активирует пути TLR7/8, способствуя пролиферации Т-лимфоцитов [35].

Представленные в таблице 1 данные позволяют предположить роль транспозонов в развитии СД1, отражением чего может служить изменение экспрессии произошедших от них микроРНК и других микроРНК, связанных с ними в единые генные сети. Более того,

вероятно, что транспозоны являются первичными драйверами эпигенетических процессов при СД1, вызывающими глобальные изменения в регуляторных сетях генома, отражением чего является изменение экспрессии комплементарных им микроРНК. Это обусловлено высокой чувствительностью транспозонов к стрессовым воздействиям [36, 37] и вирусным инфекциям [38, 39], которые инициируют патологическую активацию транспозонов, ведущую к развитию СД1. Немаловажную роль может играть участие транспозонов в функционировании эндокринной системы (рис 2). Так, одомашнивание ретроэлемента MIR-b в составе гена инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-1*) способствовало образованию функционального домена его белкового продукта [40], ретроэлемент ASR (Alu/snaR-related) стал использоваться для формирования бета-субъединицы хорионического гонадотропина [41]. Ядерные рецепторы прогестерона [42], витамина D [43] и эстрогенов [44] в эволюции возникали путем экзаптации ретроэлементов. Следует отметить, что LINE1 служили основой для формирования 80 % сайтов связывания с транскрипционными факторами всех белок-кодирующих генов человека [45]. Кроме того, транспозоны являются ключевыми источниками возникновения самих транскрипционных факторов в эволюции [46]. Промотор гена пролактина *Prl* произошел

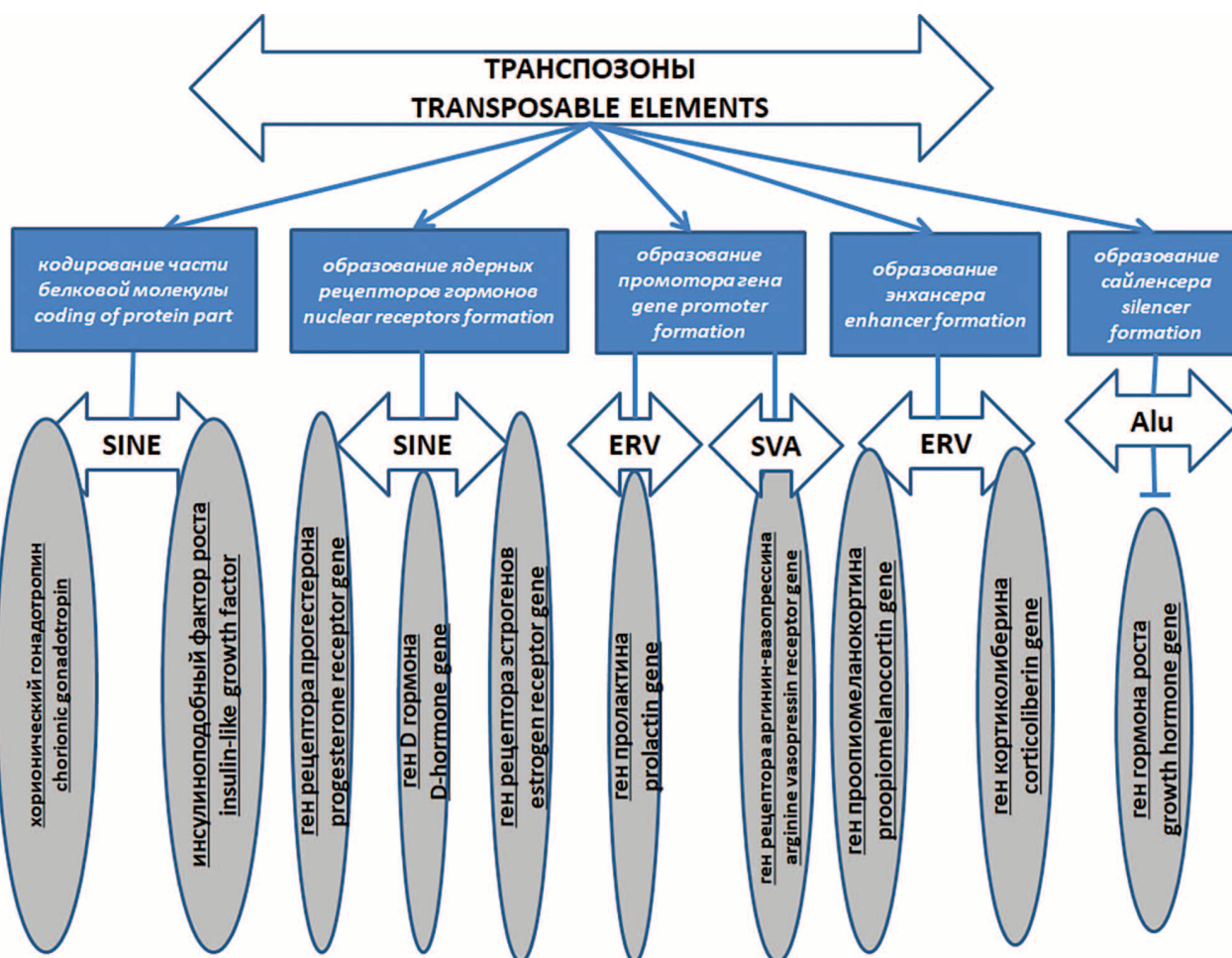


Рисунок 2. Роль транспозонов в гормональной регуляции

Figure 2. Role of transposable elements in hormonal regulation

от ERV *MER39* [47], гена аргинин-вазопрессина 1a (*AVPR1A*) — от SVA [48]. От ERV произошли энхансеры генов проопиомеланокортина (*POMC*) [49] и кортиколиберина (*CRH*) [50]. У человека в области гена гормона роста *GH* находятся 44 *Alu*, часть которых служат для него в качестве сайленсеров [51]. Следует более подробно остановиться на описании участия транспозонов в этиопатогенезе СД1.

Роль транспозонов в развитии сахарного диабета 1 типа

Транспозоны участвуют в этиопатогенезе СД1 различными путями: выступая в качестве аутоантигенов для стимуляции аутоиммунного ответа против БКПЖ, ингибируя экспрессию гена инсулина, оказывая токсическое воздействие на бета-клетки. Кроме того, на предрасположенность к СД1 влияют особенности распределения SVA в промоторных областях генов HLA и инсулина. Результаты клинических исследований больных СД1 свидетельствуют о роли ретроэлементов в поддержании аутоиммунных процессов в данной патологии. Поскольку активация транспозонов может возникать под влиянием экзогенных вирусов [38, 39], инициирующими факторами СД1 могут служить ассоциированные с СД1 инфекции, вызванные энтеровирусами [52, 53] и вирусом Эпштейн-Барр [54]. Было показано, что экзогенные вирусы стимулируют экспрессию HERV-K18 и выработку интерферона. В свою очередь, HERV-K18 является источником суперантигена, стимулирующего аутоиммунные Т-клетки [38].

У 70 % пациентов с СД1 в крови определен оболочечный белок HERV-W, который является не только аутоантигеном, но также подавляет экспрессию инсулина [55] и оказывает токсическое воздействие на БКПЖ [39]. Белок Env ретроэлемента HERV-W был выявлен в образцах БКПЖ у 75 % больных СД1 [56]. Об инициировании активно экспрессируемыми ретроэлементами HERV аутоиммунных реакций свидетельствуют высокие титры антител к оболочечному белку HERV-W-Env у детей с СД1 [57]. При исследовании транскрипции генов *pol* эндогенных ретровирусов HERV-H, HERV-K, HERV-W у детей со вновь возникшим СД1, определен значительно более высокий уровень экспрессии генов *HERV-H-pol* и *HERV-W-pol* по сравнению со здоровым контролем [3]. В экспериментах на мышах с СД1 также подтверждена индукция аутоиммунных реакций ретроэлементами: в микровезикулах БКПЖ определены белки Env и GagERV. При этом прогрессирование СД1 сопровождалось возрастанием титров аутоантител к Env и стимулированием Т-клеток под влиянием антигена Gag [58]. Дальнейшие эксперименты показали, что Gag антиген присутствует также в стромальных клетках островков Лангерганса. Для устойчивых к СД1 мышей характерна транскрипция Gag в БКПЖ без образования белкового продукта, в то время как у мышей с СД1 мРНК гена *GAG* транслируется на рибосомах с образованием белка, специфичного для активации аутореактивных Т-лимфоцитов [59].

В развитии СД1 имеют значение не только внутригенные мутации *INS* [6], но также изменения переменного количества tandemных повторов (VNTR — variable number of tandem repeats) в его промоторной области [8]. VNTR являются необходимым компонентом ретроэлементов SVA, которые, подобно другим транспозонам, способны изменять количество tandemных повторов [9]. SVA содержат много GC-повторов, поэтому могут формировать альтернативные ДНК-структуры, такие как G-квадруплексы (G4), которые влияют на транскрипцию. Более 40 % генов человека содержат в промоторной области G4-последовательности [48]. Формирование tandemных повторов с помощью ретроэлементов является универсальным свойством всех живых организмов, что связано с незаконной рекомбинацией и дальнейшей амплификацией путем генной конверсии [60].

VNTR расположены на расстоянии 596 п.н. вверх по течению от сайта инициации трансляции *INS*. Их подразделяют на длинные массивы класса III (141–209 повторов) и короткие массивы класса I (26–63 повтора). Последние ассоциированы с СД1 [8]. Это свидетельствует о возможном влиянии активности ретроэлементов на развитие болезни, поскольку неавтономные SVA, формирующие VNTR в промоторной области, имеют последовательности, идентичные автономным ретроэлементам LINE, с помощью ферментов которых они перемещаются в геноме. Аллель А однонуклеотидного полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) — 23HphI (rs689) находится в неравновесном сцеплении с VNTR класса I, тогда как аллель Т — с VNTR класса III. Кроме того, аллель С — 2221MspI находится в неравновесном сцеплении с классом I и подклассом IIIB, а аллель Т — с подклассом IIIA. VNTR класса III способствуют усиленной экспрессии инсулина в тимусе с последующим негативным отбором аутореактивных к инсулину Т-лимфоцитов (в результате развивается иммунная толерантность к инсулину и низкий риск аутоиммунного ответа против бета-клеток поджелудочной железы) [61]. Кроме того, исследование образцов крови больных СД1 показало влияние длины VNTR в промоторной области гена *INS* на формирование проинсулин-специфичных Т-клеток, участвующих в аутоиммунном ответе [62].

Как указывалось выше, обнаруженные в различных исследованиях ассоциации аллельных вариантов множества генов с СД1 невозможно интерпретировать с точки зрения этиопатогенеза болезни. Наиболее объяснима ассоциация СД1 с аллельными вариантами генов главного комплекса гистосовместимости HLA, поскольку болезнь характеризуется аутоиммунным поражением БКПЖ [3]. Около 50 % семейных случаев СД1 ассоциированы с областью HLA на хромосоме 6p21 [8]. Это согласуется с ролью активации ретроэлементов в качестве объектов для выработки аутоантител [3], поскольку HERV служат регуляторными элементами генов I класса главного комплекса гистосовместимости HLA-G [50]. Ретроэлементы могут воздействовать на иммунные реакции, способствующие развитию СД1 путем непосредственных инсерций в гены главного комплекса гистосовместимости.

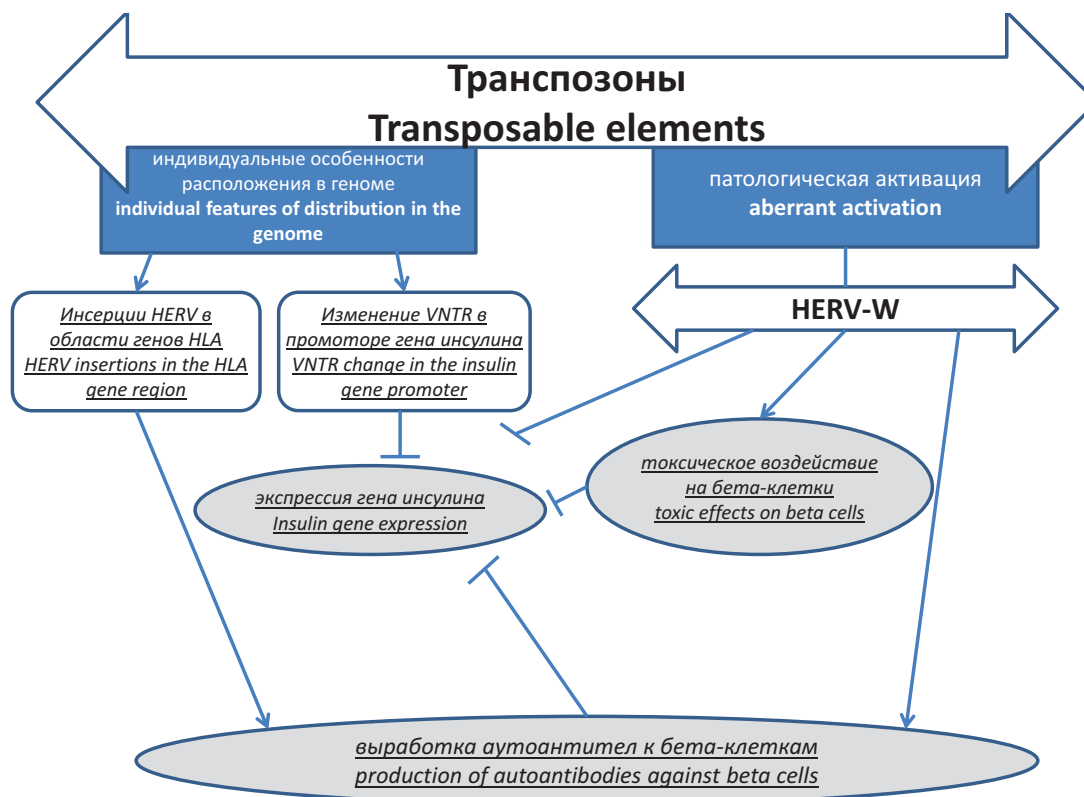


Рисунок 3. Схема путей воздействия транспозонов на развитие сахарного диабета 1 типа
Figure 3. Scheme of transposable elements effect on the type 1 diabetes mellitus development

Изменения в области расположения гена компонента C4 влияют на развитие СД1, опосредованное HLA-DQ. В то же время исследование 220 семей с СД1 показало, что 77,7 % генов *HLA-DQ8* и 52,9 % генов *HLA-DQ2* содержат инсерции *HERV-K* (C4) [63], которые влияют на регуляцию этих генов. Действительно, так как гены *HLA-DQ* являются факторами развития СД1, было изучено влияние различных LTR в данном регионе на патогенез болезни. Проведен анализ сегрегации LTR, расположенного на 1300 п.н. вверх по течению от *HLA-DQB1* (LTR13), с различными гаплотипами *HLA-DQ* у 284 больных СД1. В результате было выявлено, что аллели *DQ8/LTR13+* ассоциированы с риском развития СД1 по сравнению с носителями аллеля *DQ8/LTR13-* [64]. В другом исследовании 246 пациентов с СД1 была определена ассоциация *DQ-LTR3* с развитием болезни. *DQ-LTR3* на 90 % гомологичен *HERV-K*, что говорит о влиянии эндогенных ретровирусов на распределение данной последовательности [65]. Таким образом, патологическая активация транспозонов, обусловленная их индивидуальными особенностями расположения в геноме (что отражается на VNTR в промоторных областях генов *INS* и группы HLA) и воздействием стрессовых факторов [36, 37] и экзогенных вирусов [38, 39] играет роль в развитии СД1 (рис. 3).

Заключение

Анализ научной литературы показал значительную роль наследственности в развитии СД1. Однако проведенные исследования показали ассоциацию

с заболеванием полиморфных вариантов множества генов, влияние которых не представляется возможным объяснить. Наибольший интерес представляет анализ данных о влиянии на развитие болезни эпигенетических факторов в связи с возможностью их коррекции. Было показано изменение экспрессии специфических микроРНК, обнаруживаемое в образцах сыворотки и плазмы крови (циркулирующие микроРНК), мононуклеаров, Т-лимфоцитов и БКПЖ. Данные микроРНК оказывают влияние на развитие СД1 путем индуцирования аутоиммунных реакций, разрушения БКПЖ, подавления выработки инсулина. В экспериментах показана эффективность использования миметиков микроРНК для подавления прогрессирования СД1, что может стать основой для клинических исследований. Первопричиной изменений экспрессии специфических микроРНК, вовлеченных в патогенез СД1 вероятно служит патологическая активация транспозонов. Было доказано, что под влиянием стрессовых факторов и экзогенных вирусных инфекций индивидуальная предрасположенность (обусловленная особенностями состава и распределения транспозонов в геноме) способствует усилению экспрессии ретроэлементов. Последние служат аутоантигенами (главным образом *HERV-W*) для выработки аутоантител против БКПЖ. Эндогенные ретровирусы оказывают также непосредственное токсическое воздействие на БКПЖ. Транспозоны характеризуются взаиморегуляцией при их активации. Ретроэлементы SVA являются источниками VNTR в промоторных областях гена инсулина, а инсерции *HERV* влияют на экспрессию *HERV*.

В ходе эволюции источниками возникновения генов многих микроРНК оказались транспозоны. Анализ научной литературы позволил выявить 12 произошедших от них микроРНК, вовлеченных в развитие СД1. Можно предположить, что использование данных микроРНК в качестве инструментов для таргетного воздействия позволит нормализовать экспрессию патологически активированных при СД1 транспозонов в комплексной терапии пациентов.

Список литературы / References:

- Standl E., Khunti K., Hansen T.B. et al. The global epidemics of diabetes in the 21st century: current situation and perspectives. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26(Sup.2): 7–14. doi: 10.1177/2047487319881021.
- Zheng Y., Wang Z., Zhou Z. miRNAs: novel regulators of autoimmunity-mediated pancreatic β -cell destruction in type 1 diabetes. *Cellular and Molecular Immunology*. 2017; 14(6): 488–496. doi: 10.1038/cmi.2017.7.
- Tovo P.A., Rabbone I., Tinti D. et al. Enhanced expression of human endogenous retroviruses in new-onset type 1 diabetes: Potential pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity*. 2020; 53: 283–288. doi: 10.1080/08916934.2020.1777281.
- Zayed H. Genetic Epidemiology of Type 1 Diabetes in the 22 Arab Countries. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16: 37. doi: 10.1007/s11892-016-0736-4.
- Johnson S.R., Ellis J.J., Leo P.J. et al. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr. Diabetes*. 2019; 20: 57–64. doi: 10.1111/pedi.12766.
- Johnson S.R., McGown I., Oppermann U. et al. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 905–909. doi: 10.1111/pedi.12679.
- Polychronakos C., Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nature Reviews Genetics*. 2011; 12: 781–792. doi: 10.1038/nrg3069.
- Redondo M.J., Steck A.K., Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 346–353. doi: 10.1111/pedi.12597.
- Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в структурной эволюции геномов эукариот. *Гены и клетки*. 2021; 16(2): 23–30. doi: 10.23868/202107001
- Mustafin R.N. The role of transposons in the structural evolution of eukaryotic genomes. *Genes and Cells*. 2021; 16(2):23–30. doi: 10.23868/202107001
- Lakhter A.J., Pratt R.E., Moore R.E. et al. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61:1124–1134. doi: 10.1007/s00125-018-4559-5.
- Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004; 432:226–230.
- Nielsen L.B., Wang C., Sorensen K. et al. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012:896362. doi: 10.1155/2012/896362.
- Roggli E., Gattesco S., Caille D. et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes*. 2012; 61: 1742–1751.
- Zhang Y., Feng Z.P., Naselli G. et al. MicroRNAs in CD4(+) T cell subsets are markers of disease risk and T cell dysfunction in individuals at risk for type 1 diabetes. *J. Autoimmun.* 2016; 68: 52–61.
- Nabih E.S., Andrawes N.G. The Association Between Circulating Levels of miRNA-181a and Pancreatic Beta Cells Dysfunction via SMAD7 in Type 1 Diabetic Children and Adolescents. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30: 727–731. doi: 10.1002/jcla.21928.
- Assmann T.S., Recamonde-Mendoza M., de Souza B.M., Crispim D. MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatics analysis. *Endocr. Connect.* 2017; 6(8): 773–790. doi: 10.1530/EC-17-0248.
- Margaritis K., Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C. et al. Circulating serum and plasma levels of micro-RNA in type-1 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(7): e13510. doi: 10.1111/eci.13510.
- Sebastiani G., Grieco F.A., Spagnuolo I. et al. Increased expression of microRNA miR-326 in type 1 diabetic patients with ongoing islet autoimmunity. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27:862–866.
- Yang M., Ye L., Wang B. et al. Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients 1miR-146. *J. Diabetes*. 2015; 7:158–165.
- Hezova R., Slaby O., Faltejskova P. et al. microRNA-342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol.* 2010; 260(2):70–74. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.10.012.
- de Jong V.M., van der Slik A.R., Laban S. et al. Survival of autoreactive T lymphocytes by microRNA-mediated regulation of apoptosis through TRAIL and Fas in type 1 diabetes. *Genes Immun.* 2016; 17:342–348.
- Ghaffari M., Razi S., Zalpoor H. et al. Association of MicroRNA-146a with Type 1 and 2 Diabetes and their Related Complications. *J. Diabetes Res.* 2023; 2023: 2587104. doi: 10.1155/2023/2587104.
- Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016; 13: 1155–1160.
- de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLOS Genetics*. 2011; 7(12): e1002384.
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023; 45(4): 3122–3145. doi: 10.3390/cimb45040204.
- Takahashi P., Xavier D., Evangelista A.F. et al. MicroRNA expression profiling and functional annotation analysis of their targets in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gene*. 2014; 539: 213–223. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.075.
- Ferraz R.S., Santos L.C.B., da-Silva-Cruz et al. Global miRNA expression reveals novel nuclear and mitochondrial interactions in Type 1 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 1033809.
- Morales-Sanchez P., Lambert C., Ares-Blanco J. et al. Circulating miRNA expression in long-standing type 1 diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2023; 13: 8611. doi: 10.1038/s41598-023-35836-8.
- Sun X.G., Tao J.H., Xiang N. et al. Negative Correlation Between miR-326 and Ets-1 in Regulatory T Cells from new-Onset SLE Patients. *Inflammation*. 2016; 39: 822–829. doi: 10.1007/s10753-016-0312-8.
- Rouas R., Fayyad-Kazan H., El Zien N. et al. Human natural Treg microRNA signature: Role of microRNA-31 and microRNA-21 in FOXP3 expression. *Eur. J. Immunol.* 2009; 39:1608–1618. doi: 10.1002/eji.200838509.
- Fayyad-Kazan H., Rouas R., Fayyad-Kazan M. et al. MicroRNA profile of circulating CD4-positive regulatory T cells in human adults and impact of differentially expressed microRNAs on expression of two genes essential to their function. *J. Biol. Chem.* 2012; 287:9910–9922. doi: 10.1074/jbc.M111.337154.
- Han Q., Zhang Y., Jiao T. et al. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy. *Nutr. Diabetes*. 2021; 11(1):24. doi: 10.1038/s41387-021-00166-z.

33. Liu L., Yan J., Xu H. et al. Two novel MicroRNA biomarkers related to beta-cell damage and their potential values for early diagnosis of type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(4):1320-1329.
34. Bacon S., Engelbrecht B., Schmid J. et al. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise. *Genes.* 2015; 6:399-416.
35. Tesovnik T., Kovač J., Pohar K. et al. Extracellular vesicles derived human-miRNAs modulate the immune system in type 1 diabetes. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020; 8:202. doi: 10.3389/fcell.2020.00202.
36. Hunter R.G., Gagnidze K., McEwen B.S. et al. Stress and the dynamic genome: steroids, epigenetics, and the transposome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 112:6828-6833. doi: 10.1073/pnas.1411260111.
37. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019; 23(4): 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(4): 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506
38. Stauffer Y., Marguerat S., Meylan F. et al. Interferon-alpha-induced endogenous superantigen. A model linking environment and autoimmunity. *Immunity.* 2001; 15: 591-601. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00212-6.
39. Levet S., Charvet B., Bertin A. et al. Human Endogenous Retroviruses and Type 1 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19(12): 141. doi: 10.1007/s11892-019-1256-9.
40. Annibali G., Bielli P., De Santi M. et al. MIR retroposon exonization promotes evolutionary variability and generates species-specific expression of IGF-1 splice variants. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016; 1859: 757-768.
41. Parrott A.M., Mathews M.B. *snaR* genes: recent descendants of Alu involved in the evolution of chorionic gonadotropins. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2009; 74:363-373. doi: 10.1101/sqb.2009.74.038.
42. Jacobsen B.M., Jambal P., Schittone S.A., Horwitz K.B. ALU repeats in promoters are position-dependent co-response elements (coRE) that enhance or repress transcription by dimeric and monomeric progesterone receptors. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23:989-1000.
43. Gombart A.F., Saito T., Koeffler H.P. Exaptation of an ancient Alu short interspersed element provides a highly conserved vitamin D-mediated innate immune response in humans and primates. *BMC Genomics.* 2009; 10:321. doi: 10.1186/1471-2164-10-321.
44. Cotnoir-White D., Laperriere D., Mader S. Evolution of the repertoire of nuclear receptor binding sites in genomes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 334:76-82.
45. Klein S.J., O'Neill R.J. Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Res.* 2018; 26:5-23. doi: 10.1007/s10577-017-9569-5.
46. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь транспозонов с транскрипционными факторами в эволюции эукариот. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2019; 55: 14-22.
Mustafin R.N. The Relationship between Transposons and Transcription Factors in the Evolution of Eukaryotes. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2019; 55(1): 14-22.
47. Emera D., Casola C., Lynch V.J. et al. Convergent evolution of endometrial prolactin expression in primates, mice, and elephants through the independent recruitment of transposable elements. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29:239-247. doi: 10.1093/molbev/msr189.
48. Gianfrancesco O., Bub V.J., Quinn J.P. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression. *Neuropeptides.* 2017; 64:3-7. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.006.
49. Franchini L.F., Lopez-Leal R., Nasif S. et al. Convergent evolution of two mammalian neuronal enhancers by sequential exaptation of unrelated retrotransposons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108:15270-15275. doi: 10.1073/pnas.1104997108.
50. Chuong E.B. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol.* 2018; 16(10):e3000028.
51. Trujillo M.A., Sakagashira M., Eberhardt N.L. The human growth hormone gene contains a silencer embedded within an Alu repeat in the 3'-flanking region. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20:2559-2575. doi: 10.1210/me.2006-0147.
52. Richardson S.J., Leete P., Bone A.J. et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia.* 2013; 56:185-193. doi: 10.1007/s00125-012-2745-4.
53. Krogvold L., Edwin B., Buanes T. et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2015; 64:1682-1687. doi: 10.2337/db14-1370.
54. Bian X., Wallstrom G., Davis A. et al. Immunoproteomic Profiling of Antiviral Antibodies in New-Onset Type 1 Diabetes Using Protein Arrays. *Diabetes.* 2016; 65:285-296. doi: 10.2337/db15-0179.
55. Levet S., Medina J., Joanou J. et al. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes. *JCI Insight.* 2017; 2:e94387. doi: 10.1172/jci.insight.94387.
56. Curtin F., Bernard C., Levet S. et al. A new therapeutic approach for type 1 diabetes: Rationale for GNBAC1, an anti-HERV-W-Env monoclonal antibody. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20:2075-2084. doi: 10.1111/dom.13357.
57. Niegowska M., Wajda-Cuszlag M., Stepień-Ptak G. et al. Anti-HERV-W Env antibodies are correlated with seroreactivity against *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in children and youths at T1D risk. *Sci. Rep.* 2019; 9:6282. doi: 10.1038/s41598-019-42788-5.
58. Bashratyan R., Regn D., Rahman M.J. et al. Type 1 diabetes pathogenesis is modulated by spontaneous autoimmune responses to endogenous retrovirus antigens in NOD mice. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47(3): 575-584. doi: 10.1002/eji.201646755.
59. Dai Y.D., Dias P., Margosiak A. et al. Endogenous retrovirus Gag antigen and its gene variants are unique autoantigens expressed in the pancreatic islets of non-obese diabetic mice. *Immunol. Lett.* 2020; 223: 62-70.
60. Han J., Masonbrink R.E., Shan W. et al. Rapid proliferation and nucleolar organizer targeting centromeric retrotransposons in cotton. *Plant. J.* 2016; 88: 992-995.
61. Zhang N., Huang W., Dong F. et al. Insulin gene VNTR polymorphisms -2221MspI and -23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2015; 52:1143-1155. doi: 10.1007/s00592-015-0805-1.
62. Durinovic-Bello I., Wu R.P., Gersuk V.H. et al. Insulin gene VNTR genotype associates with frequency and phenotype of the autoimmune response to proinsulin. *Genes Immun.* 2010; 11:188-93. doi: 10.1038/gene.2009.108.
63. Pani M.A., Wood J.P., Bieda K. et al. The variable endogenous retroviral insertion in the human complement C4 gene: a transmission study in type I diabetes mellitus. *Hum. Immunol.* 2002; 63:481-484. doi: 10.1016/s0198-8859(02)00398-1.
64. Bieda K., Pani M.A., van der Auwera B. et al. A retroviral long terminal repeat adjacent to the HLA DQB1 gene (DQ-LTR13) modifies Type I diabetes susceptibility on high risk DQ haplotypes. *Diabetologia.* 2002; 45: 443-447.
65. Donner H., Tonjers R.R., van der Auwera B. et al. The presence or absence of a retroviral long terminal repeat influences the genetic risk for type 1 diabetes conferred by human leukocyte antigen DQ haplotypes. *Belgian Diabetes Registry. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1404-1408. doi: 10.1210/jcem.84.4.5638.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435

УДК: 616.99:578.834.1-06-07

EDN: RLJOEE



**А.А. Карасева, А.Д. Худякова*, Е.В. Гарбузова,
Ю.И. Рагино, И.И. Логвиненко**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**A.A. Karaseva, A.D. Khudiakova*, E.V. Garbuzova,
Yu.I. Ragino, I.I. Logvinenko**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”
(IIPM — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation

Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review

Резюме

Постковидный синдром включает в себя множество состояний и симптомов, как возникших непосредственно в острый период инфекции, так и возникших после его окончания. Целью систематического обзора является определение критериев степеней тяжести постковидного синдрома. Материалы и методы. Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром», «тяжесть постковидного синдрома», «выраженность постковидного синдрома», «симптомы постковидного синдрома» на русском и английском языках. Для поиска использовались поисковые системы «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА» и PubMed.gov. Были включены статьи, в которых представлено исследование пациентов, после подтвержденной лабораторно перенесенной коронавирусной инфекции с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями, проведенное не менее чем через месяц после выздоровления от COVID-19. В анализ включались только публикации последних 3х лет (2020-2023 гг.). Результаты. Всего по двум поисковым системам было найдено 2913 публикаций, после удаления дубликатов, обзоров литературы, клинических исследований лекарственных препаратов, исследований, проведенных на животных, исследований неудовлетворяющих времени проведения после перенесенного COVID-19 и выполненных на лицах, не достигших 18-летнего возраста, для анализа было отобрано 69 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ. Заключение. Анализ литературы последних 3-х лет позволил определить, что наличие и степень тяжести постковидного синдрома, вероятно, может определяться наличием у пациента хотя бы одного признака из представленных в обзоре, развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания при условии, что он не может быть объяснен другими причинами.

Ключевые слова: *постковидный синдром, степень тяжести постковидного синдрома, симптомы постковидного синдрома, систематический обзор*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ №СП-2974.2022.4

Статья получена 20.07.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Для цитирования: Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. EDN: RLJOEE

*Контакты: Алёна Дмитриевна Худякова, e-mail: alene.elene@gmail.com

*Contacts: Alena D. Khudiakova, e-mail: alene.elene@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Abstract

Postcovid syndrome includes many conditions and symptoms, both those that arose directly during the acute period of infection and the appearance of new ones. The purpose of the systematic review is to determine the criteria for the severity of postcovid syndrome. Materials and methods. The following keywords were used to search for literary sources: "postcovid syndrome", "severity of postcovid syndrome", "severity of postcovid syndrome" and "symptoms of postcovid syndrome" in Russian and English. We used the search engines "eLibrary.RU — Scientific Electronic Library" and PubMed.gov. Articles were included that presented a study of patients with laboratory-confirmed coronavirus infection at least a month after recovery from COVID-19 with residual clinical signs and/or biochemical changes. The analysis included only publications from the last 3 years (2020–2023). Results. A total of 2,913 publications were found by two search engines. After removing duplicates, literature reviews, clinical studies of medicines, studies conducted on animals, studies unsatisfactory for time after acute COVID-19, and studies performed on persons under the age of 18, 69 articles were selected for analysis that meet the criteria for inclusion in the analysis. Conclusion. An analysis of the literature of the last 3 years has allowed us to determine that the presence and severity of postcovid syndrome can probably be determined by the presence in a patient of at least one of the signs presented in the review that developed during or after a laboratory-verified COVID-19 infection and persisted for more than 4 weeks from the onset of the disease and that cannot be explained by other reasons.

Key words: *postcovid syndrome, severity of postcovid syndrome, symptoms of postcovid syndrome, systematic review*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The research was carried out within the framework of Budget Topic No. 122031700115-7, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation No. SP-2974.2022.4

Article received on 20.07.2023

Accepted for publication on 21.11.2023

For citation: Karaseva A.A., Khudiakova A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. EDN: RLJOEE

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография грудной клетки, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПКС — постковидный синдром, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, СД — сахарный диабет, СПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CFQ -11 — The Chalder fatigue scale — шкала усталости, EQ-5D — European Quality of Life Questionnaire — опросник качества жизни, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии, mMRC — Modified Medical Research Council — шкала одышки, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, SF — 36 — Health Status Survey — опросник качества жизни

Введение

Состояние после COVID-19 получило широкое признание в научных и медицинских сообществах.

В настоящее время всемирного общепринятого определения постковидного синдрома (ПКС) не существует. Однако, в декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) выпустил краткое руководство по COVID-19 совместно с Шотландской межколлегальной организацией по разработке клинических рекомендаций (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners, RCGP), в котором отражены клинические определения заболевания на разных стадиях. Согласно данному документу: острая стадия НКВИ (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) — симптомы длятся до 4 недель от манифестации заболевания; продолжающаяся симптомная стадия (ongoing symptomatic COVID-19) — симптомы сохраняются от 4 до 12 недель от начала; ПКС (post-COVID-19 syndrome) — признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, которые продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [1].

Национальное управление здравоохранения Франции определило долгосрочную персистенцию COVID-19 как сохранение одного или нескольких

начальных симптомов в течение не менее 4 недель после дебюта инфекции, когда ни один из этих симптомов не может быть объяснен другой причиной [2].

В октябре 2021 года ВОЗ разработала определение клинического состояния после COVID-19 по методологии Delphi: состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3]. В связи с распространенностью и клинической значимостью, данный синдром получил официальный статус болезни и был внесен в новую редакцию Международной классификации болезней 10-го пересмотра как «Состояние после COVID-19 неуточненное» с кодом U09.9, так же трактуется как постковидное состояние или ПКС [4].

Известно, что употребляемый термин «долгий, длительный ковид» (Long COVID) был впервые сформулирован пациентами в социальных сетях для описания длительно сохраняющихся симптомов после НКВИ, далее распространился в СМИ и в медицинском обществе. В научной литературе он нередко используется как синоним ПКС или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, в то время как другие исследователи разделяют эти состояния, считая ПКС осложнением излеченной инфекции, а второй — хронической персистенцией вируса в организме.

Согласно методическим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022) «лонг-ковид» следует рассматривать как клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 недель с начала инфекции, а термины «хронический ковид» или ПКС — использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [5].

По данным проведенных исследований зарегистрированная распространенность длительного COVID варьируется во многих странах и внутри них: Великобритания 1,6–71 %, Германия 35–77 %, Китай 49–76 %, Африка 68 %, Индия 22 %, Бангладеш 16–46 %, Дания 1 %, Италия 5–51 %, США 16–53 %, Норвегия 61 % [6].

По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) при обследовании 9364 пациентов было выявлено, что более чем у половины, перенесших COVID-19, длительно (до 1 года) сохраняются беспокоящие их симптомы, которые являются вновь возникшими или следствием обострения уже имевшихся симптомов. Плохое самочувствие вынуждало 2/3 пациентов обращаться за внеплановой медицинской помощью в течение всех 12 мес. после выписки из стационара [7].

Проведенное в России проспективное когортное исследование детей и взрослых с подтвержденным COVID-19 в Москве, выявило распространенность состояния после COVID-19 через 6 и 12 месяцев наблюдения среди ранее госпитализированных взрослых и детей. Это исследование показало, что половина взрослых и каждый пятый ребенок имеют состояние после COVID-19 [8].

По данным многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы КОРТЕКС установлено, что ежедневно к врачам обращались с жалобами после перенесенного COVID-19 в среднем до 5 пациентов (до 30 % в общей структуре амбулаторного неврологического приема) [9].

Проявления ПКС весьма разнообразны и варьируются от неврологических симптомов до респираторных, сердечно-сосудистых проблем, а также метаболических заболеваний и гастроэнтерологических проявлений. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления или сохраняться после первоначального заболевания, а также могут изменяться или рецидивировать с течением времени.

Известно, что SARS-CoV-1 и MERS-CoV, которые являются двумя предыдущими вспышками вирусной инфекции, аналогичной нынешней пандемии COVID-19, имели длительные симптомы после полного выздоровления от острого заболевания. В проведенном метаанализе Н. Ahmed et al. выявили, что примерно одна треть пациентов страдала от длительной тревоги, депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в течение 6 месяцев после манифестации инфекции. Более того, они обнаружили, что у 11–45 % пациентов наблюдалось снижение диффузионной способности легких при однолетнем наблюдении [10].

На данный момент какой-либо категоризации симптомов ПКС в клинической практике врача еще не разработано, что является предметом научного интереса. Однако, ученые Германии разработали порядковую шкалу самооценки состояния для пациентов, после перенесенного COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status scale, PCFS), целью которой является определение степени функциональной независимости и тяжести течения заболевания. Данная шкала содержит пять ступеней функциональных ограничений: 0 (нет функциональных ограничений), 1 (незначительные), 2 (легкие), 3 (умеренные) и 4 (выраженные) [11].

Существующая ситуация, когда число пациентов с клиническими проявлениями длительного течения инфекции возрастает и врачи разных специальностей сталкиваются с ними, диктует необходимость разработки критериев степеней тяжести ПКС для обеспечения специалистов методическими подходами к ведению таких пациентов. По мере накопления научных данных такой подход может обрести полноценную доказательную базу.

Цель исследования

Целью систематического обзора является определение критериев степеней тяжести ПКС.

Материалы и методы

Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром», «степень тяжести постковидного синдрома», «постковид», «Long COVID», «Post-COVID-19 Syndrome», «Post-acute COVID-19 syndrome». Для поиска русскоязычной литературы использовалась поисковая система «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА», для поиска англоязычной литературы использовалась поисковая система PubMed.gov. Были включены статьи, исследующие пациентов, старше 18 лет, после подтвержденной лабораторно перенесенной НКВИ с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями, не менее чем через месяц после выздоровления от COVID-19. В анализ включались только публикации последних 3-х лет (2020–2023 гг.), и не включались литературные обзоры, клинические исследования препаратов и исследования, проведенные на животных. Всего по двум поисковым системам было найдено 2920 публикаций, после удаления дубликатов, обзоров литературы, клинических исследований лекарственных препаратов и исследований, проведенных на животных, для анализа было отобрано 1617 публикаций.

Всего в русскоязычной поисковой системе было найдено 964 источника. 840 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 116 — поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 8 русскоязычных статей.



Рисунок 1. Блок-схема исследования

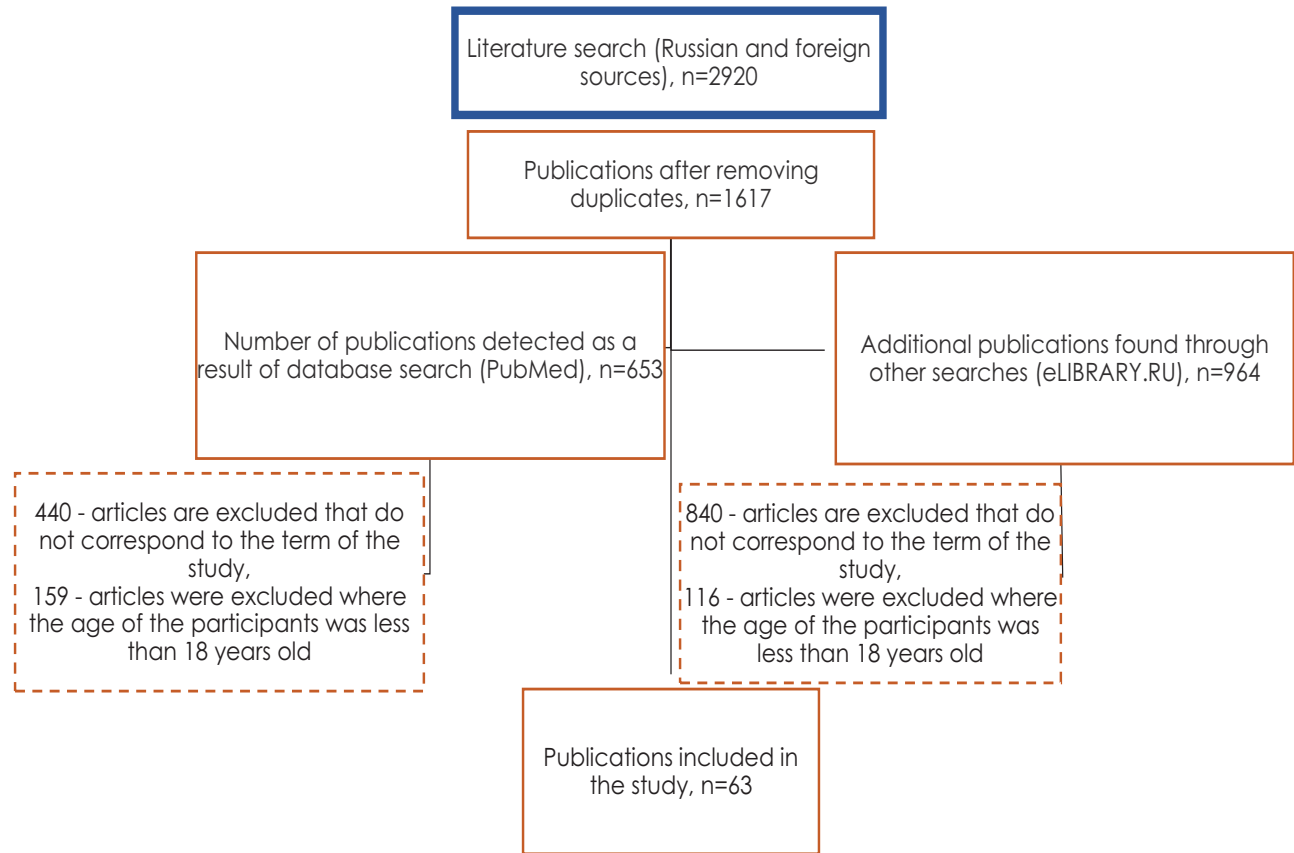


Figure 1. Research Flowchart

Всего в англоязычной поисковой системе было найдено 653 источника. 440 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 159 — поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 54 англоязычных статьи.

Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 63 статьи, удовлетворяющих критериям включения в анализ (рисунок 1).

Результаты

ПКС включает в себя множество состояний и симптомов, как возникших непосредственно в острый период инфекции, так и появившихся после её окончания.

В своей работе Dominic L. Sykes et al. определили, что 86 % пациентов после перенесенного COVID-19, сообщали, по крайней мере, о возникновении одного симптома при последующем их наблюдении [12].

Исследование, проведенное в Швеции, показало, что из 431 пациента с COVID-19, 40 % нуждались в повторном обращении в медицинские учреждения (семейный врач, скорая медицинская помощь, госпитализация) через 6-8 месяцев после дебюта инфекции. В 18 % случаев были поставлены новые медицинские диагнозы. Наиболее часто сообщаемые заболевания, возникшие после COVID-19, касались дыхательной системы (56 %), за которой следовали нервно-когнитивные (30 %), сердечно-сосудистые (11 %) и кожные заболевания (11 %) [13].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного в Нидерландах было выявлено, что из 1886 исследованных лиц из разных этнических групп, в общей сложности 483 пациента (26 %, 95 % ДИ 24–28 %) имели какие-либо продолжающиеся симптомы через 12 недель после выписки из больницы по поводу COVID-19. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось спустя 3 месяца после выписки из больницы, были одышка и усталость (16 %). Примечательно, что в течение одного года наблюдения у 40 (14 %) пациентов сохранялись длительные симптомы COVID-19 [14].

Согласно данным результатов, которые были получены за 6 месяцев наблюдения, международного регистра АКТИВ было выявлено, что в постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 мес. наблюдения у 5,6 % и 6,4 % пациентов были диагностированы новые заболевания. Среди пациентов с вновь возникшими заболеваниями через 3 и 4-6 месяцев наблюдения преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ), доля которой составила 41,5 % и 46,7 % в структуре новых заболеваний. Обращает на себя внимание, что по сравнению с первыми 3 месяцами, доля пациентов с АГ возросла за 4-6 месяцев наблюдения. Кроме того, увеличилась доля пациентов с новой ишемической болезнью сердца (ИБС) за 4-6 месяцев (22,1 %) по сравнению с 3 месяцами (9,7 %). За 4-6 месяцев наблюдалось больше случаев инфаркта миокарда (ИМ), чем за первые 3 месяца (3,9 % vs 0,8 %). Аналогичная динамика наблюдалась

для артритов, доля которых была больше за 4-6 месяцев наблюдения (5,2 %) в сравнении с первыми 3 месяцами (4,9 %), а также для “новой” хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая была зарегистрирована у 0,8 % в первые 3 месяца и у 1,3 % за 4-6 месяцев. Примечательно, что доля таких новых заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), инсульт, бронхиальная астма (БА), онкологическое заболевание, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД 1 типа в структуре вновь возникших заболеваний снизилась в период 4-6 месяцев по сравнению с первыми 3 месяцами [7].

В проведенном метаанализе Qing Han et al. выяснили, что усталость/слабость (28 %, 95 %), одышка (18 %), миалгия (26 %), депрессия (23 %), тревога (22 %), потеря памяти (19 %), трудности с концентрацией внимания (18 %) и бессонница (12 %) были наиболее распространенными симптомами при однолетнем наблюдении [15].

Для более четкого понимания симптомов и состояний ПКС следует разделить их группы.

1. Сердечно-сосудистые проявления

Для обозначения кардиальных проявлений COVID-19 в зарубежной литературе предложен термин «acute COVID-19 cardiovascular syndrome», обозначающий широкий спектр патологических состояний.

В крупном исследовании, проведенном в США, в котором приняли участие 690 892 выживших после COVID-19 и 690 892 человека из контрольной группы, не связанной с НКВИ, было обнаружено, что выжившие после COVID-19 имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт (ОШ 1,618, 95 % ДИ 1,545–1,694), ФП (ОШ 2,407, 95 % ДИ 2,296–2,523), миокардит (ОШ 4,406 95 % ДИ 2,890–6,716), ишемическая кардиомиопатия (ОШ 2,811, 95 % ДИ 2,477–3,190), сердечная недостаточность (ОШ 2,296, 95 % ДИ 2,200–2,396), тромбоэмболия легочной артерии (ОШ 2,648, 95 % ДИ 2,443–2,870) [16].

По результатам проведенного метаанализа, основанном на популяции более чем 20 миллионов человек, было показано, что лица, выздоровевшие от COVID-19, имели дополнительно 90 % риск развития сердечной недостаточности в течение 9 месяцев после острой инфекции [17].

По данным исследования Погосовой Н.В. и др. по программе «COVID-19 — отдаленное наблюдение», новые случаи АГ были выявлены у 4,2 %, новые случаи ИБС — у 1,9 % пациентов [18]. Исследование 153 пациентов спустя месяц после COVID-19 показало, что как систолическое, так и диастолическое артериальное давление было выше в период пост-COVID-19, чем на момент госпитализации в остром периоде заболевания [19]. В своем исследовании Ayoubkhani D. et al. приводят данные о возникновении новых случаев сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) в 4,8 % случаев после выписки из стационара по поводу COVID-19 [20].

Maestre-Muñiz M оценивали наличие ПКС у лиц, госпитализированных по поводу COVID-19, спустя год

после выздоровления. Было выявлено, что 56,9 % пациентов все еще страдали от ПКС через год после острой инфекции, а у 2 % присутствовала АГ с новым началом и ХСН de novo [21].

В течение 2020-2022 гг. было проведено клиническое проспективное наблюдательное исследование, целью которого являлось определить распространенность и показать особенности формирования впервые выявленной ХСН у больных с одышкой после перенесенной НКВИ. В исследование последовательно было включено 368 больных с одышкой, которые обратились амбулаторно в поликлинику, средний срок обращения после COVID-19 составил 3,5 [1,5; 22,4] мес. Было выявлено, что распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику была статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе, и составила 19,0 % vs 9,8 % ($p=0,021$). У каждого пятого больного с одышкой в среднем через 3,5 мес. после COVID-19 формируется более тяжелая ХСН, как по данным клинических тестов, так и по концентрации NT-proBNP в крови [22].

Интересно, что синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) у пациентов с пост-COVID-19 рассматривается как отдельный тип ПКС, характеризующийся синусовой тахикардией, постуральной тахикардией и неадекватной синусовой тахикардией [23]. Шведские ученые описали серию случаев 3 пациентов с диагнозом СПОТ через 3 месяца после первичного заражения COVID-19 [24]. Данный синдром чаще встречается у женщин и является аутоиммунной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 [25]. Miglis MG et al. был описан клинический случай развития СПОТ у 26-летней медсестры после заражения SARS-CoV-2. Симптомы вегетативных нарушений у девушки сохранялись и усиливались в течение следующих нескольких месяцев после выздоровления от COVID-19 [26].

А.С. Багдасарьян с коллегами в своем исследовании определили, что через 12 и более недель после COVID-19 в 100 % случаев диагностирован синдром постковидной тахикардии, проявляющийся у 64,6 % в виде СПОТ, у 19,1 % — неадекватной синусовой тахикардией [27].

При исследовании 104 пациентов на базе научно-практического центра лечения ПКС Университетской клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ за период сентябрь 2021 г. — август 2022 г. было выявлено, что у большинства пациентов с диагностированным ПКС, при проведении классической ортостатической пробы отмечается неадекватный ответ, проявляющийся чаще всего в увеличении частоты сердечных сокращений более чем на 30 ударов в минуту и повышении систолического артериального давления более чем на 20 мм рт.ст. при вставании с кушетки [28].

Целью исследования когорты немецких пациентов, выздоровевших от инфекции COVID-19, являлось определение серологических маркеров повреждения сердца (анализ высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP) и проведение высоко стандартизированной

углубленной визуализации сердца с помощью магнитно-резонансной томографии. Медиана между положительным тестом на COVID-19 и обследованием пациентов составила 71 (64-92) дня. Было выявлено, что высокочувствительные значения тропонина Т более 3 пг/мл были обнаружены у 71 пациента (71 %), и значительно повышены (более 13,9 пг/мл) у 5 (5 %). По сравнению со здоровой контрольной группой пациенты, выздоровевшие от COVID-19, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка и правого желудочка, более высокий объем левого желудочка и повышенные нативные показатели T1 и T2 по результатам магнитно-резонансной томографии [29].

2. Респираторные симптомы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что легкие являются органом, наиболее подверженным изменениям от COVID-19 с различными патофизиологическими изменениями, включая диффузную деструкцию альвеолярного эпителия, образование гиалиновых мембран, повреждение сосудов и, как следствие, кровотечение, а также фиброзную пролиферацию и консолидацию легких [5].

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Англии в период с 1 января по 30 сентября 2020 года, в анализ которого вошло 47 780 пациентов, было выявлено, что респираторные заболевания были диагностированы у 14 140 человек (29,6 %) после выписки, причем 6085 из них были диагностированы впервые [20].

Исследование, проведенное в Китае, направленное на изучение наличия долгосрочных симптомов у лиц, выздоровевших от COVID-19 спустя 6 месяцев после выписки, продемонстрировало, что значительная часть (22–56 % по разным шкалам тяжести) участников имели снижение диффузионной способности легких, определенной при помощи спирографии. В анализ были включены 1733 пациента, где более половины из них на момент обследования (при среднем периоде наблюдения 186 дней) все еще имели аномалии по результатам компьютерной томографии грудной клетки (КТ), которые были независимо связаны с поражением легких во время их острого заболевания [30].

Аналогичные данные были представлены в исследовании You J et al., где у 83,3 % пациентов спустя месяц после выписки наблюдались аномальные результаты КТ грудной клетки с высокой долей развития легочного фиброза. А при оценке функции легких с помощью спирометрии преобладали рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких <80 % от должного или форсированной жизненной емкости легких <80 % от должного при нормальном или повышенном соотношении форсированной жизненной емкости легких к объему форсированного выдоха за 1 сек и снижением диффузионной способности легких <80 % от должного) [31].

При шестимесячном наблюдении после выздоровления от COVID-19 Caruso D et al. выявили, что у 72 % пациентов по результатам проведенной КТ наблюдались фиброзоподобные изменения [32].

Puja Mehta et al. в своей работе предложили использовать термин «постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)» для пациентов с респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 месяцев после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать >10 % площади легких [33]. В большинстве случаев постковидный легочный фиброз не прогрессирует, но стойкие интерстициальные изменения в легких нередко сопровождаются развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, таким образом, ухудшают качество жизни и прогноз пациентов, что требует соответствующего лечения.

В проспективном когортном исследовании, проведенном во Франции, были обследованы пациенты через 4 месяца после госпитализации по поводу COVID-19. В ходе телефонного интервью 244 пациента заявили, как минимум об 1 симптоме, которого не было до COVID-19, среди которых впервые возникшая одышка была отмечена у 16 % обследованных. КТ легких была выполнена 171 пациенту, по результатам которой, фиброзные поражения наблюдались у 19,3 % пациентов, а изменения по типу матового стекла у 42,4 % [34].

Так же, в первом проведенном исследовании в Великобритании, в котором сообщается о долгосрочных симптомах у людей, выздоровевших от COVID-19, было определено, что впервые возникшая одышка встречалась в 65,6 % случаев в группе пациентов, которые проходили лечение в отделении интенсивной терапии и в 42,6 % в отделении терапевтического профиля [35].

В одноцентровом проспективном когортном исследовании 183 пациента сообщили о стойких симптомах через 35 дней после выздоровления от COVID-19, среди которых у 58 пациентов сохранялась одышка, а у 46 пациентов кашель [36].

Lindahl A. et al. в своем исследовании выявили, что 90 % пациентов страдают от некоторых симптомов еще через шесть месяцев после стационарного лечения COVID-19. По полученным данным одышка была зарегистрирована у 66 пациентов (70 %) и кашель у 57 (61 %) соответственно. Одышка была измерена с помощью шкалы mMRC, при этом большинство мужчин сообщали о степени 1, а большинство женщин о степени 2 [37].

По данным международного регистра АКТИВ при опросе 9364 пациентов через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 было установлено, что 38,7 % обследованных предъявляли жалобы на одышку [7].

При обследовании 65 студентов Тверского ГМУ в возрасте от 18 до 25 лет в постковидном периоде было определено, что частота встречаемости таких симптомов как кашель и одышка составляет 7,7 % [38].

Xiong Q с коллегами в своей работе выявили, что респонденты после среднего периода в 79 ± 17 дней (время между появлением первых симптомов COVID-19 и заполнением анкеты на предмет сохранения долгосрочных симптомов после выздоровления)

предъявляли жалобы на такой симптом как боль в горле [39]. Наличие данного симптома при наблюдении за пациентами спустя 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 наблюдалось в 4 % случаев (у 69 пациентов из 1655 обследованных) [30].

3. Желудочно-кишечные проявления

В основном в литературе представлены данные об обострении течения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника [40-42]. При этом основными проявлениями поражения ЖКТ являются диарея и боль в животе, которые могут сохраняться до 4х недель после острого периода COVID-19 и несут неспецифический характер [43]. Ряд российских и зарубежных исследований показали, что частота нарушений со стороны моторной функции кишечника (диарея/запор) варьировалась от 3,6 % до 48 %, более в животе любой локализации от 9 % до 32 % [44-46].

Поражение гепатобилиарной системы также носит временный характер и характеризуется развитием острого гепатита, лекарственного поражения печени и обострением уже имеющихся хронических гепатобилиарных заболеваний [47]. Повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина также носит временный характер и прямо ассоциировано со степенью тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапией [48]. Стойкие же изменения показателей печени наблюдаются при ранее существовавших заболеваниях [49]. Соответственно, представленные исследования в основном отражают изменения со стороны ЖКТ в острую стадию продолжающегося COVID-19 и редко сохраняются более 12 недель.

4. Эндокринологические проявления

Известно, что у пациентов с COVID-19 уровни толерантности к глюкозе значительно выше, чем у пациентов с бактериальными пневмониями, причем как у лиц с СД, так и без [50]. Механизмы нарушения углеводного обмена при COVID-19 многообразны и включают в себя и тропность вируса к эндокринным клеткам поджелудочной железы [51], и инсулинорезистентность вызванную системной провоспалительной реакцией на фоне «цитокинового шторма» [52], а также особенностями лечения инфекции COVID-19. Крупное когортное исследование (47 780 реконвалесцентов COVID-19), проведенное в Англии, показало, что диагноз СД после перенесенной НКВИ был поставлен 4,9 % респондентов [53].

В своем исследовании Ruggeri RM et al. описали клинический случай развития у женщины подострого тиреоидита с тиреотоксикозом спустя шесть недель после начала инфекции SARS-CoV-2 [54]. При изучении большой когорты пациентов с целью определения сохранения изменений функции щитовидной железы при выздоровлении от COVID-19, Bernard Khoo и коллеги определили, что в среднем через 79 дней наблюдения у двух пациентов был выявлен

субклинический гипотиреоз, у 4-х вторичный гипотиреоз и в 2-х случаях наблюдался субклинический гипертиреоз при отсутствии ранее существовавших заболеваний щитовидной железы у респондентов [55].

5. Неврологические проявления

В метаанализе, посвященном изучению распространенности симптомов длительного COVID-19, включающем 7 исследований (47910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет) показано, что наиболее частыми симптомами являются: чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%) [56].

В крупном метаанализе, посвященном стойким неврологическим проявлениям, в который вошло 9944 пациентов, сообщается, что наиболее распространенным симптомом среди обследуемых с предшествующим анамнезом инфекции COVID-19 была усталость (52,8%), за которым следовали когнитивные расстройства (35,4%); парестезии (33,3%); нарушение сна (32,9%); и головокружение (26,4%) [57].

При исследовании пациентов через 4 недели после выздоровления и получения отрицательного результата ПЦР-теста на наличие инфекции COVID-19, основным симптомом, который отметили пациенты, была усталость 84,8% ($n = 420$). Частота встречаемости данного симптома, оцененная спустя 12 недель, составляла 82,9% ($n = 295$) [58].

В своей статье Rudroff T et al. определяют усталость после перенесенного COVID-19 как снижение физической и/или умственной работоспособности в результате изменений центральных, психологических и/или периферических механизмов вследствие COVID-19 [59].

В МКБ-10 это проявление ПКС рубрифицируется как G93.3 Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

Данные исследованной когорты амбулаторных пациентов ($n=458$) показали высокую распространенность (46%) стойкого чувства усталости спустя 4 мес. после выздоровления, оцененную с помощью по шкалы усталости Чалдера (CFQ-11) [60]. Также с использованием данной шкалы была проанализирована частота развития этого симптома в исследовании, где из 128 участников ($49,5 \pm 15$ лет; 54% женщин) более половины сообщили о постоянной усталости (67 человек, 52,3%) в среднем через 10 недель после появления первых симптомов COVID-19 [61].

Halpin S et al. определили, что о появлении усталости после выписки (через 4-8 недель) сообщили 72% пациентов, которые проходили лечение в палате интенсивной терапии в острой стадии заболевания, и 60,3% обследованных, с анамнезом лечения в отделении общетерапевтического профиля [35].

Как свидетельствуют результаты многих исследований, наиболее частыми и стойкими проявлениями ПКС, помимо астении, являются когнитивные нарушения, в первую очередь расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове».

В исследовании, проведенном на базе ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы», целью которого являлась характеристика неврологических вариантов ПКС (на примере пациентов неврологического отделения с лабораторно подтвержденным COVID-19 в анамнезе) было определено преобладание токсико-метаболических энцефалопатий — у 412 человек из 455 обследованных. Эта патология проявлялась преимущественно синдромами спутанности и угнетения сознания у 211 (51,2%) человек, когнитивными нарушениями (умеренные когнитивные нарушения, деменции) у 201 (48,8%). Так же был зарегистрирован случай манифестации цереброваскулярной патологии в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщины 36 лет, не имеющей в анамнезе сосудистых факторов риска [62].

При обследовании испанской когорты в течение 6 месяцев после выписки из больницы по поводу COVID-19, неврологические проявления были выявлены в 20,8% случаев. Наиболее распространенными симптомами были персистирующая аносмия или дисгевзия (7,2%), головная боль (5,3%), спутанность сознания (2,6%). У 3,4% обследуемых были выявлены симптомы парестезии и тремора [63].

По данным проспективного исследования, проведенного итальянскими учеными, было выявлено, что спустя год после COVID-19 об ухудшении обоняния или вкуса сообщили 22,0% обследованных (67 пациентов из 161) [64].

Из 356 лиц, сообщивших о сохраняющихся симптомах COVID-19 через 12 недель после постановки диагноза, 12 (3,4%) пациентов отметили наличие агевзии, 8 (2,2%) — сохранение головной боли, 18 (5,1%) — аносмии [58].

Полученные данные проведенного опросника качества жизни SF-36 в исследовании Arnold DT свидетельствуют о низких показателях как физического, так и психологического компонентов здоровья после перенесенной НКВИ [65].

Баллы по всем шкалам SF-36 были снижены в исследовании van den Borst B, особенно по физическому компоненту здоровья и общему состоянию здоровья. Так же по данным использованной в своей работе госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) были выявлены аномальные показатели у 10% и 12% обследованных по соответствующим показателям [66].

Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов при оценке по шкале EQ-5D в среднем через 60,3 дней после появления первого симптома COVID-19 [67]. При наблюдении за пациентами спустя 4 и 7 месяцев после появления симптомов COVID-19, аносмия, агевзия и усталость были определены как наиболее распространенные симптомы у пациентов с ПКС [68].

6. Психические и поведенческие расстройства

В исследовании, проведенном Romero-Duarte Á. et al., частота симптомов психических расстройств составила 12,2% после госпитализации по поводу

COVID-19. Ученые обнаружили высокую частоту тревоги (6,8%), нарушений сна (4,9%) и депрессивных симптомов (4,4%), чаще проявляющихся у женщин [63]. Аналогичные данные представлены в исследовании, проведенном в Китае: проблемы со сном встречались в 26% (у 437 лиц из 1655 обследованных), тревога или депрессия были зарегистрированы у 23% пациентов [30].

Крупный метаанализ распространенности психиатрических изменений в постковидный период, включавший 66 (от 3 до 266586 участников) исследований, выявил, что в 40 исследованиях сообщалось о тревоге и/или депрессии, в 20 исследованиях сообщалось о симптомах ПТСР, в 27 исследованиях сообщалось о когнитивном дефиците, в 32 статьях отмечалась усталость при последующем наблюдении, а в 23 исследованиях были обнаружены нарушения сна. Выделенными факторами риска были тяжесть заболевания, продолжительность симптомов и женский пол [69].

7. Изменения со стороны других органов и систем

Наиболее частым симптомом в исследовании Romero-Duarte Á. et al. была экзантема (3,1%). Обращает на себя внимание высокая частота алопеции (3,0%) особенно чаще у женщин. [63] 9 (2,5%) пациентов из 353 обследуемых в работе Augustin M. et al. отметили наличие алопеции спустя 7 месяцев наблюдения [68].

По прошествии 35 дней после выписки из больницы по поводу COVID-19 о сохранении постоянных мышечных болей сообщил 51% респондентов [36]. По данным, представленным в методических рекомендациях РНМОТ «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия», развитие поствирусного артрита выявляется у 22,6% пациентов реконвалесцентов COVID-19 с быстрым купированием суставного синдрома на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди пациентов с недифференцированным артритом определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49% случаев в течение 3–6 месяцев (недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором 10 случаев (26,3%), болезнь Шегрена 2 случая (5,2%), системная красная волчанка 1 случай (2,6%), неуточненное аутоиммунное заболевание 1 случай (2,6%), ревматоидный артрит 2 случая (5,2%), недифференцированный артрит 2 случая (5,2%)) [5].

Представленные результаты имеющихся исследований демонстрируют длительно сохраняющиеся изменения в системе гемостаза после перенесенной НКВИ. Однако, четкого определения патогенеза изменений данных параметров на сегодняшний момент нет. В нескольких работах были определены повышенные уровни таких показателей как Д-димер, С-реактивный белок, ферритин у лиц в постковидном периоде [70,71,72].

Артемьева Г.А. с соавторами обследовали 100 реконвалесцентов COVID-19 (55 пациентов через 70–116 (медиана 99) дней от даты госпитализации, 45 пациентов — через 139–173 (медиана 160) дня). Группа контроля составляла 37 человек. Всем пациентам проводили коагулологическое исследование, агрегометрию, исследовали тромбодинамику и фибринолиз. Были получены результаты, что через 2–6 месяцев после заболевания, у пациентов отмечается нормализация параметров тромбообразования, но остается повышенной активация системы фибринолиза [73]. Liam Townsend et al. в своем исследовании выявили, что повышенный уровень Д-димера сохранялся даже через 2 месяца после разрешения острой инфекции COVID-19 и наблюдался в когорте, состоящей преимущественно из молодых пациентов [70]. В своей работе Venturelli S с коллегами сообщили о нескольких случаях развития тромбоэмболии легочной артерии с определением уровня Д-димера более 2000 нг/мл спустя 80 дней после выписки по поводу COVID-19 [74]. Однако стоит отметить, что исследований, посвященных клиническим проявлениям нарушения свертывающей системы в постковидный период крайне мало, они ограничены количеством наблюдений и в основном продолжаются не более месяца после острого COVID-19. Nalbandian A с соавторами в своем систематическом обзоре предположили, что частота венозных тромбоэмболий в постостром периоде COVID-19 составляет менее 5% [75].

Кроме этого, ряд исследований сообщает о длительном повышении в крови ряда цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, фактор роста нервных клеток и др. [76, 77]. Однако эти данные в большей степени носят фундаментальный характер, так как исследование этих биомаркеров в рутинной клинической практике является крайне дорогостоящим.

Из вышесказанного следует, что выделение степени тяжести ПКС целесообразно не только с позиции классификации и обобщения информации, имеющейся по этому вопросу, но и для разработки профилактических и лечебных мероприятий. Учитывая проанализированные, имеющиеся на сегодняшний день исследования, наиболее рациональным представляется деление ПКС на две степени тяжести — легкую степень ПКС (характеризующуюся развитием потенциально обратимых состояний) и ПКС средней степени тяжести (характеризующийся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания). При этом следует учитывать влияние тех или иных симптомов на качество жизни пациента. Например, тяжелое тревожное расстройство имеет более негативное влияние на качество жизни пациента, чем депрессия легкой степени; даже выраженные фиброзные изменения в легких по компьютерной томографии не всегда влияют на качество жизни одних пациентов, но приводят к выраженным рестриктивным вентиляционным нарушениям у других.

Предполагаемые характеристики ПКС в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 1.

Заключение

Обобщая проанализированные данные имеющихся исследований, в которых изучалось наличие ПКС у лиц, с перенесенной НКВИ, подтвержденной лабораторно, спустя не менее чем через 1 месяц после выздоровления, были определены две степени тяжести ПКС в зависимости от наличия выявленных признаков, симптомов, а также впервые развившихся

заболеваний и декомпенсации существующих (таблица 1).
Наличие и степень тяжести ПКС, по нашему мнению, будет определяться наличием у пациента хотя бы одного признака из представленных в таблице 1, развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания, при условии, что он не может быть объяснен другими причинами.

Таблица 1. Характеристика тяжести постковидного синдрома

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
Сердечно-сосудистая система [16-29]	Нефизиологическая синусовая тахикардия	Развитие de novo/ декомпенсация: – Ишемическая болезнь сердца, в том числе развитие инфаркта миокарда в острый и постострый период COVID-19 – ФП – ХСН
	Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т без клиники инфаркта миокарда	
	Синдром постковидной тахикардии (СПОТ, неадекватная синусовая тахикардия)	
	Развитие de novo/ухудшение степени АГ	
Бронхолегочная система [5, 20, 30-39]	Изменения по КТ (не влияющие на качество жизни)	Изменения по КТ, влияющие на качество жизни, с преобладанием рестриктивных нарушений по данным спирографии Развитие обратимой и необратимой бронхообструкции Одышка 2-5 степени (по шкале mMRC) Развитие интерстициальных заболеваний легких
	Изменения по спирографии (не влияющие на качество жизни)	
	Одышка 0-1 степени (по шкале mMRC)	
	Хронический кашель	
Желудочно-кишечные проявления [40-49]	Абдоминальная боль	Обострение течения хронических заболеваний: – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – Язвенная болезнь – Синдром раздраженного кишечника – Обострение заболеваний гепатобилиарной системы Лекарственное поражение печени
	Диарея/запор	
	Синдром функциональной диспепсии	
Эндокринологические проявления [50-55]	Предиабет	Развитие de novo/ декомпенсация СД Подострый тиреоидит Манифестный гипотиреоз Субклинический гипертиреоз и манифестный тиреотоксикоз
	Субклинический гипотиреоз	
Неврологические проявления [35, 56-68]	Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции	Острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака развившиеся в острый и постострый периоды COVID-19. Длительно персистирующая аносмия/дисгевзия
	Парестезии	
	Тремор	
	Головокружение	
	Когнитивные расстройства (расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове»)	
	Паросмия	
	Головная боль	
Психические и поведенческие расстройства [30, 63, 66, 69]	Развитие субклинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 8-10 баллов, Шкала Спилбергера менее 45 баллов)	Развитие клинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 11 и более баллов, Шкала Спилбергера более 45 баллов) Развитие ПТСР
	Нарушения сна	
Изменения со стороны других органов и систем [5, 36, 63, 68, 70-77]	Экзантема	Алопеция Развитие de novo ревматологических заболеваний. Высокие риски развития тромбоэмболических осложнений (шкала IMPROVEDD ≥ 2 баллов)
	Мышечные боли	
	Нарушения в системе гемостаза без клинических проявлений и с низкой вероятностью развития тромбоза (шкала IMPROVEDD < 2 баллов)	

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГ — артериальная гипертензия, КТ — компьютерная томография грудной клетки, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, СД — сахарный диабет

Table 1. Characteristics of the severity of post-COVID syndrome

System	Postcovid syndrome of mild severity	Postcovid syndrome of moderate severity
Cardiovascular system [16-29]	Non-physiological sinus tachycardia Elevation of high-sensitivity troponin T without myocardial infarction clinic Post-COVID tachycardia syndrome (POTS, inadequate sinus tachycardia) De novo development/aggravation of hypertension	De novo development/decompensation: – Coronary heart disease, including the development of myocardial infarction in the acute and post-acute period of COVID-19 – AF – CHF
Bronchopulmonary system [5, 20, 30-39]	CT changes (not affecting quality of life) Spirometry changes (not affecting quality of life) Dyspnea grade 0-1 (mMRC) Chronic cough	CT changes affecting quality of life with a predominance of restrictive disorders according to spirometry Development of reversible and irreversible bronchial obstruction Dyspnea grade 2-5 (mMRC) Development of interstitial lung disease
Gastrointestinal manifestations [40-49]	Abdominal pain Diarrhea/constipation Functional dyspepsia syndrome	Exacerbation of the course of chronic diseases: – Gastroesophageal reflux disease – Peptic ulcer disease – Irritable bowel syndrome – Exacerbation of diseases of the hepatobiliary system Drug-induced liver injury
Endocrinological manifestations [50-55]	Prediabetes Subclinical hypothyroidism	De novo development/decompensation of DM Subacute thyroiditis Manifest hypothyroidism Subclinical Hyperthyroidism and Manifest Thyrotoxicosis
Neurological manifestations [35, 56-68]	Fatigue syndrome after a viral infection Paresthesias Tremor Vertigo Cognitive disorders (attention disorders and decreased concentration, a feeling of «brain fog») Parosmia Headache	Acute cerebrovascular accident and/or transient ischemic attack in the acute and post-acute periods of COVID-19. Long-term persistent anosmia/dysgeusia
Mental and behavioral disorders [30, 63, 66, 69]	Development of subclinical anxiety/depression (HADS score 8-10, Spielberger scale less than 45) Sleep disorders	Development of clinically significant anxiety/depression (HADS score of 11 or more, Spielberger scale greater than 45 points) Development of PTSD
Changes in other organs and systems [5, 36, 63, 68, 70-77]	Exanthema Muscle pain Disorders in the hemostasis system without clinical manifestations and with a low probability of thrombosis (IMPROVEDD score <2 points)	Alopecia Development of de novo rheumatological diseases. High risk of thromboembolic complications (IMPROVEDD score ≥2 points)

Note: AF — atrial fibrillation, CHF — chronic heart failure, hypertension — arterial hypertension, CT — computed tomography of the chest, PTSD — post-traumatic stress disorder, DM — diabetes mellitus

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Карасева А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>): сбор, анализ, интерпретации данных, написании рукописи
Худякова А.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>): разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания
Гарбузова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Рагино Ю.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>): окончательное утверждение для публикации рукописи
Логвиненко И.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>): руководитель проекта

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Karaseva A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>): data collection, analysis, interpretation, manuscript writing

Khudiakova A.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>): development of the concept and design of the manuscript, verification of critical intellectual content

Garbuzova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>): verification of critical intellectual content

Ragino Yu.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>): final approval for the publication of the manuscript

Logvinenko I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>): Project Manager

Список литературы / References:

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020 Dec 18. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> (date of the application: 15.06.2023)
2. Salmon Ceron D., Davido D., Tubiana R. et al. Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long: formes cliniques et prise en charge [Long COVID: clinical forms and management]. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. 2022 Jan;1(1):24–33. French. doi: 10.1016/j.mmifmc.2021.12.001.
3. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
4. 43-я Всемирная Ассамблея Здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. [Электронный ресурс] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения: 04.07.2023). 43rd World Health Assembly. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, online version. [Electronic resource]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (date of the application: 04.07.2023) [In Russian]
5. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малавин А.Г. и др. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1(Приложение): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
6. Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. et al. Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Therapy. 2022; 1(Appendix): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 [in Russian].
7. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. Eur Heart J. 2022 Mar 14; 43(11): 1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
8. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021; 26(10): 4708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708
9. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(10): 4708 doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708 [in Russian].
10. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med. 2022 Jul 6; 20(1): 244. doi: 10.1186/s12916-022-02448-4.
11. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(1): 84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184
12. Putilina M.V., Mutovina Z.Yu., Kurushina O.V. et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022; 122(1): 84-90 doi: 10.17116/jnevro202212201184 [in Russian].
13. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020 May 31; 52(5): jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694.
14. Klok F.A., Boon G.J. A.M., Barco S. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. Eur Respir J. 2020 Jul 2; 56(1): 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
15. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? Lung. 2021 Apr; 199(2): 113-119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
16. Menges D., Ballouz T., Anagnostopoulos A. et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. PLoS ONE. 2021; 16: e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523.
17. Chilunga F.P., Appelman B., van Vugt M. et al. Differences in incidence, nature of symptoms, and duration of long COVID among hospitalised migrant and non-migrant patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023 Apr 7; 29: 100630. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100630.
18. Han Q., Zheng B., Daines L. et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Pathogens. 2022 Feb 19; 11(2): 269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
19. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I. et al. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. EclinicalMedicine. 2022 Nov; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
20. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L. et al. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2022 Dec; 27: 1–6. doi: 10.1007/s10741-022-10292-0.
21. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022; 18(2): 118-126. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
22. Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K. et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022; 18(2): 118-126. doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-03 [in Russian].

19. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022 Aug; 73(7): 682-687. doi: 10.1177/00033197211053903.
20. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 31; 372: n693 doi: 10.1136/bmj.n693.
21. Maestre-Muñiz M., Arias Á., Mata-Vázquez E. et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(13): 2945 doi: 10.3390/jcm10132945. PMID: 34209085
22. Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Сюзева Н.М.
Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(3): 5385. doi:10.15829/1560-4071-2023-5385.
Masalkina O.V., Koziolova N.A., Syuzeva N.M. Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(3): 5385 doi: 10.15829/1560-4071-2023-5385 [in Russian].
23. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Pheno-type of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med*. 2021 Dec; 134(12): 1451-1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
24. Johansson M., Stahlberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Rep*. 2021; 3(4): 573–580 doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
25. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicine*. 2021; 9(8): 957. doi: 10.3390/biomedicine9080957
26. Miglis M.G., Prieto T., Shaik R. et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020 Oct; 30(5): 449-451. doi: 10.1007/s10286-020-00727-9.
27. Багдасарьян А.С., Сирунянц А.А., Пухняк Д.В. и др. Кардиальные маски постковидного синдрома: тахикардия. *Скорая медицинская помощь*. 2023; 24(1): 30-36. doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36
Bagdasaryan A.S., Sirunyants A.A., Pukhnyak D.V. et al. Cardiac manifestations of post-COVID syndrome: tachycardia. *Emergency medical care*. 2023; 24(1): 30-36. Doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36 [in Russian].
28. Чичановская Л.В., Виноградова А.А., Рауд А.К. и др. Вегетативная дисфункция у пациентов с диагностированным постковидным синдромом. *Тверской медицинский журнал*. 2023; (1): 82-85. EDN GDZWHX
Chichanovskaya L.V., Vinogradova A.A., Raud A.K. Vegetative dysfunction in patients diagnosed with post-covid syndrome. *Tver Medical Journal*. 2023;(1): 82-85 EDN GDZWHX [in Russian].
29. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1; 5(11): 1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
30. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
31. You J., Zhang L., Ni-Jia-Ti M.Y. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect*. 2020 Aug; 81(2): e150-e152. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.003.
32. Caruso D., Guido G., Zerunian M. et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology*. 2021 Nov; 301(2): E396-E405. doi: 10.1148/radiol.2021210834.
33. Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1803–1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w.
34. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20; 325(15): 1525-1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331.
35. Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb; 93(2): 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
36. Jacobs L.G., Gourna Paleoudis E., Lesky-Di Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11; 15(12): e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
37. Lindahl A., Aro M., Reijula J. et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: A survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect. Dis*. 2022; 54: 53–62. doi: 10.1080/23744235.2021.1965210.
38. Зябрева, И.А., Воробьев С.А., Харенко В.О. Особенности течения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у лиц молодого возраста. *Тверской медицинский журнал*. 2023;(1):156-160 EDN TBCSNU.
Zyabreva, I.A., Vorobyov S.A., Kharenko V.O. Features of the course of coronavirus infection and post-covid syndrome in young people. *Tver Medical Journal*. 2023;(1):156-160 EDN TBCSNU. [in Russian].
39. Xiong Q., Xu M., Li J. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27(1): 89-95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
40. Jiang G., Cai Y., Yi X. et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2124–29. doi: 10.1002/jmv.25998;
41. Roldan F.P., Javed Z.M., Compadre J.L. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021; 113(2): 122–24. doi: 10.17235/reed.2021.7759/2020
42. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(7): 1820–27. doi: 10.1111/jgh.15346
43. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021 Nov; 20(11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021
44. Blackett J.W., Wainberg M., Elkind M.S.V. et al. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology*. 2022 Feb; 162(2): 648-650.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.040
45. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun; 594(7862): 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
46. Vorobiev P.A., Vorobyev A.P., Krasnova L.S. Post-covid syndrome: disease character, pathogenesis concept and classification. *Health Care Standardization Problems*. 2021; 5-6: 11-17. doi: 10.26347/1607-2502202105-06011-017.
47. Amin M. COVID-19 and the liver: Overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(3): 309–11. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808

48. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
49. Liao X., Li D., Ma Z. et al. 12-Month PostDischarge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 14; 12: 864933. doi:10.3389/fcimb.2022.864933.
50. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
51. Kusmartseva I., Wu W., Syed F. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32(6): 1041-51.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.005
52. Muller J.A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021; 3(2): 149-65. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1.
53. Khunti D.A.K., Nafilyan V., Maddox T. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: Aretrospective cohort study. *medRxiv.* January 15, 2021. doi: 10.1101/2021.01.15.21249885
54. Ruggeri R.M., Campenni A., Siracusa M. et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens).* 2021 Mar; 20(1): 219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w.
55. Khoo B., Tan T., Clarke S.A. et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
56. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
57. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Jody A.A. et al. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2022 Aug; 15(8): 856-869. doi: 10.1016/j.jiph.2022.06.013.
58. Hossain M.A., Hossain K.M.A., Saunders K. et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health.* 2021 Dec; 6(12): e006838. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006838.
59. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.* 2020 Dec 19; 10(12): 1012. doi: 10.3390/brainsci10121012.
60. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 19; 18(4): 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030.
61. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
62. Щепанкевич Л.А., Архипов И.Е., Полянская В.В. и др. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 82-86. doi: 10.54101/ACEN.2023.1.10
Shchepankevich L.A., Arkhipov I.E., Polyanskaya V.V. et al. Post-Covid disorders of nervous system: personal experience. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023; 17(1): 82-86. doi: 10.54101/ACEN.2023.1.10 [in Russian].
63. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021 May 20; 19(1): 129. doi: 10.1186/s12916-021-02003-7.
64. Boscolo-Rizzo P., Guida F., Polesel J., Marcuzzo A.V. et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Dec; 11(12): 1685-1688. doi: 10.1002/alr.22832.
65. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021 Apr; 76(4): 399-401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
66. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7; 73(5): e1089-e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
67. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11; 324(6): 603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
68. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul; 6: 100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
69. Schou T.M., Joca S., Wegener G. et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 — A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021; 97: 328-348. doi:10.1016/j.bbi.2021.07.018
70. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr; 19(4): 1064-1070. doi: 10.1111/jth.15267.
71. Townsend L., Dowds J., O'Brien K. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun; 18(6): 997-1003. doi:10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC.
72. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021 Apr; 76(4): 396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
73. Артемьева Г.А., Калинская А.И., Мальцева А.С. и др. Изменения гемостаза в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции. *Креативная кардиология.* 2021; 15(3): 377-88. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388
Artemeva G.A., Kalinskaya A.I., Maltseva A.S. et al. Long-term coagulation abnormalities after COVID-19. *Creative Cardiology.* 2021; 15(3): 377-88. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388 [in Russian]
74. Venturrelli S., Benatti S.V., Casati M. et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021 Jan 19; 149: e32. doi: 10.1017/S0950268821000145.
75. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
76. Lai Y.J., Liu S.H., Manachevakul S. et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 20; 10: 1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
77. Peluso M.J., Sans H.M., Forman C.A. et al. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jun 14; 9(5): e200003. doi: 10.1212/NXI.0000000000200003.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-436-448
УДК: 616.379.008.64-06:616.12-008.331.1-036-085
EDN: RUMCIW



Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Приколота*, О.А. Приколота,
Е.С. Михайличенко, И.А. Аршавская, К.Э. Могилевская

ФГБОУ ВО «Донецкий Государственный Медицинский Университет им. М. Горького»,
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, A.V. Prikolota*, O.A. Prikolota,
E.S. Mykhailichenko, I.A. Arshavskaya, K.E. Mogilevskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «M. Gorky Donetsk State
Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

Epidemiology and Clinical Features of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Literature Review

Резюме

Артериальная гипертония и сахарный диабет 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз. Артериальная гипертония представлена примерно у 50 % больных с сахарным диабетом 2 типа, а диабет в свою очередь является приблизительно у 20 % лиц с артериальной гипертонией. Риск развития артериальной гипертонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в 2–2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие артериальной гипертонии увеличивает риск формирования сахарного диабета 2 типа. Артериальная гипертония и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие артериальной гипертонии существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические нефропатию и ретинопатию); с другой стороны, сахарный диабет 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих артериальной гипертонии. Тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития артериальной гипертонии на 24 % в сравнении с менее адекватным контролем гликемии. Артериальная гипертония при сахарном диабете 2 типа может иметь ряд особенностей, которые отличают таких больных от общей популяции лиц с артериальной гипертонией. К таким особенностям относятся: более высокий удельный вес изолированной систолической артериальной гипертонии и резистентной артериальной гипертонии, определенных типов нарушений циркадного ритма артериального давления (категорий «non-dipper» и «night-peaker»); частое сочетание с альбуминурией; нередкие высокая солечувствительность и объем-зависимый характер артериальной гипертонии и другие.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, изолированная систолическая артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.10.2023 г.

Принята к публикации 25.12.2023 г.

*Контакты: Алина Вадимовна Приколота, e-mail: prikav@yandex.ru

*Contacts: Alina V. Prikolota, e-mail: prikav@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота А.В. и др. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 436-448. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-436-448. EDN: RUMCIW

Abstract

Hypertension and type 2 diabetes mellitus are often combined and mutually enhance the adverse effect on vascular and renal prognosis. Hypertension is present in about 50 % of patients with type 2 diabetes, and diabetes, in turn, is detected in about 20 % of people with hypertension. The risk of developing hypertension in patients with type 2 diabetes is 2-2.5 times higher than in people without diabetes; the presence of hypertension increases the risk of type 2 diabetes by the same number of times. Hypertension and diabetes mutually burden each other: on the one hand, the presence of hypertension significantly increases the likelihood of developing diabetic macro- and microvascular complications (including diabetic nephropathy and retinopathy); on the other hand, type 2 diabetes, as a classic independent cardiovascular risk factor, increases the risk of complications inherent in hypertension by about 2 times. Careful treatment of diabetes with maintenance of target values of glycemia for a long time may be associated with a decrease in the likelihood of developing hypertension by 24 % compared with less adequate control of glycemia. Hypertension in type 2 diabetes may have a number of features that distinguish such patients from the general population of people with hypertension. Such features include a higher proportion of isolated systolic hypertension and resistant hypertension, certain types of circadian rhythm disorders of blood pressure (categories "non-dipper" and "night-peaker"), frequent combination with albuminuria, frequent high salt sensitivity and volume-dependent nature of hypertension, and others.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, isolated systolic arterial hypertension, resistant arterial hypertension*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.10.2023

Accepted for publication on 25.12.2023

For citation: Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Prikolota A.V. et al. Epidemiology and Clinical Features of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Literature Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 436-448. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-436-448. EDN: RUMCIW

α-АБ — альфа-адреноблокатор, β-АБ — бета-адреноблокатор, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЖ — автономная кардиальная нейропатия, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДНП — диабетическая нефропатия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическую болезнь сердца, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Актуальность

Сердечно-сосудистые поражения являются ведущей причиной смерти у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Одним из наиболее распространенных и весомых факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с диабетом, является артериальная гипертензия (АГ) [2]. При СД 2 типа факторы сердечно-сосудистого риска нередко представлены в различных комбинациях, АГ в этих случаях обычно сочетается с центральным ожирением, дислипидемией, альбуминурией, коагуляционными нарушениями [3]. Подобные ассоциации факторов риска у больных с СД 2 типа, а также у лиц с близким к нему метаболическим синдромом существенно усиливают неблагоприятные эффекты друг друга, ускоряя развитие и прогрессирование разнообразных макро- и микрососудистых осложнений [4].

АГ представляет собой серьезную нерешенную проблему современной клиники внутренних болезней, что обусловлено как ее высокой распространенностью, так и значительным неблагоприятным влиянием на прогноз. АГ присутствует у 30–45 % взрослых лиц в общей популяции. Ее частота увеличивается с возрастом, при этом не менее 60 % лиц в возрасте >60-65 лет имеют повышенное артериальное давление (АД) или получают

гипотензивные препараты. Вероятность развития АГ в течение последующей жизни у молодых взрослых людей в возрасте 20-40 лет, по данным эпидемиологических исследований, может достигать 90-95 % [2, 5].

АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений во всех возрастных группах. Имеется также независимая связь между наличием АГ, с одной стороны, и риском развития сердечной недостаточности, поражений периферических артерий и снижения функции почек, с другой стороны [3, 6, 7].

Наиболее тесную связь с увеличением сердечно-сосудистого риска демонстрируют уровни систолического АД (САД). Это в особенности верно для лиц в возрасте старше 50 лет. Значения САД имеют тенденцию к увеличению на протяжении жизни; в то же время, величины диастолического АД (ДАД) с возраста 50-60 лет начинают снижаться [8, 9]. Процесс увеличения САД и уменьшения ДАД (с повышением значений «пульсового» АД) отражает прогрессирующее увеличение жесткости стенки сосудов артериального русла. Точные механизмы этого процесса остаются недостаточно изученными. Важно отметить, что повышенные уровни САД у лиц пожилого возраста представляют

важнейший независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений, а также прогрессирования поражений почек. У лиц в возрасте до 50 лет отчетливую связь со степенью сердечно-сосудистого риска демонстрируют величины ДАД [2, 4, 9].

Успехи в лечении АГ, несмотря на использование современных диагностических и лечебных подходов, остаются скромными: во многих странах мира значительно менее половины лиц с АГ достигают контроля АД в пределах целевых цифр. По эпидемиологическим данным, в странах Западной Европы примерно 50 % больных АГ не знают о наличии у них повышенного АД (т.е. диагноз АГ у них не установлен); среди лиц с АГ лишь 10-15 % имеют удовлетворительный контроль АД [1, 6, 9].

СД 2 типа — хроническое метаболическое заболевание, связанное с прогрессирующим снижением адекватной секреции инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, обычно вследствие наличия инсулинорезистентности. СД 2 типа является преобладающей формой СД в мире, составляя 90-95 % всех случаев диабета [1, 8, 10].

В данном обзоре приведены результаты анализа литературных данных за период 2010–2023 гг. баз данных PubMed, РИНЦ, Scopus. Использовались ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, изолированная систолическая артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия. В анализ включены данные авторов, проводивших клинические исследования, направленные на выявление особенностей патогенеза, клинических проявлений и тактики лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Эпидемиология

Международная Федерация Диабета (International Diabetes Federation — IDF) регулярно публикует эпидемиологические оценки и прогнозы в отношении СД; последний такой отчет представлен в 2023 г. Приведем оттуда некоторые данные. По оценкам экспертов IDF, в 2019 г. в мире было $\approx$ 463 млн человек с диабетом (это — 9,3 % от всего населения; из них почти 462 млн — с СД 2 типа). Прогнозируется, что к 2030 г. больных с диабетом в мире будет 578 млн (10,2 % населения), к 2045 г. — 700 млн (10,9 %) [4, 11, 12].

Среди 463 млн больных с СД в мире, по мнению экспертов, примерно 1/2 не знает о наличии у них диабета. Неосведомленность о наличии СД в странах с высоким уровнем дохода населения составляет 38,5 %, со средним доходом — 52,6 %, с низким — 66,8 %. Еще у 374 млн человек в мире (7,5 % населения планеты) имеется нарушение толерантности к глюкозе, к 2030 г. их будет $\approx$ 54 млн (8,0 %), к 2045 г. — 548 млн (8,6 %) [4, 11, 12].

В Российской Федерации число лиц с установленным диагнозом СД составляет около 4,58 млн (3,1 % населения). Считается, что примерно у такого же числа больных диабет остается недиагностированным, что влечет за собой значительные недостатки в лечебной помощи [11].

Прогноз

СД 2 типа ассоциирован с высокой частотой развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, он представляет весомый фактор повышения смертности. В западных странах диабет — ведущая причина слепоты, он составляет до 40 % всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности. Риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта у больных с СД 2 типа считается в 2-4 раза более высоким, чем у лиц того же пола и возраста, но без диабета. Частота ампутаций нижних конечностей при СД 2 типа примерно в 20 (!) раз выше, чем при отсутствии диабета. Развитие СД 2 типа снижает ожидаемую продолжительность жизни $\approx$ на 10 лет, эта величина еще выше при развитии диабета в возрасте до 55 лет [11, 12, 13, 14].

АГ и СД 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз. Полагают, что около 50 % больных с СД 2 типа имеют АГ, в то же время, примерно у 20 % лиц с АГ регистрируется диабет. В одном из недавних представительных регистров, среди лиц с СД 2 типа уровни АД более 140 / 90 мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов фиксировались в 71 % случаев. Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа. АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микро-сосудистых осложнений (включая диабетическую нефропатию (ДНП) и ретинопатию); с другой стороны, СД 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ. Важными представляются данные о том, что тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития АГ на 24 % в сравнении с менее адекватным контролем гликемии [5, 9, 12, 15].

Патофизиология

Высокая частота сочетания СД 2 типа и АГ определяется общностью целого ряда патофизиологических механизмов при этих состояниях. Среди них — инсулинорезистентность, дислипидемии, активация провоспалительных и протромботических факторов, эндотелиальная дисфункция, нарушения регуляции сосудистого тонуса, высокая солечувствительность, дефекты выведения натрия почками и другие. Так, среди больных с эссенциальной АГ частота выявления инсулинорезистентности достигает 50 %, причем у лиц с таким сочетанием одновременно регистрируется 2-3 кратное увеличение степени выраженности сердечно-сосудистого риска (при подсчете с использованием распространенной в европейских странах шкалы SCORE). Отмечено, что уровни инсулинемии при АГ демонстрируют прямую корреляцию с величинами

АД, что позволяет ряду специалистов рассматривать эссенциальную АГ как инсулинорезистентное состояние. В свою очередь, нередко присутствующие при инсулинорезистентности (у лиц с СД 2 типа, предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе) повышенные уровни инсулина воздействуя на инсулин-чувствительные ткани (особенно почки), могут способствовать становлению АГ (например, в почках — усиливая задержку натрия и воды). Также высказывается предположение о том, что АГ и инсулинорезистентность могут иметь общую генетическую основу. Эта концепция базируется, в частности, на обнаружении более высокой частоты нарушений гликемического баланса у нормотензивных потомков больных с АГ, в сравнении с детьми лиц без АГ [7, 10, 13, 16].

В литературе обсуждаются особенности АГ у больных с СД 2 типа. Точки зрения по этому вопросу достаточно неоднородны. Ряд специалистов указывает на то, что характер АГ у таких лиц в целом близок к таковому у людей без диабета и каких-либо специальных особенностей не имеет. В то же время, другие исследователи указывают на целый ряд аспектов, которые могут отличать больных с АГ в сочетании с СД 2 типа от общей популяции лиц с АГ.

Наиболее характерные особенности для комбинации АГ с СД 2 типа:

- склонность к солечувствительности (в силу чего АГ чаще приобретает характер «объем-зависимой»);
- нарушения циркадного ритма АД (с увеличением удельного веса категорий «non-dipper» и «night-peaker»);
- изолированная систолическая АГ;
- резистентная АГ;
- альбуминурия;
- ортостатическая гипотония.

Все эти особенности рассматриваются сейчас как самостоятельные дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска. Кроме того, их наличие может оказывать влияние на выбор тактики лечения АГ. Так, например, при объем-зависимом характере АГ, более оправданным является использование тиазидоподобных диуретиков, а у лиц с альбуминурией для ренопротекции первоочередное место занимают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или сартаны. Рассмотрим эти возможные особенности АГ при СД 2 типа более подробно [5, 8, 10, 17].

Клиническая характеристика и лечебная тактика основных патофизиологических особенностей сочетания АГ и СД 2

Солечувствительность

Более высокая солечувствительность считается присущей ряду категорий больных с АГ, включая пожилых, имеющих диабет, ожирение, сниженную функцию почек, низкую активность ренина плазмы. Также

отмечают повышенную солечувствительность у лиц афроамериканской расы.

Механизм более высокой солечувствительности у лиц с СД 2 типа остается недостаточно ясным. Солечувствительность может быть генетически обусловленной и связанной с наследственным уменьшением количества функционирующих нефронов (их в норме около 1 миллиона в каждой из почек), что приводит к снижению способности почек к выведению натрия и воды. АД у таких лиц демонстрирует значительно более высокую склонность к повышению при употреблении избыточных количеств поваренной соли и воды; АГ в таких случаях хорошо реагирует на диетическое уменьшение потребления соли, а также на прием диуретиков. В случае с СД 2 типа среди диуретиков обычно предпочтительными являются тиазидоподобные (индапамид, хлорталидон) в силу их метаболической нейтральности и достаточно выраженных органопротекторных свойств. Тиазидные препараты (такие как гипотиазид) менее желательны ввиду возможного неблагоприятного эффекта на гликемический профиль (хотя международные эксперты считают их применение возможным и при диабете, если отсутствуют тиазидоподобные препараты). При сниженной функции почек (особенно с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30-60 мл/мин) в качестве компонента гипотензивного лечения из диуретических препаратов рекомендуются петлевые диуретики.

Для лиц с АГ и СД 2 типа, с учетом их возможной более высокой солечувствительности, перспективным лечебным подходом может явиться новый класс сахароснижающих препаратов — *ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2* (иНГЛТ-2). Этот класс лекарственных средств в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) продемонстрировал многообразные органопротекторные свойства и способность улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз у больных с СД 2 типа (в особенности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ДНП). Серьезным преимуществом этих препаратов у рассматриваемых здесь категории больных с АГ и СД 2 типа является их способность к увеличению выведения натрия, благодаря чему они оказывают и значимый гипотензивный эффект. На механизме этого действия иНГЛТ-2 считаем целесообразным остановиться [9, 13, 18].

Препараты этого класса воздействуют на натрий-глюкозный ко-транспортер-2, являющийся транспортным протеином глюкозы и расположенным в начальной части проксимальных канальцев нефрона; он отвечает за реабсорбцию 80-90% глюкозы из первичной мочи. Глюкоза переносится через мембрану клеток канальцев из просвета канальца с использованием градиента натрия. Увеличение диуреза при использовании иНГЛТ-2 связывают с осмотическим эффектом глюкозурии и натрийуреза. Некоторые авторы считают это влияние препаратов настолько существенным, что отводят ему одно из наиболее важных мест среди благоприятных механизмов иНГЛТ-2 при ХСН. Показано, что иНГЛТ-2 могут потенцировать эффекты петлевых

диуретиков при ХСН. Имеются предположения, что применение ИНГЛТ-2 ассоциировано с менее выраженной (в сравнении с петлевыми и тиазидовыми диуретиками) степенью рефлекторной нейрогуморальной активации. С натрийуретическим и диуретическим эффектом препаратов этого класса связывают развитие гипотензивного эффекта при их применении. Выраженность этого эффекта ИНГЛТ-2 достаточно отчетлива (она сравнима с таковой у тиазидовых диуретиков, бета-адреноблокаторов (β -АБ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК), по некоторым данным, даже превосходит ее). И если в действующие в настоящее время рекомендации по лечению АГ ИНГЛТ-2 в качестве гипотензивного препарата пока не вошли, то подобные предложения в целом ряде сообщений авторитетными специалистами уже сделаны. Отметим здесь, что этот класс лекарственных средств уже включен в обновленные рекомендации по лечению не только СД 2 типа, но и ХСН с низкой, промежуточной и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (как с диабетом, так и без него), а также с хронической болезнью почек (ХБП) (включая как ДНП, так и недиабетические гломерулопатии). В завершение рассмотрения возможностей ИНГЛТ-2 отметим также их многообразные дополнительные органопротекторные и плейотропные эффекты, к которым относят: противовоспалительное действие, снижение оксидативного стресса и симпатического тонуса, улучшение вазодилатации, улучшение метаболизма энергии в миокарде, замедление ремоделирования сердца, уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижение уремией, улучшение аутофагии и лизосомальной деградации, уменьшение массы тела [15,18].

Нарушения циркадного ритма АД

В норме при суточном мониторинговании АД его цифры являются более высокими в дневное время, в то время как ночью регистрируется их снижение на 10-15% в сравнении с дневными (вариант «dipper»). Менее выраженное снижение АД ночью (на <10% от дневных величин) обозначается как «non-dipper», а повышение ночных значений АД в сравнении с дневными определяется термином «night-peaker». Два последних варианта циркадного ритма АД считаются патологическими. По данным некоторых работ, они чаще выявляются у больных с АГ и СД 2 типа, чем при АГ без диабета, в других сообщениях мнение о связи патологических циркадных ритмов АД с СД 2 типа подтверждения не находит. Известно, что нарушения циркадного ритма АД ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смертности независимо от пола, возраста, индекса массы тела, курения, а также наличия сердечно-сосудистых нарушений ранее. Ночные уровни АД в нескольких эпидемиологических исследованиях оказывались более надежными предикторами общей смертности при АГ, чем дневные величины АД, а также данные измерения АД в кабинете врача. Причины более частого выявления патологических циркадных ритмов АД у лиц с АГ и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без диабета остаются недостаточно изученными [12,19,20].

Для преодоления подобного нарушения циркадных ритмов АД необходимо назначать, как минимум, часть гипотензивных препаратов пациенту в вечернее время [12,19,20].

Резистентная АГ

Этим понятием обозначают случаи, когда уровни АД удерживаются выше целевых, несмотря на то, что пациент придерживается рекомендаций по изменению стиля жизни (в т.ч. по ограничению поваренной соли); принимает 3 класса хорошо сочетающихся между собой антигипертензивных препаратов в полных дозах; один из этих 3 классов препаратов является диуретиком. Распространенность резистентной АГ среди всех лиц с АГ (по данным некоторых регистров США) достигает около 9%. Причины резистентной АГ многообразны и включают низкую приверженность больного к врачебным рекомендациям, наличие симптоматических АГ (например, ренопаренхиматозных, реноваскулярных, эндокринных и др.); более часто в сравнении с другими популяциями больных с АГ резистентная АГ развивается у лиц с ожирением, у пожилых, а также, возможно, и при СД 2 типа. Механизмы более высокой частоты резистентности АГ к лечению при диабете не вполне выяснены, активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности.

Для преодоления резистентности АГ к лечению рекомендуют тщательное изучение приверженности больного к лечению с соответствующей коррекцией в случае необходимости, исключение симптоматического характера АГ (при наличии субклинического гиперальдостеронизма важную роль отводят применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), таких как спиронолактон или эплеренон); более широко используют четырех- пяти- и более компонентные схемы лечения (например, включающих БКК, тиазидовый или тиазидоподобный диуретик, ИАПФ или сартан, АМР, возможно в сочетании с препаратом центрального действия, β -АБ, альфа-адреноблокатором (α -АБ) и др.). Место сложных многокомпонентных комбинаций гипотензивных средств у таких больных, их полезность и безопасность достаточно сложно оценить. В последнее время в лечении резистентной АГ ограниченное применение находят инвазивные лечебные процедуры (катетерная почечная денервация; имплантация устройств, активирующих каротидные адренорецепторы и др.) [21,22].

С учетом важного места, которое сейчас отводится в развитии резистентной АГ *скрытому гиперальдостеронизму*, а в преодолении резистентности АГ к лечению — назначению АМР, кратко рассмотрим возможности их использования при АГ, в т.ч. у лиц с СД 2 типа. Эти препараты до недавнего времени применялись главным образом в лечении лиц с ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ и у постинфарктных больных. Сейчас они все более широко востребованы в комплексной терапии АГ в качестве четвертого препарата (в добавление к традиционным «тройным» комбинациям, составленным из ИАПФ или сартана, тиазидного / тиазидоподобного диуретика и БКК). Спиронолактон является неселективным

представителем этого класса, в лечении АГ находит применение главным образом в невысоких «субдиуретических» дозах — 25-50 мг/сут. Благодаря использованию столь небольших дозировок, ассоциированные с его применением такие побочные эффекты, как гинекомастия, снижение либидо и дисменорея развиваются достаточно редко. Препараты этого класса эффективно снижают АД как при комбинированном применении с препаратами других классов, так и в виде монотерапии, при этом более высокую гипотензивную эффективность отмечают у спиронолактона в сравнении с эплереноном. В недавнем исследовании PATHWAY-2 (335 больных, из них 46 с СД 2 типа) спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут, добавленный к трехкомпонентной комбинированной гипотензивной терапии с использованием ИАПФ (или сартана), БКК и диуретика, по сравнению с доксазолином и биспрололом показал более выраженную гипотензивную эффективность при отсутствии случаев развития гинекомастии, гиперкалиемии и снижения функции почек. У лиц с СД 2 типа его гипотензивная эффективность и переносимость оказались сравнимыми с таковыми у больных без диабета. Органопротективный эффект спиронолактона связывают с регрессом гипертрофии ЛЖ, антифибротическими влияниями на миокард и, возможно, сосудистую стенку, а также с уменьшением микроальбуминурии [21,22].

Изолированная систолическая АГ

Этим понятием обозначают ситуацию, когда имеет-ся повышение уровней САД >140 мм рт.ст. при отсутствии повышения ДАД, величины которого составляют <90 мм рт.ст. Большинство мировых экспертов изолированная систолическая АГ (ИСАГ) рассматривается как обособленное патологическое состояние, в значительной степени присущее пожилым, и связанное с уменьшением податливости стенки артерий [23]. Повышение САД является важным патофизиологическим фактором, способствующим развитию гипертрофии ЛЖ; снижение ДАД может приводить к ухудшению коронарного кровотока. Распространенность ИСАГ увеличивается с возрастом; у пожилых лиц это — наиболее частая форма АГ (по оценкам западных специалистов, может составлять до 80-90% всех случаев АГ среди лиц в возрасте 65 лет и старше) [24]. У пожилых лиц наличие ИСАГ сопряжено с более значимым увеличением степени сердечно-сосудистого риска, чем наличие систоло-диастолической АГ (при сравнимых величинах САД) [19]. Для оценки степени дополнительного сердечно-сосудистого риска при ИСАГ рекомендуют использовать те же уровни САД, те же обозначения факторов риска, поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний, что и при систоло-диастолической АГ. При этом эксперты отмечают, что особенно низкие уровни ДАД (60-70 мм рт.ст. и ниже) ассоциированы с дополнительным повышением риска [16].

Механизм взаимосвязи ИСАГ и СД 2 типа недостаточно изучен, это касается как эпидемиологии, так и аспектов патогенеза, и особенностей лечебных подходов. Учитывая, что многие больные с СД 2 типа относятся к старшим возрастным группам, естественно

ожидать весьма высокую распространенность у них именно этого варианта АГ, хотя надежные эпидемиологические данные на этот счет не представлены. Поскольку в развитии ИСАГ ведущая роль отводится ассоциированному с возрастом повышению жесткости стенки аорты и крупных артерий, весьма существенными являются данные о том, что дополнительно увеличивать жесткость сосудистой стенки могут присущие диабету метаболические нарушения. Важную роль при этом отводят эндотелиальной дисфункции, активации локальных и системных провоспалительных и фибротических механизмов, которые тесно взаимосвязаны с инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, липотоксичностью и накоплению в тканях конечных продуктов гликирования. Уменьшению эластичности и демпфирующих свойств сосудистой стенки способствуют также сопряженные с СД 2 типа более раннее развитие и более быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Обусловленное повышенной жесткостью стенки сосудов увеличение систолической скорости кровотока с повышением САД и снижением ДАД (из-за уменьшения ее «пружинящих» возможностей) приводит к увеличению пульсового АД, усилению механической нагрузки на стенку сосудов с повышением «срезающей силы» («shear stress»). Все это дополнительно увеличивает темп прогрессирования сосудистых поражений и способствует дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистого риска. Примечательно, что при СД 2 типа развитие ИСАГ происходит в более молодом возрасте в сравнении с лицами без диабета. В то же время, следует признать, что у лиц с СД 2 типа среднего возраста АГ чаще относится к систоло-диастолическому типу (при котором повышены цифры как САД, так и ДАД) [7, 19, 23].

В лечении лиц с ИСАГ используют стандартные классы гипотензивных средств, некоторое предпочтение при этом отдают диуретикам и БКК [11,12].

Альбуминурия

В качестве маркера почечного поражения, при АГ в сочетании с СД 2 типа выявляется чаще, чем при АГ без диабета. В настоящее время термин «микроальбуминурия» считается устаревшим и в нефрологической литературе заменен на понятие «альбуминурия», хотя на практике первый из них еще продолжает использоваться. Наиболее часто альбуминурия у обсуждаемой категории больных является проявлением специфического для диабета поражения почек — ДНП (с преимущественным вовлечением клубочков в виде нодулярного гломерулосклероза). Клинические проявления ДНП чаще развиваются через 10-15 лет от начала диабета (этот момент у лиц с СД 2 типа обычно затруднительно определить, поэтому в реальных условиях этот отрезок времени может быть существенно меньше). У лиц с СД 2 типа альбуминурия как проявление ДНП определяется в 14-20% случаев, нередко предшествует развитию АГ. Примечательно, что у лиц с СД 2 типа альбуминурия при использовании современных эффективных ренопротекторных подходов на начальных этапах развития может быть обратимой [12,25].

Диабетическая нефропатия является в развитых странах мира ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности, а среди больных на диализном лечении ее удельный вес достигает 40 %. Важнейшим фактором прогрессирования поражения

почек при СД 2 типа является АГ. Повышенные цифры АД способствуют как нарастанию альбуминурии, так и ее переходу к явной протеинурии (>0,3 и далее >1,0 г/сут, возможно — с развитием нефротического синдрома, постепенным снижением функции почек) [16,20,25].



Рисунок 1. Общий взгляд на ведение пациентов с ДНП
Примечание: ФР — факторы риска; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССР — сердечно-сосудистый риск; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

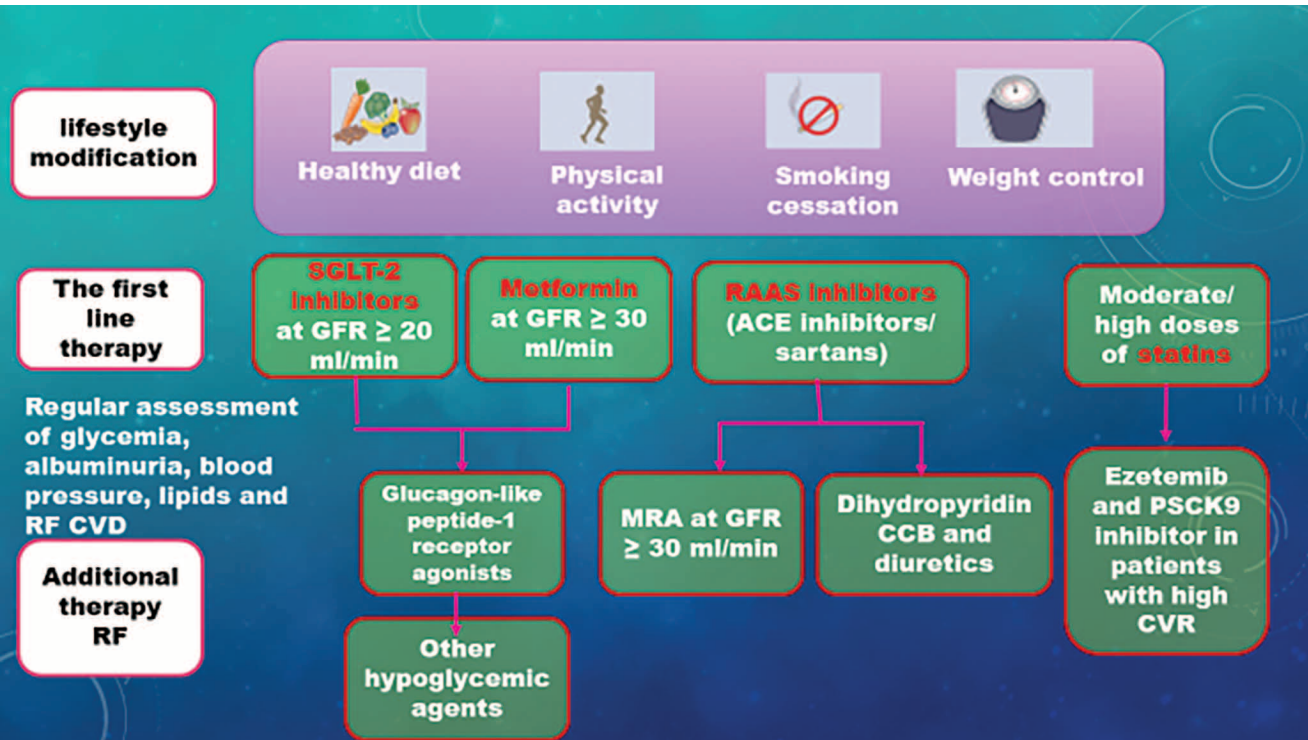


Figure 1. General view on the management of patients with DNP
Note: RF — risk factors; CVD — cardiovascular diseases; CVR — cardiovascular risk; PCSK9 — proprotein convertase subtilisin-kexin type 9

Начальный этап развития ДНП (гломерулярная гиперфилтрация) протекает без клинических проявлений (и без альбуминурии). В последующем повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных, увеличивается экскреция альбумина с мочой (развивается альбуминурия). Далее формируется явная ДНП, характеризующаяся развитием протеинурии от минимальной до большой (в этом случае имеет место нефротический синдром), возможно — микрогематурии, цилиндрурии, развитием или усугублением АГ. Постепенно снижается СКФ, вплоть до выраженной и тяжелой почечной недостаточности (ХБП 3-5 стадий). В клинической картине (особенно при СД 2 типа) нередко широко представлены присущие диабету в целом и ДНП в особенности различные сердечно-сосудистые осложнения, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма, ХСН, а также иные макро- и микрососудистые осложнения диабета [23,25].

Эффективное лечение АГ у больных с СД 2 типа рассматривается как кардинальный подход к ренопротекции, обеспечивающий снижение скорости почечного поражения как на наиболее ранних этапах развития, так и на развернутой стадии, а также на этапе снижения почечной функции. При этом среди гипотензивных классов лекарственных средств наиболее весомым объемом данных «доказательной медицины» обладают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС), такие как ИАПФ и сартаны [12,25]. У лиц с ДНП и АГ достижение и поддержание целевых величин АД сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска, а также уменьшением темпа прогрессии почечных поражений. Назначение гипотензивных лекарственных средств, в добавление к изменениям образа жизни, рекомендуется больным с ДНП, если уровень АД у них $\geq 140/90$ мм рт.ст. (у лиц в возрасте ≥ 80 лет — $\geq 160/90$ мм рт.ст.). Целевыми для них являются величины САД в пределах 120-129 мм рт.ст., ДАД — 70-79 мм рт.ст. (для больных в возрасте ≥ 65 лет — систолического АД 130-139 мм рт.ст.). Гипотензивными препаратами первой линии у больных с ДНП, как и при СД в целом, признаются ИАПФ или сартаны, к которым добавляют БКК и/или тиазидовые / тиазидоподобные диуретики. В качестве дополнительных гипотензивных средств по мере необходимости могут также использоваться: 1) петлевые диуретики (в первую очередь при СКФ $45 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$); 6) возможно — нитраты (у пожилых, в сочетании с ИБС). В процессе лечения рекомендуется регулярный контроль протеинурии, уровней электролитов и креатинина сыворотки крови, подсчет СКФ [17,19,25]. Общий взгляд на ведение ДНП представлен на рисунке 1.

Ортостатическая гипотония

Этим понятием обозначают эпизоды быстрого снижения САД на ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение из положения сидя или лежа; часто также присутствует компенсаторная тахикардия. Распространенность ортостатической гипотонии увеличивается с возрастом; среди пожилых она может достигать

5-30%. Ортостатическая гипотония ассоциирована с повышенным риском падений и переломов [5, 16].

При быстром вставании примерно 10% объема циркулирующей крови переходит из органов грудной клетки в сосуды нижней части тела. В норме отсутствие снижения АД достигается активацией нейрогуморальных систем и изменением функции барорецепторов. С возрастом степень выраженности такой активации уменьшается, что приводит к снижению АД при вставании. Прогрессирующая ортостатическая гипотония у пожилых характеризуется медленным снижением САД при вставании (и компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращений). Симптомы обычно возникают не сразу после вставания, но через несколько минут. Среди больных с СД 2 типа эпизоды ортостатической гипотонии могут отмечаться чаще, чем у лиц без диабета. Их развитию способствуют присущая диабету вегетативная (автономная) нейропатия, синдром барорефлекторной несостоятельности, связанный с пожилым возрастом, а также возможная гиповолемия (при диарее, рвоте, кровопотере, приеме диуретиков). Нередко эпизоды ортостатической гипотонии сочетаются с гипотонией после еды (постпрандиальной), связанной с повышением кровенаполнения органов пищеварения (обычно в течение 2-3 часов после обильного приема пищи, особенно с алкоголем). Это — классический механизм ишемических мозговых инсультов (например, больной вечером пришел с работы, плотно поел, лег отдохнуть, при вставании — гипотония, вследствие как ортостатического, так и постпрандиального механизмов, церебральная гипоперфузия, инсульт) [17, 21].

Клинические проявления ортостатической гипотонии включают связанные с быстрым вставанием эпизоды головокружения, слабости, одышки, боли в грудной клетке, нарушения зрения; гипотония усиливается в тепле и при длительном стоянии. Нередки синкопальные состояния (в т.ч. после длительного сидения — например, при длительной поездке в машине примерно 500-1000 мл крови перераспределяется к нижним конечностям, что при вставании обуславливает повышение риска синкопы), падения, переломы. Показано, что наличие эпизодов ортостатической гипотонии ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности.

Среди *рекомендуемых подходов*, направленных на снижение риска развития подобных эпизодов — отказ от приема гипотензивных препаратов, способствующих ортостатическим реакциям (таких как тиазидные диуретики, α -АБ, прямые вазодилататоры), увеличение употребления жидкости, ношение компрессионных чулок, избегание быстрых переходов из горизонтального положения тела в вертикальное, избегание переизбытка, жары, горячих ванн и душей, значительного напряжения (натуживания). Медикаментозные препараты, применяемые для этой цели, у лиц с СД 2 типа могут включать препараты альфа-липоевой кислоты, реже — минералокортикоид флудрокортизон, аналог вазопрессина десмопрессин, симпатомиметик мидодрин, ингибитор холинэстеразы пиридостигмин. Имеются данные о возможном уменьшении ортостатических реакций при использовании гипотензивного средства

центрального действия клонидина, но эта информация требует дополнительного подтверждения [19, 23].

Ортостатическая гипотония является одним из проявлений автономной кардиальной нейропатии (АКН). К другим относят: синусовую тахикардию в покое (монотонная тахикардия); ригидный ритм (отсутствие ответа на физический или эмоциональный стресс); безболевою ишемию миокарда/безболевого инфаркт миокарда; внезапную остановку сердца/вегетативную денервацию. На ранних этапах развития АКН может протекать полностью бессимптомно и обнаруживается только при исследовании вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании. В развернутых случаях у больных наблюдается тахикардия в покое с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту и плохой переносимостью физических нагрузок. Кроме того, в большинстве случаев АКН не наблюдается компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений при переходе в вертикальное положение, несмотря на развивающуюся гипотонию (хронотропная несостоятельность). Наиболее часто симптомы АКН возникают в вертикальном положении и включают головокружение, слабость, сердцебиение и обмороки [11, 13].

Своевременная диагностика АКН весьма важна, поскольку этот вид нейропатии при СД является независимым фактором сердечно-сосудистого риска. У лиц с СД 2 типа развитие АКН ассоциировано с повышением смертности. Тяжесть АКН может нарастать при колебаниях уровней гликемии (особенно при эпизодах гипогликемии). Показано, что снижение вариабельности сердечного ритма (маркер АКН) является прямым независимым фактором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с предиабетом. Для профилактики формирования АКН первостепенное значение имеет тщательный контроль гликемии [10, 12].

Ведение больных АГ с СД 2 типа

Антигипертензивные препараты

Наиболее используемые классы антигипертензивных препаратов включают ИАПФ, сартаны, БКК, тиазидоподобные диуретики, АМР и β -АБ. Менее часто применяются α -АБ, ингибиторы ренина, петлевые диуретики, вещества, влияющие на центральную нервную систему, такие как метилдопа или клонидин, и препараты, которые непосредственно снижают напряжение гладкой мускулатуры сосудов, например, гидралазин. Точный выбор гипотензивных препаратов зависит от различных факторов, таких как сопутствующие заболевания, СКФ и побочные эффекты [19, 22].

ИАПФ и сартаны значительно снижают частоту СД 2 типа при применении у пациентов, страдающих артериальной гипертонией или застойной сердечной недостаточностью, вероятно, из-за улучшения секреции инсулина и чувствительности к инсулину [25, 26]. Они настоятельно рекомендуются в качестве терапии первой линии пациентам, страдающим АГ, СД и ИБС, поскольку доказано, что они снижают ССР у пациентов с СД [25–29]. Их следует добавлять к терапии как можно раньше,

чтобы предотвратить ремоделирование кровеносных сосудов [30]. Более того, они должны быть препаратами первой линии у пациентов с АГ, СД и сопутствующей тяжелой альбуминурией (альбумин/креатинин >300 мг/г) и должны рассматриваться, когда альбумин/креатинин составляет от 30 до 299 мг/г, поскольку они приводят к снижению риска прогрессирования заболевания почек [31]. В исследовании HOPE лечение рамиприлом, значительно снизило риск комбинированных конечных точек, смертности от всех причин и госпитализаций, вызванных сердечной недостаточностью, при применении у пациентов с СД и микроальбуминурией [33]. В РКИ ADVANCE добавление периндоприла и индапамида к лечению снижало смертность от ССЗ и всех причин, а также уменьшало макрососудистые и микрососудистые осложнения у пациентов по сравнению с плацебо [32]. РКИ ASCIPEVE показало, что терапия ИАПФ и дигидропиридиновым БКК превосходит терапию ИАПФ и тиазидным диуретиком в снижении нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и без него; однако доза гидрохлоротиазида, использованная в исследовании, была ниже уровня, показанного для эффективного снижения ССЗ [33, 34].

Другими препаратами, влияющими на РААС, являются АМР, спиронолактон и эплеренон. Было обнаружено, что добавление спиронолактона к стандартной гипотензивной терапии снижает уровень альбуминурии у пациентов с СД, осложненным ДНП [35]. Более того, добавление спиронолактона к максимальной дозе лизиноприла приводило к повышению нефропротекторных свойств у пациентов с ДНП по сравнению с добавлением лозартана к той же дозе ИАПФ [36].

БКК рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с СД, особенно у пожилых людей с ИСАГ [37]. Предыдущие исследования предполагали, что БКК могут предотвращать развитие СД путем ингибирования апоптоза β -клеток и улучшения функции β -клеток, но в метаанализе, проведенном Noto et al., эта гипотеза не была доказана [38, 39].

Таким образом, ИАПФ, БРА, БКК и тиазидоподобные диуретики являются приемлемыми вариантами для пациентов с СД в качестве начального гипотензивного лечения. Важно также учитывать побочные эффекты антигипертензивных препаратов, особенно те, которые связаны с кардиометаболическими последствиями. Лечение диуретиками тиазидного типа, такими как хлорталидон, может привести к гипергликемии из-за его способности повышать инсулинорезистентность [40, 41]. Более того, большинство β -АБ не рекомендуются в качестве терапии первой линии пациентам с СД из-за их негативных кардиометаболических эффектов: повышения уровня триглицеридов, снижения уровня холестерина ЛПВП, скрытия симптомов гипогликемии и снижения чувствительности к инсулину [42]. Более того, предполагается, что они также могут повышать риск развития СД, особенно при применении у лиц с высокой массой тела, по сравнению с альтернативными средствами [43]. Однако, не все β -АБ оказывают такое неблагоприятное воздействие на гомеостаз глюкозы. Карведилол, небиволол, лабеталол не только блокируют β -адренорецепторы,

но и проявляют дополнительные свойства, способствующие расширению сосудов и приводящие к меньшему неблагоприятному воздействию на метаболизм [44]. Эти эффекты оценили в РКИ GEMINI у пациентов с СД 2 типа и АГ. В исследовании сравнивались метаболические и гликемические эффекты лечения метопролола тартратом и карведилолом. Применение карведилола не влияло на контроль гликемии и улучшало чувствительность к инсулину. Наименьшая вероятность развития СД *de novo* вследствие гипотензивного лечения, по видимому, возникает при применении сартанов, ИАПФ и, в меньшей степени, БКК [45].

Гиполипидемические препараты

ССР у пациентов с АГ и СД 2 типа оценивается как высокий, а при наличии ДНП — как очень высокий. Для снижения ССР в добавление к изменениям образа жизни рекомендуется назначение ГЛП. При использовании ГЛП целесообразно стремиться к достижению целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), которыми считают: 1) в целом <1,8 ммоль/л (при высоком ССР) или <1,4 ммоль/л (при очень высоком ССР) или снижение хотя бы на 50 % от исходного уровня. Терапией первой линии являются статины в высокой или максимально переносимой дозе. Если несмотря на применение статина не удастся достичь целевого уровня ХС ЛПНП, к статину рекомендуется добавить эзетимиб; если и эта комбинация не позволяет достичь указанных выше целевых значений ХС ЛПНП, то в качестве дополнительной меры можно использовать ингибитор PCSK9 [46, 47].

Антитромбоцитарные препараты

У лиц с СД 2 типа и АГ, при наличии ДНП, а также атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений очень высокий сердечно-сосудистый риск диктует для многих из них необходимость применения с профилактической целью ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75-100 мг/день. В качестве альтернативы АСК, при непереносимости может быть использован клопидогрель. Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, клопидогрель), рекомендуется для больных, перенесших плановое коронарное стентирование (длительностью обычно не менее 6 месяцев), а также для лиц после острого коронарного синдрома (обычно до 12 месяцев) [11, 27].

Контроль гликемии

У лиц с СД 2 типа, которые имеют хроническую ИБС, метформин занимает ведущую позицию среди сахароснижающих препаратов; при необходимости, другие классы этих средств обычно присоединяются к метформину. После получения данных ряда РКИ о благоприятном воздействии на сердечно-сосудистый и почечный прогноз двух новых классов сахароснижающих препаратов, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) (РКИ AWARD-7) и иНГЛТ-2 (РКИ EMPAREG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, DAPA-HF), эти классы представляются экспертами как приоритетные

(обычно в добавление к метформину). При отсутствии возможности назначения арГПП-1 и/или иНГЛТ-2 в добавление к метформину могут быть назначены другие классы сахароснижающих препаратов (не улучшающие прогноз, но более доступные).

Пациентам с СД 2 типа и ДНП с сохранной и умеренно сниженной функцией почек (ХБП 1-3 стадий, СКФ >30 мл/мин/1,73м²) предпочтение отдается комбинации метформина с иНГЛТ-2 и/или арГПП-1. Если использование иНГЛТ-2 или арГПП-1 по экономическим причинам невозможно, то для контроля гликемии у лиц с ДНП при СКФ >30 мл/мин/1,73м² в добавление к метформину могут быть назначены иДПП-4, препараты сульфонилмочевины, пиоглитазон [11, 24].

Заключение

В завершение изложения настоящего обзора литературы может быть сделано следующее обобщение представленного материала (рис. 2). АГ является важнейшим фактором сердечно-сосудистого и почечного риска как в общей популяции, так в особенности среди больных с СД 2 типа. В свою очередь, СД 2 типа представляет собой основу развития многообразных макро- и микрососудистых осложнений; он является самостоятельным и независимым фактором сердечно-сосудистого риска. АГ и диабет часто сосуществуют, нередко имеют общие черты патогенеза и взаимно утяжеляют течение друг друга.

В лечении больных с АГ и СД 2 типа большое значение имеет соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, включая здоровый рацион, ограничение поваренной соли, дозированные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, уменьшение употребления алкоголя. Наиболее частыми целевыми уровнями АД для такой категории больных являются уровни 120-130 / 70-79 мм рт.ст., целевыми значениями НbA1C — 6,5-7,0 %. Данные литературы относительно особенностей течения АГ и тактики гипотензивного лечения при сочетании АГ и СД 2 типа в значительной степени противоречивы. Ряд специалистов указывает на то, что характер АГ у таких лиц в целом близок к таковому у людей без диабета и каких-либо специальных особенностей не имеет. В то же время, другие исследователи указывают на целый ряд аспектов, которые отличают больных с АГ в сочетании с СД 2 типа от общей популяции лиц с АГ, а именно склонность к солечувствительности (в силу чего АГ чаще приобретает характер «объем-зависимой»), более высокая частота нарушений циркадного ритма АД (с увеличением удельного веса категорий «non-dipper» и «night-peaker»), ИСАГ, резистентной АГ, сочетания с альбинурией, эпизодов ортостатической гипотонии. Если мнение о доминирующем месте блокаторов РААС, включая ИАПФ и сартаны, в лечении АГ с СД 2 типа является вполне устоявшимся, то возможности использования у этих больных других классов лекарственных средств, включая АМР, агонисты имидазолиновых рецепторов, а также иНГЛТ-2, требуют дополнительного изучения [11, 17, 23].

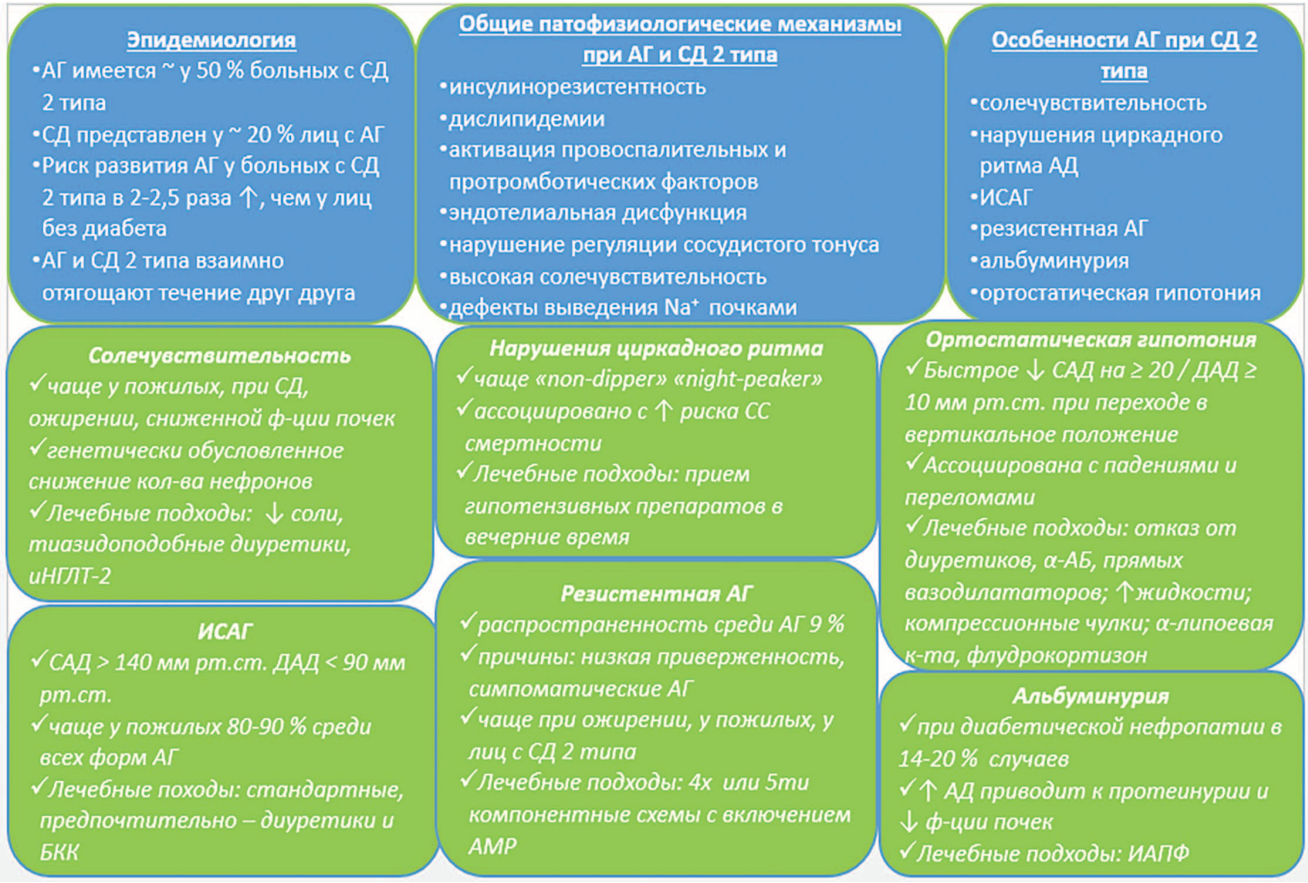


Рисунок 2. Артериальная гипертензия при сахарном диабете 2 типа

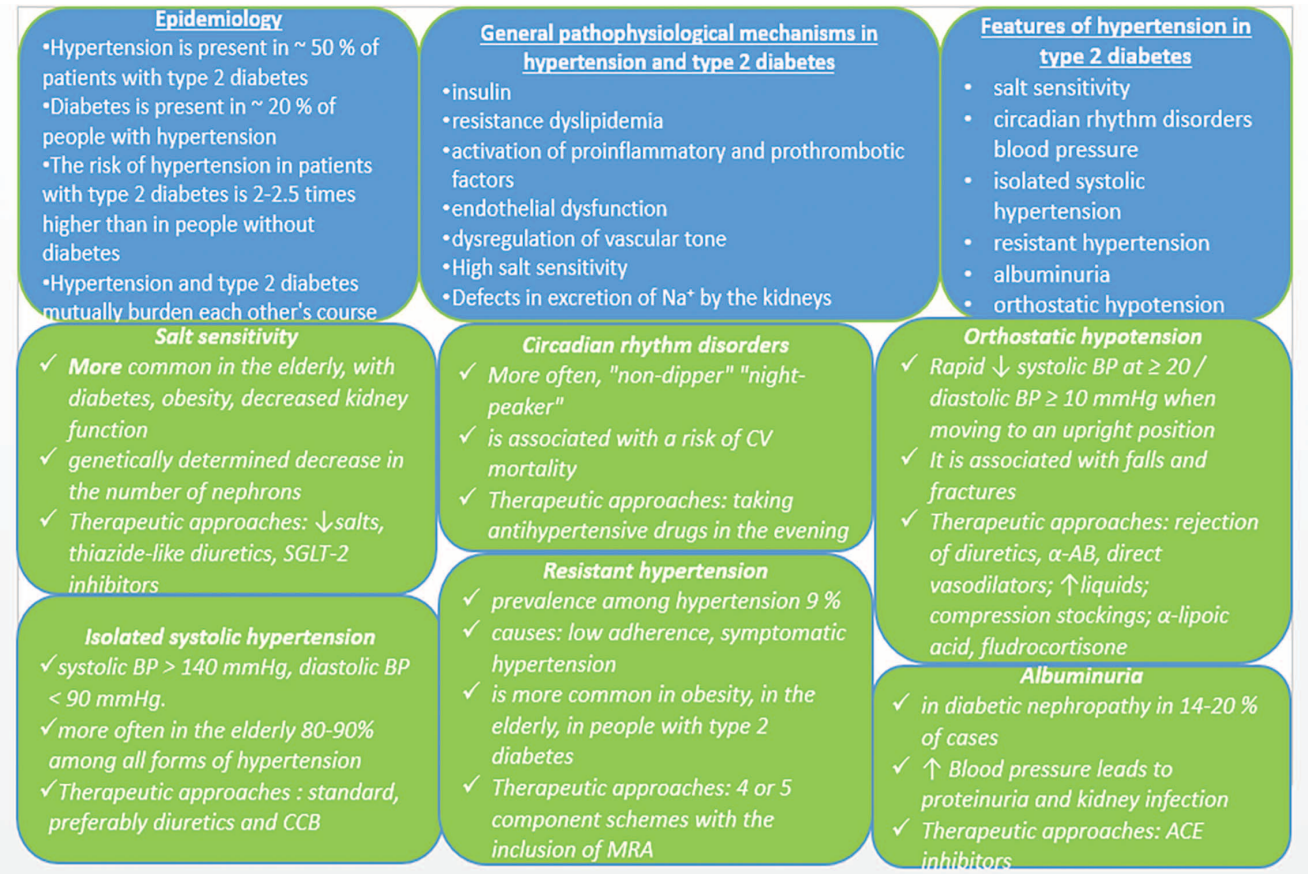


Figure 2. Arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Игнатенко Г.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта

Багрий А.Э. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Приколота А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): сбор, анализ и подача клинко-лабораторных данных пациентов

Приколота О.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): сбор и анализ литературных данных

Михайличенко Е.С. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): написание обзорной части и заключения рукописи

Аршавская И.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-1409>): написание обсуждения и заключения

Могилевская К.Э. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): редактирование рукописи

Contribution of Authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Ignatenko G.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version

Bagriy A.E. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): creating the article design, editing a manuscript

Prikelota A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results

Prikelota O.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): collection and analysis of literature data, writing the review and conclusion of the manuscript, editing of the manuscript

Mykhailichenko E.S. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): writing the review part and the conclusion of the manuscript

Arshavskaya I.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-1409>): writing of discussion and conclusion

Mogilevskaya K.E. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): editing the manuscript

Список литературы / References:

- Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018; 34(5): 575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Pavlou D.I., Paschou S.A., Anagnostis P. et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas.* 2018; 112: 71-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.013
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. 2022 Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (проект). [Электронный ресурс] doi: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. 2022 The Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations (draft). [Electronic resource]. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf [in Russian].
- Boned Ombuena P., Rodilla Sala E., Costa Muñoz J.A. et al. Hipertensión arterial y prediabetes [Arterial hypertension and prediabetes]. *Med Clin (Barc).* 2016; 147(9): 387-392. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.032
- Vallée A., Safar M.E., Blacher J. Hypertension artérielle permanente essentielle: définitions et revue hémodynamique, clinique et thérapeutique [Essential hypertension: Definitions, hemodynamic, clinical and therapeutic review]. *Presse Med.* 2019; 48(1 Pt 1): 19-28. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.017. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665781.
- Cordero A., Lekuona I., Galve E. et al. Sección de Hipertensión Arterial, Grupo de Trabajo Corazón y Diabetes, Grupo de Trabajo Cardio-Renal,

- Sociedad Española de Cardiología, España. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus [Advances in arterial hypertension and diabetes mellitus]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65 Suppl 1: 12-23. Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.030. PMID: 22269836.
- Cockcroft J.R., Webb D.J., Wilkinson I.B. Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens.* 2000; 14(6): 377-80. doi: 10.1038/sj.jhh.1001023. PMID: 10878698.
- Hadjkacem F., Triki F., Frikha H. et al. L'hypertension artérielle masquée chez les diabétiques de type 2: Prévalence, facteurs associés et retentissement cardiovasculaire [Masked arterial hypertension in patients with type2 diabetes mellitus: Prevalence, associated factors and cardiovascular impact]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2022; 71(3): 136-140. French. doi: 10.1016/j.ancard.2021.10.018.
- Rolim L.P., Samelli A.C., Moreira R.R. et al. Effects of diabetes mellitus and systemic arterial hypertension on elderly patients' hearing. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84(6): 754-763. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.08.014.
- Abriani M.G. Physical exercise and risk of arterial hypertension and diabetes mellitus. Let's move, it is never too late. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25(10): 1063-1064. doi: 10.1177/2047487318781116.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации 2022 Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022: 1-251. <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220>
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.YU. et al. Clinical guidelines 2022 Type 2 diabetes mellitus in adults. 2022: 1-228. <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220> [in Russian].
- Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2022; 45(Suppl 1): 144-174. doi: 10.2337/dc22-S010.
- Smulyan H., Lieber A., Safar M.E. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens.* 2016; 29(1): 5-13. doi: 10.1093/ajh/hpv107.
- Tirapani L.D.S., Fernandes N.M.D.S. A narrative review of the impacts of income, education, and ethnicity on arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease in the world. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019; 30(5): 1084-1096. doi: 10.4103/1319-2442.270264.
- de Lira C.A.B., Viana R.B., Luz N.F., et al. Analysis of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension content in exercise physiology textbooks. *Adv Physiol Educ.* 2019; 43(3): 253-258. doi: 10.1152/advan.00043.2019.
- Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 498-505. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1262363607701477>
- Филимонова А.С., Расова С.А., Сопенко И.В. и др. Артериальная гипертензия и связанные с ней факторы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Актуальные научные исследования в современном мире. 2021; № 12-1(80): 143-148.
- Filimonova A.S., Rasova S.A., Sopenko I.V. et al. Arterial hypertension and related factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Current scientific research in the modern world. 2021; № 12-1(80): 143-148 [in Russian].
- Rishko O.A., Derbak M.A., Ihnatko Y.Y. et al. The clinical experience of the effective use of dapagliflozin in comorbid cardiac patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension on the background of overweight in outpatient setting. *Wiad Lek.* 2022; 75(10): 2397-2401. doi: 10.36740/WLek202210114.
- Berra C., Manfrini R., Regazzoli D. et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020; 160: 105052. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105052.
- Chahoud J., Mrad J., Semaan A. Prevalence of diabetes mellitus among patients with essential arterial hypertension. *J Med Liban.* 2015; 63(2): 74-80. doi: 10.12816/0012554.

21. Chernatska O., Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2018; (284): 47–51.
22. Бабкин, А.П. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2020; Т. 19, № 4:37–41. — DOI 10.36622/VSTU.2020.19.4.005.
Babkin, A.P. Optimization of the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. System analysis and management in biomedical systems. 2020; Т. 19, № 4:37–41 [in Russian].
23. Steffen P.L.S., Mendonça C.S., Meyer E. et al. Motivational Interviewing in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension in Primary Health Care: An RCT. *Am J Prev Med*. 2021 May; 60(5): e203–e212. doi: 10.1016/j.amepre.2020.12.015.
24. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(S1): 1–291. doi: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1
25. Comini L.O., de Oliveira L.C., Borges L.D. et al. Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Sep; 22(9): 1666–1673. doi: 10.1111/jch.13980.
26. Gerstein H.C., Yusuf S., Mann J.F.E. et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355: 253–259. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(99\)12323-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(99)12323-7/fulltext)
27. Arnold, S.V., Bhatt D.L., Barsness G.W. et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: 779–806. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000766>
28. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1174–1183. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673608612428>
29. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
30. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A. et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017; 40 (9): 1273–1284. <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/F042CABB-0E65-6FBB-5BED-D29701E8024A.pdf>
31. Arnold S.V., Bhatt D.L., Barsness G.W. et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: 779–806. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000766>
32. Strawn W.B., Ferrario C.M. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2002; 13: 505–512. https://journals.lww.com/co-lipidology/abstract/2002/10000/mechanisms_linking_angiotensin_ii_and.6.aspx
33. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A. et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1273–1284. <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/F042CABB-0E65-6FBB-5BED-D29701E8024A.pdf>
34. Gerstein H.C., Mann J.F., Pogue J. et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care*. 2000; 23 (Suppl. 2): 35–39. <https://www.proquest.com/openview/766619903e52ede1e8b15966e32931c2/1?pq-origsite=gscholar&cbl=47715>
35. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 829–840. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61303-8/fulltext?code=lancet-site&isEOP=true](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61303-8/fulltext?code=lancet-site&isEOP=true)
36. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 2417–2428. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0806182>
37. Weber M.A., Bakris G.L., Jamerson K. et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56: 77–85. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
38. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat. Clin. Pract. Nephrol*. 2006; 2: 310–311. <https://www.nature.com/articles/ncpneph0192>
39. Mehdi U.F., Adams-Huet B., Raskin P. et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20: 2641–2650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2794224/>
40. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1999; 340: 677–684. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199903043400902>
41. Xu G., Chen J., Jing G. et al. Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes*. 2012; 61: 848–856. <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/61/4/848/15920/Preventing-Cell-Loss-and-Diabetes-With-Calcium>
42. Zhang X., Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J. Clin. Hypertens*. 2016; 18: 342–351. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.12679>
43. Gupta A.K., Dahlof B., Dobson J. et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008; 31: 982–988. <https://diabetesjournals.org/care/article/31/5/982/29987/Determinants-of-New-Onset-Diabetes-Among-19-257>
44. Bangalore S., Parkar S., Grossman E. et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol*. 2007; 100: 1254–1262. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000291490701332X>
45. Fisker F.Y., Grimm D., Wehland M. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2015; 117: 5–14. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12396>
46. Borges L.D., Comini L.O., de Oliveira L.C. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated factors in individuals with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *J Nutr Sci*. 2021 Sep 14; 10: e74. doi: 10.1017/jns.2021.71.
47. Nascimento-Souza M.A., Lima-Costa M.F., Peixoto S.V. "A body shape index" and its association with arterial hypertension and diabetes mellitus among Brazilian older adults: National Health Survey (2013). *Cad Saude Publica*. 2019; 35(8): e00175318. doi: 10.1590/0102-311X00175318.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-449-454

УДК: [616.61-06:616.633.692.3]-07

EDN: UBCAJU



**А.Г. Арутюнов^{*1,2}, М.М. Батюшин³, Г.П. Арутюнов^{1,4},
М.Ю. Лопатин⁵, Е.И. Тарловская^{1,6}, А.И. Чесникова³,
С.В. Недогода⁵, А.С. Галявич⁷, Д.С. Токмин⁸, Т.И. Батлук¹,
Р.А. Башкинов^{1,9}, Е.Д. Гордейчук^{1,4}, Е.С. Мельников^{1,9},
Е.В. Семёнова¹⁰, М.А. Трубникова^{1,11}**

¹— Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия

²— Национальный Институт Здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

³— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

⁴— ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵— ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

⁶— ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

⁷— ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

⁸— АО «Лаборатории Будущего», Москва, Россия

⁹— ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰— ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск-63, Россия

¹¹— ООО «Клиника Фомина», Сочи, Россия

РЕГИСТР РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЬБУМИНУРИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РАННЕ НЕДИАГНОСТИРОВАННОЙ ХБП — АУРА

**A.G. Arutyunov^{*1,2}, M.M. Batyushin³, G.P. Arutyunov^{1,4},
M.Yu. Lopatin⁵, E.I. Tarlovskaya^{1,6}, A.I. Chesnikova³,
S.V. Nedogoda⁵, A.S. Galyavich⁷, D.S. Tokmin⁸, T.I. Batluk¹,
R.A. Bashkinov^{1,9}, E.D. Gordeychuk^{1,4}, E.S. Melnikov^{1,9},
E.V. Semenova¹⁰, M.A. Trubnikova^{1,11}**

¹— Association «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia

²— National Institute of Health named after Academician S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

³— Federal State Budgetary Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

⁴— Federal State Autonomous Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵— Federal State Budgetary Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

⁶— Federal State Budgetary Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

⁷— Federal State Budgetary Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

*Контакты: Александр Григорьевич Арутюнов, e-mail: agarutyunov@mail.ru

*Contacts: Alexander G. Arutyunov, e-mail: agarutyunov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>

⁸ — Alfastat Analytical Agency, Moscow, Russia

⁹ — Federal State Budgetary Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

¹⁰ — Federal State Budgetary Healthcare Institution West Siberian Medical Center of FMBA of Russia, Omsk-63, Russia

¹¹ — ООО Клиника Фомина, Sochi, Russia

Real Clinical Practice Register of Albuminuria Detection in Patients with Previously Undiagnosed Chronic Kidney Disease

Резюме

Цель: сбор данных о фенотипе пациента с наибольшим риском развития альбуминурии и оценка её распространенность в выявленных фенотипах, а также получение данных о характеристиках, назначаемой терапии, сопутствующей патологии пациентов с и без выявленной альбуминурии. **Материалы и методы.** Информация о распространенности альбуминурии в популяции собирается одновременно в рамках регистра реальной клинической практики. Все пациенты, обращающиеся за медицинской помощью, оценены на предмет наличия альбуминурии и её степени, все данные собраны в обезличенном виде и внесены в электронную регистрационную карту. Критерии включения: 1) мужчины и женщины в возрасте от 40 лет и старше на момент регистрации данных; 2) возможность выполнить тест на альбуминурию с использованием тест-полосок и/или анализа на микроальбуминурию или соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи. Критерии невключения: 1) нежелание пациента участвовать в регистре; 2) наличие диагноза ХБП выставленного до момента скрининга в регистр; 3) наличие диагнозов сахарный диабет 1 и 2 типа, выставленных до момента скрининга в регистр; 4) беременность; 5) бег на длинные дистанции или очень тяжелая физическая нагрузка за последние 24 часа. **Результаты.** На момент предоставления данного материала проходит активная фаза набора пациентов в регистр с учётом заявленной мощности. С учетом предполагаемой скорости набора участников регистра в 45–50 центрах ожидается, что в регистр будут включены данные по 12.000–15.000 пациентам. Если удастся набрать менее чем 12.000 субъектов и расчетная скорость набора в регистр будет недостаточной, может быть увеличено количество исследовательских центров или расширен период скрининга. **Заключение.** Несмотря на установленную прогностическую значимость данных об АУ, в широкой практике данный анализ назначается лицам из групп риска по развитию ХБП или пациентам с уже установленной нефрологической патологией. Проведение локального регистра, объединяющего различные популяции пациентов, в первую очередь, включающего пациентов не только из установленных групп риска по развитию ХБП, а также с использованием тест-полосок на определение АУ представляет научный и практический интерес и может быть использовано при написании национальных рекомендаций, учебно-методических пособий, использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: альбуминурия, хроническая болезнь почек, регистр

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Благодарности

Васькину Александру Юрьевичу — менеджеру проектов Евразийской Ассоциации Терапевтов — за участие в организации регистра

Статья получена 27.10.2023 г.

Принята к публикации 21.12.2023 г.

Для цитирования: Арутюнов А.Г., Батюшин М.М., Арутюнов Г.П. и др. РЕГИСТР РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЬБУМИНУРИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РАННЕ НЕДИАГНОСТИРОВАННОЙ ХБП — АУРА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 449–454. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-449-454. EDN: UBCAJU

Abstract

Aim. To collect data on the patient phenotype at the highest risk of developing albuminuria, to assess the prevalence of albuminuria in the identified phenotypes, and to collect data on the characteristics, prescribed therapy, and comorbidities of patients with and without identified albuminuria. **Materials and methods.** Data on presence or absence of albuminuria are collected in this register of real clinical practice instantaneously. All patients seeking medical attention are screened for the presence and extent of albuminuria. All data are collected in an anonymized form and entered into an electronic case report form. Inclusion criteria: 1) men and women aged 40 years and older at the time of data collection; 2) the possibility to perform an albuminuria test using dipsticks and/or a test for microalbuminuria or urine albumin/creatinine ratio in a spot urine sample. Exclusion criteria: 1) the patient's reluctance to participate in the registry; 2) diagnosis of CKD made before screening for the registry; 3) diagnosis of diabetes mellitus type 1 or 2 made before screening for the registry; 4) pregnancy; 5) long distance running or very heavy physical activity in the last 24 hours. **Results.** At the time of submission of this material, the active phase of patient recruitment for the registry with the specified power has been ongoing. Based on the expected recruitment rate at 45–50 sites, the registry is expected to include data from 12,000–15,000 patients. If fewer than 12,000 patients are recruited and the estimated recruitment rate for the registry is insufficient, the number of study sites or the screening period may be extended. **Conclusion.** Despite the established prognostic significance of the data on AU, the test is prescribed in routine practice to individuals at risk of developing CKD or to patients with an established nephrological disorder. A local registry that combines diverse patient populations, namely patients not only from established CKD risk groups but also patients with a dipstick test for AU, is of scientific and practical interest and can be used in the development of national clinical guidelines and educational materials and used in clinical practice.

Key words: albuminuria, chronic kidney disease, registry

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to Aleksandr Yu. Vaskin, project manager at the Eurasian Association of Therapists, for his input in implementation of the register

Article received on 27.10.2023

Accepted for publication on 21.12.2023

For citation: A.G. Arutyunov, M.M. Batyushin, G.P. Arutyunov et al. Real Clinical Practice Register of Albuminuria Detection in Patients with Previously Undiagnosed Chronic Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 449-454. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-449-454. EDN: UBCAJU

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АУ — альбуминурия, АРА- Антагонисты рецепторов к ангиотензину 2, АРНИ — Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ -Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИРК — индивидуальная регистрационная карта (участника регистра), ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МКБ — мочекаменная болезнь, НГТ — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, нЛПВП — не липопротеиды высокой плотности, НЭК — Независимый этический комитет, ОАК — оральные антикоагулянты, ОХС — общий холестерин, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений,ЭК — этический комитет, ЭСД — электронный сбор данных, ЭСО — экспертный совет организации, CKD-EPI 2021 — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021, iSGLT 2-Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Введение

Альбуминурия (АУ) — наличие белка альбумина в моче, которое в норме в утренней порции мочи у человека может обнаруживаться до 30 мг/дл (до 3 мг/ммоль) [1]. Наличие АУ является свидетельством нарушения работы почек и связано с повышенным риском прогрессирующей потери функции почек с течением времени. На ранних стадиях большинство заболеваний почек протекает бессимптомно, а терапия терминальной ХБП, включая диализные методики и трансплантацию почки, относится к дорогостоящим методам лечения. Важной задачей в этом контексте является поиск маркеров для ранней диагностики ХБП. В 2012 году KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек) опубликовала рекомендации по диагностике и лечению ХБП с новой классификацией на основании сочетанного определения степени снижения скорости клубочковой фильтрации и выраженности альбуминурии/протеинурии [1].

Помимо вклада в раннюю диагностику и оценку риска пациентов с ХБП, АУ является важным прогностическим маркером для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД). В работе Schmieder et al. оценивали вклад роста АУ в разовой порции мочи в динамике у 23 480 пациентов с ССЗ или СД. Было установлено, что увеличение АУ вдвое и больше от исходной за 2 года наблюдения в значительной степени связано со смертью от ССЗ, комбинированными сердечно-сосудистыми исходами (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) и почечными исходами, включая диализ или удвоение уровня креатинина сыворотки [2, 3].

В основу Национальных клинических рекомендаций по ХБП также положен обязательный скрининг на АУ пациентов из групп риска по развитию ХБП и выделено 4 степени альбуминурии по содержанию альбумина в суточной моче или альбумин-креатининовому отношению в разовой порции мочи [4]. Стоит отметить, что наличие у одного пациента ХБП и ССЗ приводит к формированию порочного круга усиления прогрессирования одного состояния на фоне другого. В частности, доказано влияние АУ на формирование эндотелиальной дисфункции и утяжеление последней, особенно у пациентов с СД. При АГ, СД, ХСН и ожирении мониторинг альбуминурии является чрезвычайно важным для ранней диагностики ХБП и желательно, чтобы в качестве метода выбиралась оценка альбумин-креатининового отношения мочи

Кроме того, определение уровня АУ в динамике на фоне нефропротективной терапии также является маркером эффективности проводимого лечения, что позволяет отнести АУ к маркерам контроля за ХБП.

Несмотря на установленную прогностическую значимость данных об АУ, в широкой практике данный анализ назначается лицам из групп риска по развитию ХБП или пациентам с уже установленной нефрологической патологией. Однако продолжает существовать необходимость получения данных о распространенности альбуминурии в популяции пациентов с известными факторами риска ХБП и без них и определение качественных характеристик выявленной популяции.

Общей целью настоящего регистра является сбор данных о фенотипе пациента с наибольшим риском развития альбуминурии и оценить её распространенность в выявленных фенотипах, а также получить

данные о характеристиках, назначаемой терапии, сопутствующей патологии пациентов с и без выявленной альбуминурии.

Дизайн регистра, конечные точки, организация и сбор данных

Регистр АУРА представляет собой мультицентровой, неинтервенционный регистр реальной клинической практики. Наблюдение за пациентами в рамках регистра не предусмотрено (поперечный дизайн). Дата начала набора пациентов — 06.03.2023 г., планируемое завершение набора 01.04.2024 г.

Во всех исследовательских центрах используются стандартизированные электронные индивидуальные регистрационные карты (ИРК). Сбор информации осуществляют врачи терапевтического профиля строго в соответствии с критериями включения и не-включения. Каждая ИРК проходит контроль мониторами со стороны организатора. Все данные, которые вносят врачи-исследователи в рамках регистра, согласно правилам надлежащей клинической практики, строго обезличены. Каждому пациенту на этапе внесения информации в ИРК присваивается уникальный номер.

Основной целью Регистра является получение описательных данных об основных фенотипах пациентов с альбуминурией, изучение схемы применяемой у таких пациентов терапии с учетом коморбидного фона.

Территория выполнения регистра — 45–50 центров в 7 федеральных округах РФ (Приволжский, Северо-Западный, Северо-Кавказский, Сибирский, Уральский, Центральный, Южный). Расчетная мощность регистра — 12 000 пациентов.

Этическая экспертиза по данному регистру проведена ЭК ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 22.02.2022 (выписка № 226 из заседания ЛЭК).

Регистрационный номер исследования на сайте ClinicalTrials.gov: NCT-05690009

Популяция пациентов

В регистр включены мужчины и женщины старше 40 лет с отсутствием таких ранее выставленных диагнозов, как ХБП, СД 1 типа, СД 2 типа. Подробно критерии включения и не-включения изложены в таблице 1.

Иные детали более подробно рассмотрены нами в разделе 7.1.3. Протокола регистра.

Статистический анализ

Статистическая обработка включает следующие этапы:

- 1) Разведочный анализ: выявление аномальных значений; проверка нормальности распределения количественных переменных; предварительное выявление взаимосвязей через анализ соответствий, матрицы корреляций и графический анализ.

Таблица 1. Критерии включения и не-включения в регистр АУРА
Table 1. Criteria for inclusion and non-inclusion in the registry AURA

Критерии включения /Inclusion criteria
• Мужчины и женщины в возрасте от 40 лет и старше на момент регистрации данных / Men and women 40 and older at the time of data registration • Возможность выполнить тест на альбуминурию с использованием тест-полосок и/или анализа соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи / Ability to perform an albuminuria test using test strips and/or albumin/creatinine ratio analysis in a single urine sample
Критерии не-включения / Inclusion criteria
• Нежелание пациента участвовать в регистре/ Patient's unwillingness to participate in the registry • Наличие диагноза ХБП выставленного до момента скрининга в регистр/ Presence of a diagnosis of CKD made prior to screening in the registry • Наличие диагнозов СД 1 типа и СД 2 типа, выставленных до момента скрининга в регистр/ Type 1 and type 2 DM diagnosed prior to screening in the registry • Беременность/ Pregnancy • Активная физическая нагрузка за последние 24 часа/ Physical activity in the last 24 hours

- 2) Очистка и трансформация данных: замена пропущенных значений, удаление выбросов, при необходимости нормализация и преобразование данных (создание новых переменных, группировка числовых переменных, перегруппировка категориальных).
- 3) При необходимости — усечение выборки (исключение наблюдений) для обеспечения репрезентативности.
- 4) При необходимости — формирование дополнительных гипотез по итогам разведочного анализа, например различия между пациентами с разными степенями альбуминурии, корреляции между отдельными результатами лабораторной/инструментальной диагностики и пр.
- 5) Подготовка описательных статистик: частоты для качественных переменных, меры центрированности и разброса для количественных (где применимо в разрезе 2 групп: пациенты с альбуминурией и без):
 - Распространенность альбуминурии в рамках регистра
 - Половозрастная структура пациентов
 - Результаты лабораторной и инструментальной диагностики
 - Сопутствующие заболевания и терапия
- 6) Анализ взаимосвязи отдельных переменных с фактом альбуминурии и ИЛИ степенью альбуминурии (критерии Хи-Квадрат, дисперсионный анализ/критерий Краскелла-Уоллиса)
- 7) Многофакторный анализ риска развития АУ: логистическая регрессия и / или деревья решений.
Обеспечение устойчивости модели будет достигнуто за счет а) предварительного отбора предикторов на шаге 6 и б) многократного итеративного

перестроения модели на разных случайных подвыборках пациентов.

- 8) При необходимости — тестирование дополнительных гипотез, сформированных на шаге 4. Обработка данных будет осуществляться с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics 25.

Обсуждение

Несмотря на установленную прогностическую значимость данных об АУ, в широкой практике данный анализ назначается лицам из групп риска по развитию ХБП или пациентам с уже установленной нефрологической патологией. Так, в метаанализе Coresh et al., в который вошли 693 816 пациентов, 80 % из которых были с установленным диагнозом СД, проводилась оценка соотношения альбумин/креатинин или протеин/креатинин в разовой порции мочи в динамике за 2 года [5]. Метаанализ Matsushita et al., в котором оценивали АУ как один из факторов прогнозирования сердечно-сосудистого риска, включал 637 315 пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией [6]. Кроме того, в подобных работах для оценки АУ используется определение соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи или суточная экскреция альбумина с мочой [7]. Sumida и et al. для лиц старше 18 лет, у 56 % из которых был СД и у 72 % артериальная гипертензия. У 919 383 участников для скрининга применялись как стандартные лабораторные методики (определение соотношения альбумин/креатинин разовой порции мочи), так и тест полоски для определения АУ, что допустимо согласно рекомендациям KDIGO [1, 8].

В рамках проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования «Ранняя диагностика хронической болезни почек в учреждениях первичной медико-санитарной помощи» в условиях реальной клинической практики, которое проводилось в 12 регионах Российской Федерации, из 13 968 пациентов, обратившихся ко врачам первичной медико-санитарной помощи, у 1 124 были обнаружены факторы риска развития ХБП, в связи с чем они были направлены на первичную консультацию к нефрологу [9].

Также среди отечественных исследований по ХБП можно отметить работу ХРОНОГРАФ (неинтервенционная наблюдательная открытая многоцентровая программа для получения данных о маркерах ХБП у пациентов с артериальной гипертензией с или без сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации) [10]. В рамках этой работы у 1363 пациентов с АГ и/или СД 2 была рассчитана СКФ и определена АУ по альбумин-креатининовому отношению в утренней порции мочи.

Заключение

На основании представленных данных можно утверждать, что проведение локального регистра, объединяющего различные популяции пациентов, в первую очередь, включающего пациентов не только из установленных групп риска по развитию ХБП, а также с использованием тест полосок на определение АУ

представляет научный и практический интерес и может быть использовано при написании национальных рекомендаций, учебно-методических пособий, использоваться в клинической практике.

Авторы понимают, что однократно определенная альбуминурия не является свидетельством наличия у больного ХБП, а лишь лабораторный феномен, который в определенном проценте случаев может носить и физиологический (функциональный характер). Поэтому для верификации ХБП необходимо повторное его определение через 3 месяца, что в качестве рекомендации за рамками протокола исследования предлагалось пациентам. Вместе с тем сам факт даже однократного обнаружения альбуминурии предполагает отнесение ее к факторам риска как почечной, так и сердечно-сосудистой патологии, что ранее было показано в целом ряде исследований и поэтому является удобным скрининговым инструментом для первичного отбора пациентов для более углубленного, в том числе повторного исследования.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

А.Г. Арутюнов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в окончательном утверждении для публикации рукописи, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

М.М. Батюшин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): роль автора в сборе данных, роль автора в окончательном утверждении для публикации рукописи

Г.П. Арутюнов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>): роль автора в сборе данных, вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в окончательном утверждении для публикации рукописи

М.Ю. Лопатин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1943-1137>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных и интерпретации данных

Е.И. Тарловская (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных и интерпретации данных

А.И. Чесникова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных и интерпретации данных

С.В. Недогода (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных и интерпретации данных

А.С. Галявич (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>): вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных и интерпретации данных

Д.С. Токмин: роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных
Т.И. Батлук (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>): роль автора в написании рукописи, проверке критически важного интеллектуального содержания

Р.А. Башкинов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>): роль автора в сборе и интерпретации данных

Е.Д. Гордейчук (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6334-907X>): роль автора в сборе и интерпретации данных

Е.С. Мельников (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>): роль автора в сборе и интерпретации данных

Е.В. Семёнова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1375-017X>): роль автора в обосновании и написании рукописи
М.А. Трубникова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>): роль автора в сборе, интерпретации данных, в окончательном утверждении для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Arutyunov A.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in final approval of the manuscript for publication, author's agreement to be responsible for all aspects of the work

Batyushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): author's role in the data collection, author's role in final approval of the manuscript for publication

Arutyunov G.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>): author's role in the data collection, author's contribution to the development of concept and design, author's role in final approval of the manuscript for publication

Lopatin Yu.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1943-1137>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in the data analysis and interpretation

Tarlovskaya E.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in the data analysis and interpretation

Chesnikova A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in the data analysis and interpretation

Nedogoda S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in the data analysis and interpretation

Galyavich A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>): author's contribution to the development of concept and design, author's role in the data analysis and interpretation

Tokmin D.S.: author's role in the data collection, analysis, and interpretation

Batluk T.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>): author's role in writing the manuscript, reviewing the critical intellectual content

Bashkinov R.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>): author's role in the data collection and interpretation

Gordeychuk E.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6334-907X>): author's role in the data collection and interpretation

Melnikov E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>): author's role in the data collection and interpretation

Semenova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1375-017X>): author's role in the rationale and writing of the manuscript

Trubnikova M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>): author's role in the data collection, interpretation, author's role in final approval of the manuscript for publication

Список литературы/References:

1. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4; 158(11): 825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
2. Mancia G, Weber MA, McQueen M, et al. ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul; 22(7): 1353-64. doi: 10.1681/ASN.2010091001.
3. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2008 Oct 21; 5(10): e207. doi: 10.1371/journal.pmed.0050207.
4. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации по Хронической Болезни Почек (ХБП) 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения: 20.10.2023). Association of Nephrologists. Clinical guidelines for Chronic Kidney Disease (CKD) 2021. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (date of the application: 20.10.2023) [In Russian]
5. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb; 7(2): 115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
6. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul; 3(7): 514-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
7. Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Microalbuminuria: Target for renoprotective therapy PRO. *Kidney Int* 2014 Jul; 86(1): 40-9. doi: 10.1038/ki.2013.490
8. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis: An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15; 173(6): 426-435. doi: 10.7326/M20-0529.
9. Есаян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России. *Клиническая нефрология.* 2021; 3: 6-16. doi:10.18565/nephrology.2021.3.6-16
 Yesayan A.M., Arutyunov G.P., Melikhov O.G. Prevalence of chronic kidney disease among patients who applied to primary health care institutions. results of prospective observational study in 12 regions of Russia. *Clinical Nephrology* 2021; 3: 6-16. doi:10.18565/nephrology.2021.3.6-16 [in Russian]
10. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Багманова Н.Х., а др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Российский кардиологический журнал.* 2018; (2): 91-101. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-91-101
 Kobalava J.D., Villevalde S.V., Bagmanova N.H., et al. Prevalence of chronic kidney disease markers in patients with arterial hypertension depending on the presence of diabetes mellitus: results of the epidemiologic study CHRONOGRAPH. *Russian Cardiology Journal.* 2018; (2): 91-101. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-91-101 [in Russian]



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-455-459

УДК: 616-009.7-002-06:616.748.11-002.3-07

EDN: VXTIMX



М.И. Груша, Ю.В. Хаметова*, А.В. Федорец,
В.Э. Супрунов, А.С. Миналиева, Г.К. Стахеев

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
кафедра инфекционных болезней, Симферополь, Россия

ИНФАРКТ СЕЛЕЗЕНКИ И ИНФАРКТ МИОКАРДА У БОЛЬНОГО COVID-19 НА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ D-ДИМЕРА

M.I. Grusha, Y.V. Khametova*, A.V. Fedorets,
V.E. Suprunov, A.S. Minalieva, G.K. Stakheev

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Institute "Medical Academy
named after S.I. Georgievsky", department of Infectious Diseases, Simferopol, Russia

Splenic Infarction and Myocardial Infarction in A Patient with COVID-19 on Anticoagulant Therapy with Normal D-Dimer Levels

Резюме

Многие исследования показали, что COVID-19 может прогрессировать с коагулопатией и мультисистемными тромботическими патологиями. В данной статье представлен случай пациента, у которого через 9 дней после лабораторно подтвержденной коронавирусной пневмонии на фоне антикоагулянтной терапии был, при повторной госпитализации, диагностирован инфаркт селезенки в сочетании с последующим острым инфарктом миокарда. Предупреждение тромбоза профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина у госпитализированных пациентов с COVID-19 может оказаться недостаточным для предотвращения развития коагулопатии. Следует заподозрить у COVID-19-положительного пациента с болью в животе абдоминально-висцеральную тромбоземболию, несмотря на антикоагулянтную терапию и нормальный уровень D-димера.

Ключевые слова: инфаркт селезенки, COVID-19, острый инфаркт миокарда, коагулопатия, тромбоз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.10.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

Для цитирования: Груша М.И., Хаметова Ю.В., Федорец А.В. и др. ИНФАРКТ СЕЛЕЗЕНКИ И ИНФАРКТ МИОКАРДА У БОЛЬНОГО COVID-19 НА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ D-ДИМЕРА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 455-459. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-455-459. EDN: VXTIMX

Abstract

Many studies have shown that COVID-19 can progress with coagulopathy and multisystem thrombotic pathologies. This article presents the case of a patient who, 9 days after laboratory-confirmed coronavirus pneumonia against the background of anticoagulant therapy, was diagnosed with splenic infarction in combination with acute myocardial infarction during subsequent hospitalization. Prevention of thrombosis with prophylactic doses of low molecular weight heparin in hospitalized patients with COVID-19 may not be sufficient to prevent the development of coagulopathy.

*Контакты: Юнна Владимировна Хаметова, e-mail: tadanoyuurei@gmail.com

*Contacts: Yunna V. Khametova, e-mail: tadanoyuurei@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0561-8895>

Abdominal visceral thromboembolism should be suspected in a COVID-19 positive patient with abdominal pain despite anticoagulant therapy and normal D-dimer levels.

Key words: splenic infarction, COVID-19, acute myocardial infarction, coagulopathy, thrombosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.10.2023

Accepted for publication on 08.12.2023

For citation: Grusha M.I., Khametova Y.V., Fedorets A.V. et al. Splenic Infarction and Myocardial Infarction in A Patient with COVID-19 on Anticoagulant Therapy with Normal D-Dimer Levels. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 455-459. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-455-459. EDN: VXTIMX

ИС — инфаркт селезенки, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ВТЭ — венозная тромбоэмболия

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) представляет собой вирусное мультисистемное заболевание, вызываемое респираторным вирусом SARS-CoV-2 [1]. При COVID-19 была продемонстрирована предрасположенность к артериальной и венозной тромбоэмболии, связанной с нарушением коагуляции [2]. Тромбоэмболические осложнения являются мультисистемными и чаще всего наблюдаются в легких, а также в сердце, головном мозге, почках, кишечнике и селезенке [2]. Повышенный уровень D-димера и низкий уровень антитромбина являются одними из факторов, ассоциированных с повышением риска тромбоэмболии, но полученные данные не смогли четко объяснить причину этого нарушения свертываемости крови.

В данной статье освещается случай — инфаркт селезенки (ИС) с острым инфарктом миокарда (ИМ), вторичным по отношению к COVID-19, с целью подчеркнуть необходимость диагностической настороженности в отношении серьезных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, вне зависимости от получения пациентами антикоагулянтной терапии и низкого уровня D-димера.

Клиническое наблюдение

Мужчина 45-ти лет 17.03.2023 г. поступил в приемное отделение СГКБ № 7 с жалобами на кашель и боль в горле. Анамнез не осложнен. Аллергий на лекарства не было, не курит и не употребляет алкогольные напитки, не принимает лекарств. Индекс массы тела (ИМТ) — 22,7. При поступлении: насыщение крови кислородом 88 %, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 104 удара в минуту, артериальное давление (АД) — 105/75 мм рт.ст., температура тела — 38,5°C. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки — типичные результаты, соответствующие пневмонии COVID-19. Мазки из носо- и ротоглотки с использованием метода полимеразной цепной реакции дали положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2. Уровень D-димера составлял 460 нг/мл DDU (норма: <243).

Были назначены: противовирусные препараты (фавипиравир), дексаметазон 6 мг, антикоагулянт (эноксапарин 40 мг) и кислородная поддержка, которая постепенно снижалась в течение периода наблюдения, по мере улучшения оксигенации.

Выписан с рекомендациями приема низкомолекулярного гепарина (НМГ) 23.03.2023 с насыщением крови кислородом 94 %, ЧСС — 78 в минуту, АД — 120/70 мм рт.ст., температурой 36,5°C. Через 2 дня больной обратился в приемное отделение с жалобами на боли в левом подреберье и левом боку, которые сохранялись в течение суток. При физикальном осмотре без особенностей, за исключением легкой болезненности без признаков перитонита в левом подреберье. В общем анализе крови — лейкоцитоз $17,2 \times 10^9/\text{л}$. D-димер 150 нг/мл (<243) и тропонин 0,001 (0-0.29) — значения в пределах нормы. КТ брюшной полости показала не контрастную гиподенсивную область размером примерно 57×48 мм, простирающуюся от области капсулы до ворот в середине селезенки (рис. 1).

КТ грудной клетки показала преобладающие субплевральные затемнения по типу матового стекла и межсептальное утолщение в обоих легких. Это изображение соответствовало типичному изображению COVID-19 на КТ грудной клетки, полученному за 9 дней до этого (рис. 2).

Пероральный прием НМГ больным был прекращен. Начата внутривенная гидратация и неопиоидные анальгетики. Доза антикоагулянта (эноксапарина), которую он принимал, была увеличена до 80 мг. В первый день повторной госпитализации пациент описал внезапную боль в груди. На ЭКГ наблюдалась элевация сегмента ST в отведениях от конечностей (II, III, aVF), что говорит об остром нижнем ИМ. Больной направлен к кардиологам для консультации. При ЭхоКГ тромбов в сердце не обнаружено. Кардиохирургами была выполнена экстренная коронароангиография. Пациент находился под наблюдением в реанимации после успешной установки стента в подключичную артерию. После достижения гемодинамически стабильного состояния больной был переведен в отделение общей хирургии. Во время госпитализации у пациента

в динамике отмечалось снижение болевого абдоминального синдрома на фоне приема небольших доз анальгетиков. Пероральный прием антикоагулянтов постепенно увеличивали. Пациент был выписан с рекомендациями приема ацетилсалициловой кислоты 100 мг и тикагрелора 90 мг 2р/сутки. Генетические тесты на гиперкоагуляцию, включающие волчаночный антикоагулянт и антифосфолипидный синдром — отрицательны. По данным УЗИ в динамике через 3 месяца патологических изменений в селезенке не определялось, что исключило необходимость проведения спленэктомии. Отделение инфекционных болезней не сочло необходимым вакцинировать пациента против менингококковой и гемофильной инфекции, также отделением радиологии было сделано заключение, что последующая визуализация грудной клетки не показана.

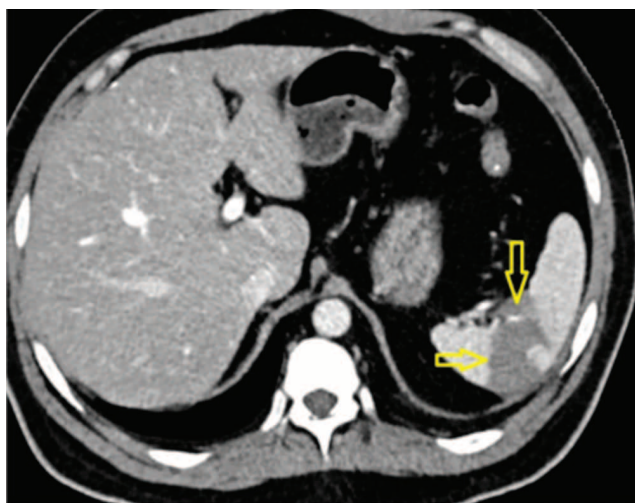


Рисунок 1. КТ брюшной полости. Стрелками указана гиподенсивная область

Figure 1. Abdominal CT. Arrows indicate the hypodense area.

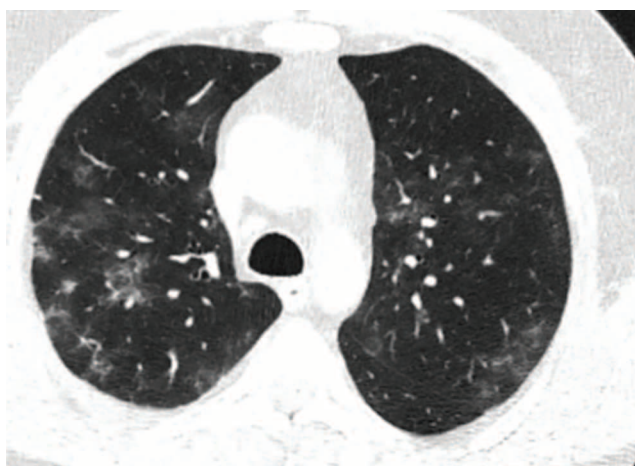


Рисунок 2. КТ грудной клетки. Затемнения по типу «матового стекла» и межсептальное утолщение.

Figure 2. Chest CT. Ground-glass opacities and interseptal thickening.

Обсуждение

Тромбоэмболические осложнения чаще всего возникают в легких и реже встречаются в сердце, головном мозге, почках, желудочно-кишечном тракте и селезенке у пациентов с COVID-19 [1]. Эти тромбоэмболические осложнения можно наблюдать у пациентов с COVID-19, как и в нашем случае. ИС — редкое состояние, в этиологию которого вовлечено множество предрасполагающих факторов, таких как ожирение, злокачественные новообразования, кардиоэмболические осложнения, васкулит, аутоиммунные заболевания, фибрилляция предсердий, эндокардит в анамнезе, аномалии эритроцитов и гиперкоагулопатия [3]. Редко его можно увидеть у пациентов с COVID-19. В литературе 92 % случаев ИС, выявленных при COVID-19, встречаются у мужчин, а средний возраст, как сообщается, составляет 60 лет [3].

Тромбоэмболические явления обычно наблюдаются у этих пациентов через 2 недели после постановки диагноза COVID-19. Сообщается, что артериальная гипертензия является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов. Однако сообщалось, что ИС также регистрируется у пациентов без сопутствующих заболеваний, как в нашем случае. Большинство пациентов с этим диагнозом имеют боль в левом подреберье или левом боку. Симптоматика может проявляться в широком диапазоне от бессимптомной клиники до острого живота или гиповолемического шока [4]. В окончательной диагностике заболевания чаще всего используются методы визуализации с помощью КТ.

У таких пациентов также возможно повышение уровня D-димера, хотя у данного больного результат исследования был в норме [5]. D-димер является продуктом деградации фибрина при многих тромботических осложнениях, и сообщалось, что его повышенные уровни у пациентов с пневмонией COVID-19 связаны с более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тяжестью заболевания и повышенной смертностью [6]. Высокие уровни D-димера имеют низкую специфичность в отношении ВТЭ, поскольку их повышение возможно при многих других состояниях (беременность, сепсис, злокачественные новообразования и т. д.). Несмотря на низкую специфичность, нормальный уровень D-димера у пациента может не исключать ВТЭ [7]. Исследования, проведенные по этиопатогенезу тромбоэмболических осложнений у пациентов с положительным результатом на COVID-19, объясняют возникающее в результате повреждение эндотелия, коагулопатию, вторичную по отношению к тяжелому сепсису вирусной этиологии, вирус-индуцированный антифосфолипидный синдром и синдром системного воспалительного ответа [2]. Хотя повышенные уровни тромбоцитов и D-димера и низкие уровни антитромбина входят в число факторов, которые связывают с осложнениями, причину этого нарушения свертывания крови нельзя было четко прояснить.

При ведении больных с ИС обычно достаточно консервативного медицинского наблюдения с антикоагулянтной терапией. Однако из-за кровотечения из

селезенки, аневризмы, спонтанного разрыва и абсцесса селезенки этим пациентам может потребоваться хирургическая операция. Кроме того, риск инфицирования может быть высоким у пациентов после спленэктомии. Пациенты с положительным тестом на COVID-19 имеют повышенный риск легочных осложнений и летальности из-за хирургических операций, проведенных в раннем периоде [8]. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, насколько это возможно.

Риск тромбоэмболии выше у пациентов с хроническими заболеваниями, ожирением, высоким уровнем D-димера и положительным COVID-19 [7]. Одной из важнейших особенностей, отличающих наш случай от других пациентов с ИС, является то, что у пациента не было предрасполагающих факторов, повышающих тромбоэмболию и уровень D-димера, при том, что от выписки до установления диагноза ИС он находился на антикоагулянтной терапии. Несмотря на увеличение дозы НМГ, у пациента в первые сутки повторной госпитализации развился ИМ, успешно вылеченный с помощью экстренной коронарографии. Таким образом, профилактическая антикоагулянтная терапия играет важную роль в предотвращении развития артериальной и венозной эмболии в поствыписном периоде даже при отсутствии факторов высокого риска, ожирения, высокого уровня D-димера или малоподвижности у пациентов с COVID-19-пневмонией [9].

Заключение

Рекомендовано использование профилактических доз антикоагулянтов после выписки у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, но профилактики тромбоза с помощью НМГ может быть недостаточно для предотвращения развития коагулопатии у пациентов, которые были госпитализированы по поводу пневмонии, вызванной COVID-19. Проспективные исследования с участием пациентов без факторов риска для этого состояния помогут разработать наилучшую профилактику и лечение после выписки.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Груша М.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2543-6498>): коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Хаметова Ю.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0561-8895>): написание статьи, коррективировка статьи, интерпретация данных клинического случая

Федорец А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-1527>): написание статьи, коррективировка статьи, интерпретация данных клинического случая

Супрунов В.Э. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7509-7531>): написание статьи, коррективировка статьи, интерпретация данных клинического случая

Миналиева А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6219-1115>): написание статьи, коррективировка статьи, интерпретация данных клинического случая.

Стахеев Г.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6149-3358>): написание статьи, коррективировка статьи, интерпретация данных клинического случая.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Grusha M.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2543-6498>): correction of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

Khametova Yu.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0561-8895>): article writing, article correction, interpretation of clinical case data

Fedorets A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-1527>): writing the article, correcting the article, interpreting clinical case data

Suprunov V.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7509-7531>): writing the article, correcting the article, interpreting clinical case data

Minalieva A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6219-1115>): writing the article, correcting the article, interpreting clinical case data

Stakheev G.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6149-3358>): writing the article, correcting the article, interpreting clinical case data

Список литературы/References:

- de Roquetaillade C., Chousterman B.G., Tomasoni D., et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *International Journal of Cardiology*. 2021; 323: 281-284. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.103
- Santos Leite Pessoa M., Franco Costa Lima C., Farias Pimentel A.C., et al. Multisystemic Infarctions in COVID-19: Focus on the Spleen. *European journal of case reports in internal medicine*. 2020;7(7):001747. doi:10.12890/2020_001747
- Ramanathan M., Chueng T., Fernandez E., et al. Concomitant renal and splenic infarction as a complication of COVID-19: a case report and literature review. *Le infezioni in Medicina*. 2020; 28(4): 611-615.
- Karki S., Rawal S.B., Malla S., et al. A case report on spontaneous hemoperitoneum in COVID-19 patient. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020; 75: 211-213. doi:10.1016/j.ijscr.2020.09.078
- Castro G.R.A., Collaço I.A., Dal Bosco C.L.B., et al. Splenic infarction as a complication of covid-19 in a patient without respiratory symptoms: A case report and literature review. *IDCases*. 2021; 24: e01062. doi:10.1016/j.idcr.2021.e01062
- Porfidia A., Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020; 18(6): 1516-1517. doi:10.1111/jth.14842
- Voicu S., Bonnin P., Stépanian A., et al. High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(4): 480-482. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.053
- Nepogodiev D., Bhangu A., Glasbey J.C., et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020; 396(10243): 27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X
- Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020; 18(7): 1747-1751. doi:10.1111/jth.14854



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-459-465

УДК: 616-009.7-002-06:616.748.11-002.3-07

EDN: YXFYFO



А.А. Власова, Т.В. Сорокина, Н.А. Кириллова*,
Е.А. Старовойтова, М.А. Балаганская, Т.А. Загромава,
Н.Ю. Колесник, В.В. Давыдова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АБСЦЕССА ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ МЫШЦЫ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

A.A. Vlasova, T.V. Sorokina, N.A. Kirillova*,
E.A. Starovoytova, M.A. Balaganskaya, T.A. Zagromova,
N.Yu. Kolesnik, V.V. Davydova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Difficulties in the Diagnosis of Iliopsoas Muscle Abscess in a Patient with Chronic Pain Syndrome

Резюме

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы является редкой хирургической патологией, что в совокупности с особенностями ее расположения обуславливает трудности диагностики данной патологии. При этом своевременно поставленный диагноз будет определять благоприятный прогноз для пациента. В статье описан клинический случай пожилой пациентки с лихорадкой и интоксикационным синдромом на фоне хронического болевого синдрома. Длительное течение болевого синдрома осложняло диагностический поиск и затрудняло постановку диагноза. Подвздошно-поясничный абсцесс следует включить в дифференциальный ряд состояний у пациентов, имеющих лихорадку, боль в ногах, анталгическую походку с ограничением движений бедра, а также положительный псоас-симптом. Информирование врачей о клинических проявлениях абсцесса подвздошно-поясничной мышцы важно для своевременной диагностики данного угрожающего жизни состояния.

Ключевые слова: абсцесс подвздошно-поясничной мышцы, хронический болевой синдром, трудный диагноз, редкий случай

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.08.2023 г.

Принята к публикации 26.09.2023 г.

Для цитирования: Власова А.А., Сорокина Т.В., Кириллова Н.А. и др. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АБСЦЕССА ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ МЫШЦЫ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 459-465.
DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-459-465. EDN: YXFYFO

*Контакты: Наталья Александровна Кириллова, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com

*Contacts: Natalya A. Kirillova, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>

Abstract

Iliopsoas muscle abscess is a rare surgical pathology that, in the beginning with the main location of the muscles, determines the diagnosis of this disease. A timely diagnosis will determine a favorable prognosis for the patient. The article describes the case of an elderly patient with fever and intoxication syndrome against the background of chronic pain syndrome. The long course of the pain syndrome complicated the diagnostic search and forced diagnosis. The iliopsoas abscess includes a differential range of disorders in patients, detection of fever, pain in the legs, antalgic gait with closure of the thigh muscles, and a positive psoas symptom. Informing doctors about the manifestations of iliopsoas muscle abscess, the importance of diagnosing this life-threatening condition.

Key words: iliopsoas muscle abscess, chronic pain syndrome, difficult diagnosis, rare case

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.08.2023

Accepted for publication on 26.09.2023

For citation: Vlasova A.A., Sorokina T.V., Kirillova N.A. et al. Difficulties in the Diagnosis of Iliopsoas Muscle Abscess in a Patient with Chronic Pain Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 459-465. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-459-465. EDN: YXFYFO

АД — артериальное давление, АППМ — абсцесс подвздошно-поясничной мышцы, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы (АППМ) является редкой хирургической патологией, которая характеризуется гнойно-воспалительным процессом подвздошно-поясничной мышцы и характеризуется высокой (до 19%) летальностью. В России сведения о встречаемости данного состояния единичны, интерес представляют данные Давидова М.И. и соавт. о встречаемости АППМ у 0,01 % от общего числа хирургических пациентов [1].

Выделяют первичный и вторичный механизмы развития АППМ. К первичным источникам относятся гнойные очаги, расположенные в коже и жировой клетчатке нижней половины тела, из которых инфекционный агент распространяется по лимфатическим сосудам, а также отдаленные гнойные очаги кожи

и жировой клетчатки преимущественно туловища и верхней половины тела, для которых характерен гематогенный путь распространения на подвздошно-поясничную мышцу. Факторами, предрасполагающими к развитию первичного АППМ, являются: сахарный диабет, наличие эпизодов внутривенной наркомании в анамнезе, ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность и снижение иммунитета [1, 2]. Помимо этого, отдельно рассматривают развитие АППМ в виде осложнения после медицинских манипуляций на позвоночнике или окружающих его тканях (блокады, малые инвазивные оперативные вмешательства). Наиболее частой причиной развития АППМ вторичного генеза считают болезнь Крона, другие причины представлены в таблице 1 [2].

Таблица 1. Причины развития вторичного абсцесса подвздошно-поясничной мышцы

Патология желудочно-кишечного тракта	Болезнь Крона, дивертикулит, аппендицит, колоректальный рак
Заболевания мочевыделительной системы	Инфекция мочевыводящих путей, рак, мочекаменная болезнь (дистанционная ударно-волновая литотрипсия)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Остеомиелит позвоночника, септический артрит, сакроилеит
Патология сосудов	Инфицированная аневризма брюшной аорты, инфицированный сосуд бедра
Разное	Эндокардит, внутриматочное противозачаточное средство, гнойный лимфаденит, катетеризация сосудов

Table 1. Causes of development of secondary abscess of the iliopsoas muscle

Pathology of the gastrointestinal tract	Crohn's disease, diverticulitis, appendicitis, colorectal cancer
Urinary tract diseases	Urinary tract infection, cancer, urolithiasis (external shock wave lithotripsy)
Diseases of the musculoskeletal system	Vertebral osteomyelitis, septic arthritis, sacroilitis
Pathology of blood vessels	Infected abdominal aortic aneurysm, infected femoral vessel
Other	Endocarditis, intrauterine contraceptive device, purulent lymphadenitis, vascular catheterization

Низкая частота встречаемости АППМ, особенности расположения мышцы забрюшинно вблизи нервного сплетения и других органов способствуют несвоевременной диагностике данной патологии. Так, по данным разных авторов, диагноз АППМ устанавливался через неделю и даже несколько месяцев от начала заболевания, либо во время операции по поводу «острого живота» [3]. Первоначально часто предполагают радикулит, сакроилеит, коксартроз, люмбоишиалгию, паранефрит, аппендикулярный инфильтрат. Трудности в диагностике также определяются стертой клинической картиной на фоне приема группы нестероидных противовоспалительных препаратов, так как по большей части превалирует неврологическая клиника в виде радикулопатии и люмбоишиалгии. В связи с этим, актуален поиск специфических клинических маркеров данного состояния. Gezer A. и соавторы рекомендуют обращать внимание на классическую симптоматическую триаду АППМ, которая включает: боль в пояснице, хромоту и постоянную лихорадку с ежедневными эпизодами высокой температуры [4]. Xu B.Y. и соавторы ведущими симптомами считают: лихорадку, боль в ногах, анталгическую походку с ограничением движений бедра [5]. Столов С.В. и соавторы рекомендуют оценивать наличие псоас-симптома: бедро пациента приведено к животу с ротацией кнаружи, резкое усиление болей в подвздошной области и в области бедра при активных и пассивных попытках разогнуть ногу в тазобедренном суставе, при этом глубокая пальпация подвздошной ямки вызывает резко выраженную болезненность, особенно усиливающуюся при пальпации с поднятой ногой (напряжение подвздошно-поясничной мышцы) [3]. Местные симптомы всегда сочетаются с клинико-лабораторным синдромом системной воспалительной реакции: лихорадка, другие признаки интоксикации, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, токсическая зернистость нейтрофилов, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), тенденция к снижению гемоглобина, повышение содержания в крови С-реактивного белка (СРБ).

Своевременно поставленный диагноз гнойно-воспалительного процесса и назначенное лечение способствуют наилучшему прогнозу для пациента.

Клинический случай

Пациентка Ч., 65 лет поступила в порядке скорой медицинской помощи 12.09.2022 г. в клинику госпитальной терапии ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ с жалобами на повышение температуры тела до 38 градусов, выраженную слабость, падение артериального давления до 70/40 мм рт.ст., боль в правом тазобедренном суставе ноющего характера, которая беспокоила в покое, усиливалась при движении, иррадиировала по задней поверхности бедра и ограничивала активные движения. Эффект от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) был кратковременным.

При сборе анамнеза выяснено, что болевой синдром беспокоит с 2006 г. и возник после перелома латеральной мыщелка правой большеберцовой кости и травмы правого тазобедренного сустава в результате дорожно-транспортного происшествия. Со временем болевой синдром прогрессировал: в 2015 г. из-за нарастающих болей пациентка обратилась к врачу-травматологу и был установлен диагноз: правосторонний посттравматический коксартроз II-III стадии, постменопаузальный остеопороз. По поводу данной патологии пациентке регулярно проводились курсы противоболевой, хондропротекторной терапии, также пациентка неоднократно госпитализировалась в травматологическое отделение для проведения курса обезболивающей терапии, в том числе с целью проведения паравертебральных блокад. К сентябрю 2022 г. хронический болевой синдром достиг максимальной силы: боли беспокоили в покое и усиливались при малейшем движении, не купировались приемом НПВП, что существенно снизило качество жизни и ограничило способность к передвижению и самообслуживанию. В связи с неэффективностью терапии пациентка обратилась в кабинет противоболевой терапии Томского областного онкологического диспансера, где впервые была назначена терапия трамадолом. Кроме того, согласно медицинской документации 03.09.2022 г. пациентке была выполнена блокада правого тазобедренного сустава, наименование препарата неизвестно. После проведения блокады пациентка почувствовала уменьшение интенсивности боли. Однако 09.09.2022 у пациентки был зафиксирован подъем температуры до 38°C, возник кашель, усилилась слабость, пациентка стала отказываться от приема пищи, в связи с чем, был вызван дежурный терапевт поликлиники. Участковым терапевтом проведен экспресс-тест на предмет коронавирусной инфекции, ПНК SARS-COV-2 от 09.09.2022 не было обнаружено. При повторном осмотре 11.09.2022 участковым терапевтом на дому температура и жалобы сохранялись: рекомендовано продолжить противовирусную, симптоматическую и противоболевую терапию. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки ухудшалось и 12.09.2022 г. при ежедневном измерении артериального давления родственники зафиксировали стойкую гипотонию: артериальное давление (АД) 70/40 мм рт. ст., в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка доставлена в дежурный терапевтический стационар.

На момент осмотра в приемном покое состояние больной средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Отмечается ограничение движения в тазобедренных суставах, объем активных и пассивных движений резко снижен из-за болевого синдрома. Больная находится в вынужденном положении на спине в позе лягушки. Правая нижняя конечность ротирована кнаружи, болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценен в 9 баллов. Отеков нет. Грудная клетка цилиндрическая, голосовое дрожание проводится

симметрично с обеих сторон, перкуторный звук легочный, одинаков над симметричными участками легких. Дыхание: жесткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Сатурация 97 %. Тоны сердца: ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС): 100 в минуту. АД: 108/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень: не выступает из-под края реберной дуги, край ровный, эластичный, безболезненный. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются.

В приемном покое при поступлении были проведены лабораторные и инструментальные методы обследования:

Клинический анализ крови от 12.09.2022 г.: лейкоциты: $11,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты: $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин: 113 г/л, гематокрит: 33 %, тромбоциты: $173 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови 12.09.2022: креатинин: 226 мкмоль/л, мочевины: 14,0 ммоль/л, глюкоза: 5,5 ммоль/л, билирубин общий: 32 мкмоль/л, билирубин прямой: 22 мкмоль/л, АЛТ: 23 ЕД/л, АСТ: 54 ЕД/л, тропонин качественный: отрицательно.

В приемном покое пациентка была осмотрена хирургом, данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Учитывая наличие у больной эпизода гипотонии, длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов для исключения желудочно-кишечного кровотечения была выполнена фиброгастродуоденоскопия, данных за кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта не было получено.

При рентгенографии легких была выявлена инфильтрация в нижней доле левого легкого.

На первый план выступал интоксикационный синдром, который был расценен как проявление течения пневмонии, дополнительно были выделены следующие синдромы: синдром инфильтрации легочной ткани, синдром системной воспалительной реакции, хронический болевой, синдром острого повреждения почек, который проявлялся значительным повышением уровня креатинина и мочевины, вероятно, смешанного генеза, токсического (за счет течения инфекции и применения группы НПВП), преренального (за счет развития гипотонии).

Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение с рабочим предварительным диагнозом:

Основной: Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония, неуточненной этиологии, нетяжелая. Дыхательная недостаточность 0.

Осложнение: острое повреждение почек от 12.09.2022 г., смешанного генеза, неолгоанурический вариант.

Наличие хронического болевого синдрома расценено врачами приемного покоя как проявление двустороннего коксартроза, поэтому в сопутствующие заболевания был вынесен двусторонний коксартроз, II стадии слева, III-IV стадии справа, функциональный класс IV, хронический болевой синдром, по ВАШ 9 баллов.

Стартовой антибактериальной терапией была выбрана терапия цефалоспорины III поколения. Так как у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром, то была рассчитана и назначена доза трамадола (согласно уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ). С целью коррекции гипотонии и острого повреждения почек была назначена дезинтоксикационная терапия. Для дальнейшего обследования было запланировано выполнение лабораторных анализов в динамике с определением уровня СРБ, проведение рентгенографии легких для оценки течения пневмонии. С учетом подозрения на наличие полиорганной недостаточности (гипотония + острое поражение почек) рассматривался вариант течения септического процесса на фоне пневмонии, в связи с чем, было запланировано проведение забора крови на стерильность, посев мочи на микрофлору, количественный анализ на прокальцитонин. Для контроля диуреза был установлен мочевого катетер.

На фоне терапии у пациентки купировалась гипотония, нормализовался уровень азотистых шлаков, однако продолжала сохраняться лихорадка до 38°C , слабость и выраженный болевой синдром в области тазобедренных суставов, который потребовал коррекции обезболивающей терапии — перевод на инъекции морфином. По результатам контрольных обследований от 19.09.2022 г. выявлена отрицательная динамика в виде нарастания лейкоцитоза в ОАК (лейкоциты: $14,36 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты: $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ: 43 мм/ч, снижения гемоглобина до 98 г/л, тромбоциты: $187 \times 10^9/\text{л}$), увеличения уровня СРБ и высокого уровня прокальцитонина в биохимическом анализе крови (Биохимический анализ крови 19.09.2022 г.: креатинин: 63,3 мкмоль/л, мочевины: 10,8 ммоль/л, глюкоза: 4,7 ммоль/л, калий: 5,1 ммоль/л, натрий: 135 ммоль/л, хлор: 100 ммоль/л, СРБ 419,0 мг/л, прокальцитонин: 5,38 пг/мл). На основании наличия синдрома системной воспалительной реакции (лихорадка выше 38°C , лейкоцитоз $14,36 \times 10^9/\text{л}$), повышенного уровня прокальцитонинового теста, а также наличия полиорганной недостаточности (гипотония при поступлении и острое повреждение почек) у больной заподозрен септический процесс. Взят посев крови на стерильность. Больной повторно выполнена рентгенография легких, данных за инфильтрацию не получено. Проведена смена антибактериальной терапии на группу пенициллинов в комбинации с ингибитором бета-лактамаз.

Для дальнейшего поиска первичного источника инфекции было принято решение о проведении дополнительного обследования пациентки. С учетом выраженного болевого синдрома, интерес представляла область тазобедренных суставов, в связи с чем, была выполнена компьютерная томография этой области.

Результаты компьютерной томографии тазобедренных суставов от 19.09.2022 г.: определяется отек и утолщение подвздошно-поясничной мышцы справа с отеком прилежащей клетчатки, плотность мышцы



Рисунок 1. Компьютерная томография тазобедренных суставов: определяется отек и утолщение подвздошно-поясничной мышцы справа с отеком прилежащей клетчатки, плотность мышцы снижена, подкапсульно определяются мелкие пузырьки газа

Figure 1. Computed tomography of the hip joints: swelling and thickening of the iliopsoas muscle on the right with swelling of the adjacent tissue is determined, muscle density is reduced, small gas bubbles are detected subcapsularly

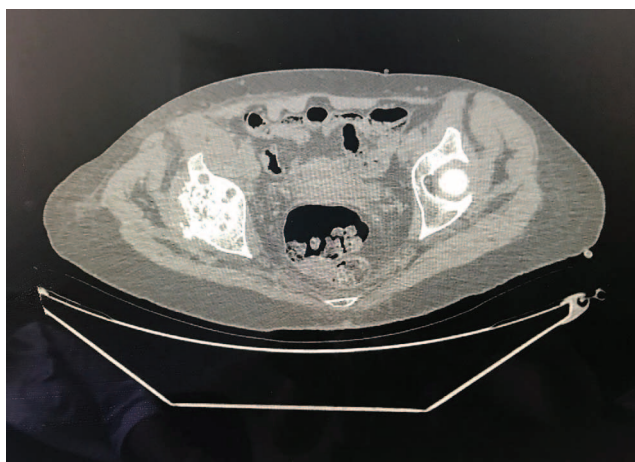


Рисунок 2. Компьютерная томография тазобедренных суставов: суставная щель правого тазобедренного сустава резко сужена, головка бедренной кости уплощена, с наличием участков кистовидной перестройки и глубоких узур, с краевыми остеофитами, крыша вертлужной впадины расширена за счет остеофитов, с множеством участков кистовидной перестройки и глубоких узур, формирование анкилоза

Figure 2. Computed tomography of the hip joints: the articular space of the right hip joint is sharply narrowed, the head of the femur is flattened, with the presence of areas of cystic restructuring and deep ulcers, with marginal osteophytes, the roof of the acetabulum is expanded due to osteophytes, with many areas of cystic restructuring and deep ulcers, ankylosis formation

снижена, подкапсульно определяются мелкие пузырьки газа (Рис. 1).

Участков деструкции костной ткани не определяется. Суставная щель правого тазобедренного сустава резко сужена, головка бедренной кости уплощена, с наличием участков кистовидной перестройки и глубоких узур, с краевыми остеофитами. Крыша вертлужной впадины расширена за счет остеофитов, с множеством участков кистовидной перестройки и глубоких узур. Между крышей вертлужной впадины и головкой бедренной кости определяются костные мостики (Рис. 2).

Левый тазобедренный сустав умеренно сужен, головка не деформирована, крыша вертлужной впадины не расширена. Целостность кортикального слоя костей не нарушена, объем костей не изменен. Бедренные кости не деформированы, шейечно-диафизарные углы сохранены. С обеих сторон по контурам больших, малых вертелов бедренных костей, контурам седалищных бугров – краевые остеофиты. Поверхности лонного сочленения с признаками умеренного субхондрального склероза, контуры их ровные, четкие, минимальных размеров краевые остеофиты. Заключение: признаки АППМ справа, признаки остеоартроза правого тазобедренного сустава III-IV степени, остеоартроза левого тазобедренного сустава I степени. Признаки энтезопатии.

Для решения о дальнейшей тактике ведения пациентки был вызван хирург и пациентка была переведена в отделение гнойной хирургии для вскрытия и дренирования абсцесса.

В условиях отделения гнойной хирургии 20.09.2022 г. пациентке доступом по Пирогову был вскрыт АППМ, эвакуировано 120 мл серозно-мутного отделяемого, в результате чего образовалась полость 15×10 см, выполнена санация и дренирование полости абсцесса, взят посев отделяемого из раны.

Получены результаты посева крови на стерильность (21.09.2022 г.): высеян *Staphylococcus aureus*, чувствительный к гентамицину 10, клиндамицину, линезолиду, норфлоксацину, цефокситину, эритромицину, резистентный к пенициллину.

Пациентке выставлен окончательный диагноз:

Основной: Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы справа.

Осложнение: Сепсис (гемокультура от 21.09.2022 г. *St. aureus*). Острое повреждение почек смешанного типа (преренальное + токсическое), неолугоанурический вариант. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность 0.

После выполнения хирургического вмешательства пациентка отмечала появление болевого синдрома в правой подвздошной области, при этом ежедневно сохранялась лихорадка 38,2°C. По результатам контрольного обследования была отмечена отрицательная динамика в виде нарастания уровня СРБ с 419 до 563 мг/л, гипоальбуминемии (альбумин: 22 г/л), остальные показатели, в том числе уровень лейкоцитоза прежний (лейкоциты: 14,54×10⁹/л, СОЭ: 52 мм/ч).

Для обследования послеоперационной области было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и правой паховой области, в результате которого были получены данные за абсцесс правой паховой области.

22.09.2022 г. пациентке произведено вскрытие абсцесса паховой области, эвакуирован гной до 100 мл, рана расширена, при дальнейшей ревизии полость абсцесса уходит вдоль крыла подвздошной кости и соединяется уже с ранее вскрытой полостью, доступом по Пирогову справа. Взят посев отделяемого из раны. По результатам посева из раны: микрофлоры не обнаружено.

Несмотря на проводимое хирургическое лечение, системную антибактериальную терапию у пациентки отмечалась стойкая лихорадка до 38,1°C, боль в местах оперативного вмешательства. В общем анализе крови обращало на себя внимание наличие лейкоцитоза, при этом отмечалась тенденция к лимфопении. Для исключения течения коронавирусной инфекции 22.09.2022 г. был выполнен тест полимеразной цепной реакции (ПЦР тест) на РНК COVID-19 и получен положительный результат. Согласно маршрутизации, в связи с выявленным COVID-19 положительным результатом, пациентка транспортирована в респираторный госпиталь на базе ОГБУЗ «МСЧ № 2» в отделение гнойной хирургии для дальнейшего лечения с направительным диагнозом:

Основной: Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы справа вскрытие, дренирование 20.09.2022 г. Абсцесс правой подвздошно-паховой области вскрытие и дренирование 22.09.2022 г.

Коронавирусная инфекция, легкой степени тяжести (подтвержденная лабораторно методом ПЦР от 22.09.2022 г.).

Осложнение: Сепсис (гемокультура от 21.09.2022 г. *St. aureus*). Острое повреждение почек смешанного типа (преренальное + токсическое) от 12.09.2022 г., неолугоанурический вариант. Купировано 12.09.2022. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность 0.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадия, неконтролируемая артериальная гипертензия. Хроническая болезнь почек С2 (СКФ 71 мл/мин/1,73 м² по уровню креатинина от 21.09.2022 г.). Анемия смешанного генеза легкой степени. Двухсторонний коксартроз, II слева, III-IV справа, функциональный класс IV, хронический болевой синдром, по ВАШ 9 баллов.

В респираторном госпитале ОГБУЗ «МСЧ № 2» было продолжено лечение абсцессов: ежедневные перевязки, проводилась антибактериальная терапия. После двух отрицательных ПЦР тестов (от 10.10.2022 г. и 11.10.2022 г.) 12.10.2022 г. пациентка была переведена в отделение гнойной хирургии Городской Клинической больницы № 3 для долечивания по основному заболеванию. В период госпитализации раны санированы, зажили. В ходе госпитализации по результатам ультразвукового исследования вен н/конечностей

выявлены признаки окклюзирующего тромбоза медиальной группы вен голени слева и справа, проведено консервативное лечение. Контрольное обследование 07.11.2022 г. продемонстрировало положительную лабораторную динамику в виде значительного уменьшения уровня воспалительных показателей (лейкоциты: $4,33 \times 10^9/\text{л}$, альбумин 29,6 г/л, СРБ 0 мг/л). В результате лечения явления острого флеботромбоза и приводящей контрактуры правой нижней конечности купированы, была выписана в удовлетворительном состоянии, с улучшением, под наблюдение врачей амбулаторно.

На сегодняшний день пациентка наблюдается у травматолога, ревматолога — планируется эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

Обсуждение

Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы — редкое заболевание, труднодиагностируемое даже без отягощенного анамнеза. Длительный болевой синдром, который замаскировал развитие абсцесса помешал своевременно диагностировать угрожающее жизни пациента состояние. Ценность данного клинического случая состоит в том, чтобы показать необходимость внимательного отношения практикующего врача к длительно текущему болевому синдрому. Так, изначально в приемном покое на первый план выступал интоксикационный синдром, который был расценен как проявление течения пневмонии, а болевой синдром, так как он существовал длительно с медленно-нарастающей симптоматикой, требовал приема НПВП, трамадола, блокад и имел объективную причину — коксартроз посттравматического генеза, не был учтен. Так как пациентка самостоятельно не передвигалась, находилась преимущественно в горизонтальном, вынужденном положении, а полноценный осмотр был затруднен ввиду выраженного болевого синдрома — заподозрить течение инфекции костно-мышечного аппарата не представлялось возможным. Длительный анамнез применения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые в свою очередь маскировали течение воспалительного процесса, не позволил поставить диагноз в более короткие сроки. В клинической практике мы часто сталкиваемся с ситуацией, когда симптоматическая терапия маскирует манифестацию тяжелых заболеваний. Данный клинический случай демонстрирует, что необходимо уделять особое внимание длительно текущему болевому синдрому и в каждый визит пациента постараться взглянуть на ситуацию с новой стороны.

Заключение

Подвздошно-поясничный абсцесс следует включить в дифференциальный ряд состояний у пациентов, имеющих лихорадку, боль в ногах, анталгическую походку с ограничением движений бедра, а также

положительный псоас-симптом. Обучение врачей клиническим проявлениям абсцесса подвздошно-поясничной мышцы важно для своевременной диагностики данного угрожающего жизни состояния.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Власова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5518-0728>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Сорокина Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6264-4632>): ведение пациента, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Кириллова Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>): разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Старовойтова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Балаганская М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>): написание текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Загрюмова Т.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5641-5094>): ресурсное обеспечение исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Колесник Н.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-2389>): ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Давыдова В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-5974>): ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vlasova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5518-0728>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Sorokina T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6264-4632>): case management, creating the text of the manuscript, review of

publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Kirillova N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>): article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Starovoytova E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): article design development, preparation and editing of the text, resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Balaganskaya M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>): creating the text of the manuscript, checking critical intellectual content, preparation and editing of the text, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Zagromova T.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5641-5094>): resource providing for the research, checking critical intellectual content, preparation and editing of the text, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Kolesnik N.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-2389>): case management, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Davydova V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-5974>): case management, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Список литературы / References:

1. Давидов М.И., Субботин В.М., Токарев М.В. Клиника, диагностика и лечение острого илиопсоита. Хирургия. 2011; 11: 68-73.
Davidov MI, Subbotin VM, Tokarev MV. The clinical picture, diagnostic and treatment of the acute iliopsoitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2011; 11: 68-73. [in Russian]
2. Mallick I.H., Thoufeeq M.H., Rajendran T.P. Iliopsoas abscesses. Postgrad Med J. 2004 Aug; 80(946): 459-62. doi: 10.1136/pgmj.2003.017665.
3. Столов С.В., Кабанов М.Ю., Семенов К.В. и др. Абсцесс правой подвздошно-поясничной мышцы: редкое заболевание и трудности его диагностики. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2020; 179(2): 63-67. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-63-67.
Stolov S.V., Kabanov M.Yu., Semencov K.V. Abscess of the right iliopsoas muscle: rare disease and difficulties in its diagnosis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2020; 179(2):63-67. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-63-67. [in Russian].
4. Gezer A., Erkan S., Saygi Erzik B., Erel C.T. Primary psoas muscle abscess diagnosed and treated during pregnancy: case report and literature review. Infect Dis Obstet Gynecol. 2004 Sep-Dec; 12(3-4): 147-9. doi: 10.1080/10647440400020695.
5. Xu B.Y. Vasanwala F.F., Low S.G. A case report of an atypical presentation of pyogenic iliopsoas abscess. BMC Infect Dis. 2019 Jan 17; 19(1): 58. doi: 10.1186/s12879-019-3675-2.



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477

УДК: 616.131-008.331.1+616.131.1-005.7

EDN: ZVGHZF

**М.А. Ус*, Ю.Ю. Карпенко**

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ IN SITU: ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Us*, Ju.Ju. Karpenko

State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Voronezh State
Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Idiopathic Pulmonary Hypertension and in Situ Thromboembolism: A Difficult Case in Clinical Practice

Резюме

Легочная гипертензия представляет собой сложный для дифференциальной диагностики синдром, являющийся исходом различных патологических состояний. При исключении двух наиболее распространенных причин развития легочной гипертензии, таких как патологии левых камер сердца и тромбоэмболии легочной артерии, дальнейший поиск этиологии зачастую становится проблематичен. Несмотря на появление ряда международных и отечественных рекомендаций, а также определенные успехи в медикаментозной терапии, долгосрочный прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией остается неблагоприятным. Представлен клинический случай пациентки, 39 лет, страдающей идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ). Пациентка не могла выносить ребенка; все ее попытки, продолжительностью более 19-ти лет, оставались безуспешными. У данной пациентки наблюдалось «подострое» течение легочной артериальной гипертензии и достаточно быстрое прогрессирование заболевания со значительным ухудшением качества жизни, что повлекло за собой невозможность вынашивания беременности. Также имелись признаки, негативно влияющие на прогноз, такие как нарастание одышки, потери сознания, значительное снижение работоспособности и высокая степень легочной артериальной гипертензии (по данным эхокардиографии систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило более 128 мм ртутного столба). В связи с неэффективностью стандартной терапии селективным ингибитором циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) — силденафилом; был рассмотрен вариант лечения двойной специфической терапией, что позволило изменить ситуацию, получить положительную динамику и определить акушерско-гинекологический прогноз.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, экстракорпоральное оплодотворение, легочная артерия, правый желудочек, специфическая терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.07.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Для цитирования: Ус М.А., Карпенко Ю.Ю. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ IN SITU: ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 466-477. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477. EDN: ZVGHZF

*Контакты: Маргарита Андреевна Ус, e-mail: dr.margatitaas@gmail.com

*Contacts: Margarita A. Us, e-mail: dr.margatitaas@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>

Abstract

Pulmonary hypertension is a complex syndrome for differential diagnosis, which is the outcome of various pathological conditions. With the exclusion of the two most common causes of pulmonary hypertension, such as pathology of the left heart chambers and pulmonary embolism, further search for etiology often becomes problematic. Despite the emergence of a number of international and domestic recommendations, as well as certain successes in drug therapy, the long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension remains unfavorable. In the description of this clinical case in a 39-year-old woman suffering from idiopathic pulmonary arterial hypertension, the main complaint of the patient was very non-specific. The woman could not bear the child, all her attempts, lasting more than 19 years, remained unsuccessful. Even in absolutely healthy women, pregnancy is associated with the highest risks and is a powerful "test" of the body, not to mention patients suffering from rare diseases. The patient has a "subacute" course and a fairly rapid progression of the disease with a significant deterioration in the quality of life, which led to the impossibility of carrying a pregnancy. There were also signs that aggravated the prognosis, such as increased dyspnea, loss of consciousness, a significant decrease in working capacity and a high degree of pulmonary hypertension (according to echocardiography, systolic pressure in the pulmonary artery > 128 mm Hg). Due to the ineffectiveness of standard therapy with a selective inhibitor of cycloguanosine monophosphate — specific phosphodiesterase type 5 — sildenafil; the option of specific therapy for pulmonary hypertension was considered, which made it possible to change the situation and bring the patient into a stable state and draw conclusions about the pregnancy.

Key words: *idiopathic pulmonary hypertension, in vitro fertilization, pulmonary artery, right ventricle, specific therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.06.2023

Accepted for publication on 21.11.2023

For citation: Us M.A., Karpenko Ju.Ju. Idiopathic Pulmonary Hypertension and in Situ Thromboembolism: A Difficult Case in Clinical Practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 466-477. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477. EDN: ZVGHZF

BNP — мозговой натрийуретический гормон; Fbg — фибриноген, FV — Лейденская мутация гена V фактора бета-полипептид; ITGA2 — интегрин альфа-2; MTRR — метионин-синтаза-редуктаза; MTR метионинсинтаза; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона; PAI-I — плазминоген-активатор ингибитор-I; БКК — блокаторы кальциевых каналов; BPT — вазореактивный тест; иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия; ЛЖ — левый желудочек; ЛК — легочный клапан; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; МРТ — магнитно-резонансная томография; МНО — международное нормализованное отношение; ПЖ — правый желудочек; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; ТК — трикуспидальный клапан; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ФДЭ — 5 — фосфодиэстераза 5-го типа; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЦВД — центральное венозное давление; цГМФ — циклогуанозинмонофосфат; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ЭРА — антагонисты эндотелиновых рецепторов; ЭХО-КГ — эхокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалография

Актуальность

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) — это тяжелое хроническое и быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) вследствие ряда патогенетических процессов в сосудистой стенке и приводящее к обструктивному ремоделированию малых легочных артерий и артериол.[1] Идиопатическая легочная гипертензия занимает незначительную долю в структуре всей легочной гипертензии (ЛГ). Медиана выживаемости пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией до получения ЛАГ-специфической терапии составляет 2,8 лет, а сроки от манифестации заболевания до постановки окончательного диагноза — 2-3 года. [2]. Идиопатическая легочная гипертензия считается «орфанным» заболеванием, однако точных эпидемиологических данных в мировом сообществе нет [6]. Из международных регистров известно, что заболеваемость иЛАГ находится в пределах 0,9–7,6 на 1 млн. населения, распространенность — в диапазоне 5,6–26 на 1 млн. населения. Тромбоэмболия легочной артерии или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут

играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [4]. Современная ЛАГ-специфическая терапия направлена на восстановление нарушенного баланса сосудистых медиаторов (оксида азота, простациклина, эндотелина) — главных патогенетических звеньев в развитии легочной артериальной гипертензии [3]. В клинической практике используются 5 классов препаратов: эндотелиновых рецепторов антагонисты (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ингибиторы ФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина [3]. Алгоритмы ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией предполагают регулярную оценку эффективности проводимого лечения, после которой нередко требуется эскалация терапии с назначением двух или трех препаратов из разных классов, особенно для пациентов промежуточного и высокого риска летальности [5, 7].

Представляем клинический случай пациентки с идиопатической легочной гипертензией, тромбозом in situ, индуцированных выкидышами и десятью процедурами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), рефрактерных к стандартной терапии селективным ингибитором циклогуанозинмонофосфата (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа и диуретиками.



Рисунок 1. Хронология событий
Примечание: ВОКБ № 1 — Воронежская областная клиническая больница № 1, КХО — кардиохирургическое отделение, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, НМИЦК — национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, ФГБУ — федеральное государственное бюджетное учреждение; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, ЭХО-КГ — эхокардиография

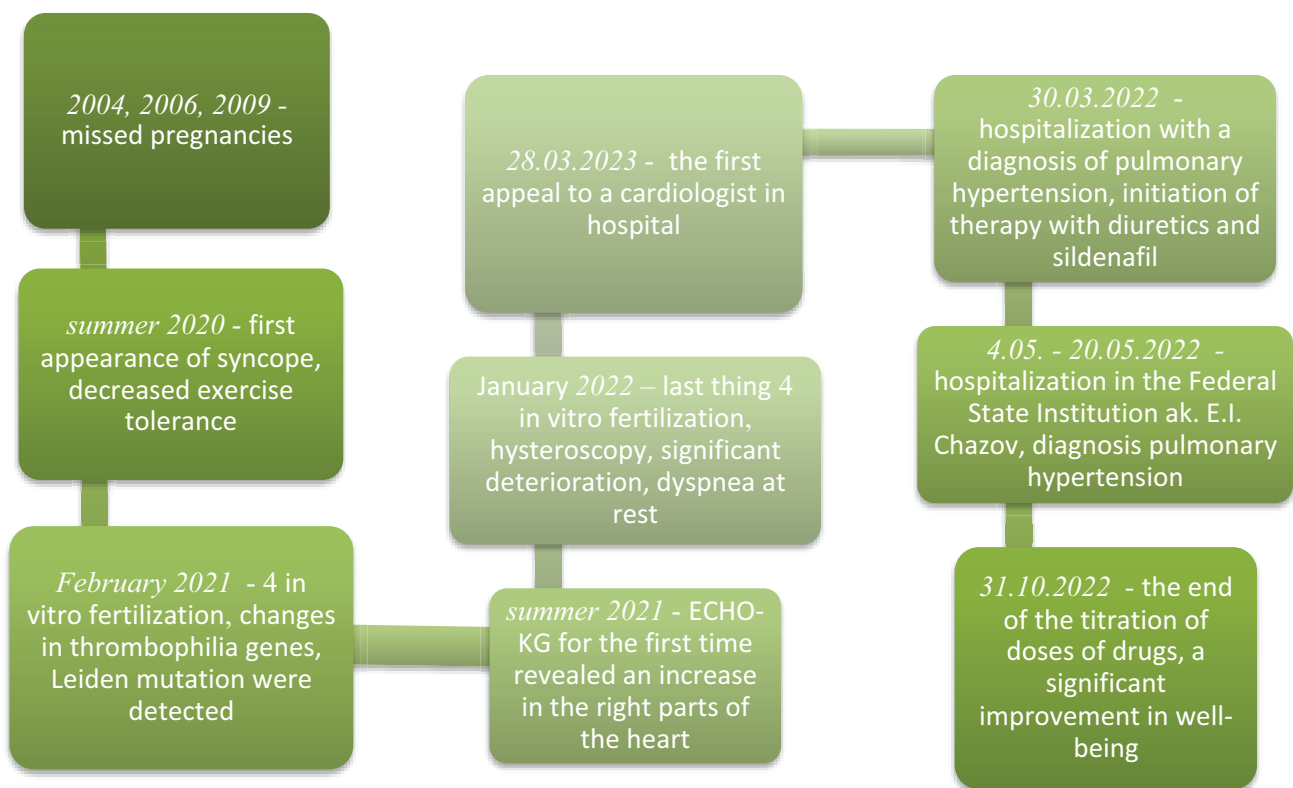


Figure 1. Chronology of events
Note: ECHO-KG — echocardiography

Проведен ретроспективный анализ амбулаторной и стационарной карт пациентки с легочной артериальной гипертензией. 28 марта 2022г. впервые на приёме к кардиологу в Воронежский областной кардиологический диспансер (на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы № 1») была направлена женщина 39-ти лет из Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской городской клинической больницы № 11», где врачи первичного звена по территориально-участковому принципу безуспешно пытались контролировать состояние пациентки. (рисунок № 1) Женщина предъявляла жалобы, появление одышки при подъеме на 3-4 ступени (1 лестничный пролет), при прохождении по прямой местности до 10 м, при бытовых нагрузках, на отеки ног, головокружение, колебание артериального давления от 140/90 мм рт. ст. до 90/70 мм рт. ст., эпизоды ритмичного учащенного сердцебиения 90-100 ударов в минуту, эпизоды потери сознания.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2009 года, после третьего выкидыша (отмечала пресинкопальные состояния: головокружение, «заложенность» затылка). С лета 2020г возникли редкие синкопальные состояния (несколько раз в год) при физических нагрузках, наклонах вперед, в условиях жаркой погоды. При обследовании, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и электроэнцефалографии (ЭЭГ) патологии выявлено не было, но неврологом установлен диагноз синкопальных состояний с судорожным компонентом на фоне артериальной гипотензии и гипервентиляции. С этого же времени пациентка отметила некоторое снижение толерантности к физическим нагрузкам. В феврале 2021г во время 4-ой беременности (наступившей после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)) при обследовании выявлены изменения полиморфизма генов тромбофилии, мутация Лейдена, назначена терапия эноксапарином натрия, ацетилсалициловой кислотой. Но на сроке 15-16 недель произошел выкидыш. До декабря 2021г было 8 неудачных попыток ЭКО. Летом 2021г при плановом обследовании на эхокардиографии **впервые** выявлено увеличение правых отделов сердца. В декабре 2021г была произведена 9-я, попытка экстракорпорального оплодотворения. В январе 2022г выполнена гистероскопия, после чего пациентка отмечала значительное ухудшение состояния, учащение синкопальных состояний (с января по март 2022г — 5 раз), усиление одышки (стала возникать при минимальных нагрузках — поворотах туловища в постели), появление отеков ног.

Анамнез жизни: наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Сопутствующие заболевания: наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин аль-

фа-2 (ITGA2) гомозиготная форма (выявлены в 2020г во время четвертой процедуры экстракорпорального оплодотворения). Из сопутствующей патологии у пациентки наблюдался поверхностный гастрит, реактивный дуоденит, эзофагит. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени выявлен в апреле 2022г по данным кардиореспираторного мониторингирования. Хронический аутоиммунный тиреоидит в стадии компенсации (терапия эутироксом 125-150 мкг/сутки). После безуспешных самостоятельных попыток забеременеть и выносить ребенка (в 2004, 2006, 2009 гг. — замершие беременности на сроке 5-6 недель), пациентка с 2020 до 2022г проходила лечение в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежском центре охраны здоровья семьи и репродукции», где пациентке провели 9 безрезультативных попыток процедуры экстракорпорального оплодотворения (с февраля 2021г по январь 2022г). Аллергологический анамнез: развитие отека Квинке при приеме цефтриаксона (в детстве) Туберкулез, гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека, тиф, паратиф, сахарный диабет, псориаз, онкозаболевания — отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Курение и приём алкоголя отрицает.

После амбулаторной консультации кардиолога (28.03.2022) в связи с ухудшением состояния пациентка была направлена на проведение компьютерно-томографической ангиографии, по данным которой были выявлены признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей с обеих сторон. Пациентка была госпитализирована в отделение хирургии пороков сердца Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы № 1» с диагнозом «Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (30.03.2022г). Недостаточность кровообращения 2А. Функциональный класс 3. Высокая легочная гипертензия. Полиморфизм генов тромбофилии (наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин альфа-2 (ITGA2) гомозиготная форма)», где находилась с 30.03 по 06.04.2022г. На фоне инициации в стационарных условиях диуретической терапии (торасемид 5 мг/сутки, спironлактон 50 мг/сутки) и специфической терапии (ингибитор циклогуанозинмонофосфат — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) по 20 мг 3 раза/сутки) пациентка отмечала кратковременное улучшение самочувствия. Назначена антикоагулянтная терапия варфарином. Оперативное лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не проводилось. Пациентка была консультирована пульмонологом, неврологом, сомнологом. По рекомендации врача-пульмонолога пациентка была направлена на консультацию в ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) (отдел легочной

гипертензии) для проведения дифференциальной диагностики ИЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) (таблица 1) и коррекции лечения.

Пациентка находилась в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, где пациентка находилась с 04.05. по 20.05.2022г, где прошла следующие лабораторные и инструментальные исследования:

Общий анализ крови от 05.05. 2022 года: лейкоциты — $9,8 \times 10^9/\text{л}$ (N:4,8 — 10,8); нейтрофилы — 5,3 тыс./мкл (N: 1,9 — 8,0); лимфоциты — 3,5 тыс./мкл (N:0,9 — 5,2); моноциты — 0,75 тыс./мкл (N: 0,20 — 1,00); эозинофилы — 0,14 тыс./мкл (N:0,00 — 0,80); базофилы — 0,05 тыс./мкл (N:0.00 — 0,20);

эритроциты — $4,36 \times 10^{12}/\text{л}$ (N:4,20 — 5,40); гемоглобин — 12,80 г/дл (N: 12,00 — 16,00; гематокрит — 37,6 % (N:37,0 — 47,0); средний объем эритроцита — 86,2 фл (N:81,0 — 99,0); среднее содержание гемоглобина — 29,4 пг (N:27,0 — 31,0); средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 34 г/дл (N:33 — 37); коэффициент анизотропии эритроцитов — 14,5 % (N: 11,5 — 14,5); тромбоциты — $345 \times 10^9/\text{л}$ (N:130 — 400); средний объем тромбоцита — 10,3 фл (N: 7,2 — 11,1); тромбоцит — 0,34 % (N:0,02 — 1,00).

Биохимический анализ крови от 05.05.2022 г.: билирубин общий — 25,7 мкмоль/л (N: 1,7 — 20,5); калий — 4,4 ммоль/л (N:3,5 — 5,3); хлор — 108,0 ммоль/л (N:98,0 — 108,0); натрий — 139,0 ммоль/л (N: 138,0 — 153,0);

Таблица 1. Классификация легочной гипертензии, необходимая для стандартизации диагностических и лечебных подходов

Группа 1 Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)	Относится к числу орфанных заболеваний. Клинические признаки: пациенты моложе, семейный анамнез, факторы риска, ассоциированные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, врожденные пороки, вирус иммунодефицита человека и др.) ЭКГ: Поворот электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ. ЭХО-КГ: правый желудочек — увеличен, правое предсердие больше левого предсердия, межжелудочковая перегородка — прогиб влево, трансмитральный кровоток $E/A \leq 1$, доплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана $E/E_m < 8$. Рентгенограмма органов грудной клетки: увеличение правых камер, расширена легочная артерия, обеднение легочного кровотока на периферии. Биомаркеры: BNP/NT-proBNP — повышен. Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной: используется для исключения ХТЭЛГ. Чрезвенозная катетеризация сердца: давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., легочное-сосудистое сопротивление > 3 ед. Вуда, диастолический пульмональный градиент > 7 мм рт. ст. Лечение: имеем право назначить ЛАГ-специфическую терапию (но только ИЛАГ включена федеральный перечень орфанных заболеваний).
Группа 2 ЛГ, связанная с патологией левых камер сердца	Клинические признаки: пациенты старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, клиническая картина застойной сердечной недостаточности, сердечная астма/отек легких в анамнезе, ортопноэ. ЭКГ: Поворот электрической оси влево, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий. ЭХО-КГ: правый желудочек — может быть увеличен, левое предсердие — увеличено, межжелудочковая перегородка — прогиб вправо, трансмитральный кровоток $E/A > 1$, Допплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана $E/E_m > 10$. Рентгенограмма органов грудной клетки: застойные изменения в легких, линии Керли, плевральный выпот, увеличение левых камер сердца. Биомаркеры: BNP/NT-proBNP — повышен. Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной: используется для исключения ХТЭЛГ. Чрезвенозная катетеризация сердца: давление заклинивания легочной артерии > 15 мм рт. ст., диастолический пульмональный градиент < 5 мм рт. ст.
Группа 3 ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксией	Причины: хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями, гипоксия при отсутствии заболеваний легких, нарушения дыхания во время сна, синдром альвеолярной гиповентиляции, высокогорная легочная гипертензия, аномалии развития легких. Применяется сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной.
Группа 4 ЛГ вследствие обструкции легочных артерий	Причины: хроническая тромбоэмболическая ЛГ, другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания) Применяется сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной.
Группа 5 ЛГ неизвестного или смешанного генеза	Причины: гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия), системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты), метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше), другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ), сложные врождённые пороки сердца.

Примечание: BNP — мозговой натрийуретический гормон, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография, ЭХО-КГ — эхокардиография [С. Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>].

креатинин — 74,1 мкмоль/л (N:50,0 — 98,0); калий — 4,7 ммоль/л (N: 3,5 — 5,3); хлор — 106,0 ммоль/л (N:98,0 — 108,0); натрий — 142,0 ммоль/л (N: 138,0 — 153,0).

Определение Д-Димера количественного от 05.05.2022 г.: Д-Димер — 0,47 мкг/мл (N:0,00 — 0,50).

Определение NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона) от 05.05.2022): 1 893,0 пг/мл (N:0,0 — 150,0).

Коагулограмма от 05.05.2022 г.: протромбиновое время — 18,4 сек (N:5,0 — 15,0); международное нормализованное отношение — 1,66 (N:0,80 — 1,27); протромбина по Квику % — 49,0% (N:70,0 — 130,0).

Коагулограмма от 09.05.2022 г.: протромбиновое время — 28,5 сек (N:5,0 — 15,0); международное нормализованное отношение — 2,50 (N:0,80 — 1,27) (пациентка получала варфарин в дозе 5 мг).

Общий (клинический) анализ мочи от 05.05.2022 г.: Цвет — желтая; кислотность — 5,5/слабо — кислая (N:5,0 — 7,0); белок — 0,10 г/л; глюкоза — 0,3 ммоль/л

(N:0,0 — 0,8); кетоновые тела — отрицательно ммоль/л (N:0 — 1); билирубин — отрицательно; уробилиноген — 0 мкмоль/л (N:0 — 34), эпителий плоский — 1 Клет/мкл (N:0 — 28); лейкоциты — 10 Лей/мкл; эритроциты неизмененные — 4 Эр/мкл; слизь — немного в поле зрения; Удельный вес — 1 023; Прозрачность — полная.

Электрокардиограмма от 04.05.2022 г.: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 109 ударов в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки от 05.05.2022 г.: изменения соответствуют высокой артериальной легочной гипертензии. Увеличение правых отделов сердца. Расширение непарной вены.

Эхокардиография (М- и В-режим, цветовое доплеровское картирование, доплерография) от 16.05.2022 г.: расширение правых камер сердца с признаками перегрузки правого желудочка (ПЖ) давлением.

Table 1. Classification of pulmonary hypertension, necessary for the standardization of diagnostic and treatment approach

Group 1 Pulmonary arterial hypertension	Refers to the number of orphan diseases. Clinical features: younger patients, family history, risk factors, associated diseases ECG: Rotation of the electrical axis to the right, hypertrophy of the pancreas. ECHO-KG: the right ventricle is enlarged, the right atrium is larger than the left atrium, the interventricular septum is deflected to the left, the transmitral blood flow is E/A ≤ 1, the Dopplerogram of the lateral segment of the fibrous ring of the mitral valve is E/Em < 8. X-ray of the chest organs: enlargement of the right chambers, dilated pulmonary artery, depletion of pulmonary blood flow in the periphery. Biomarkers: BNP/NT-proBNP — increased. Perfusion lung scintigraphy in combination with ventilatory lung scintigraphy: used to rule out chronic thromboembolism. Transventional cardiac catheterization: pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mm Hg, pulmonary-vascular resistance> 3 units. Wood, diastolic pulmonary gradient >7 mm Hg. Treatment: we have the right to prescribe specific therapy (but only idiopathic pulmonary hypertension is included in the federal list of orphan diseases).
Group 2 Pulmonary hypertension associated with pathology of the left chambers of the heart	Clinical features: older patients, arterial hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, body mass index > 30 kg/m ² , clinical picture of congestive heart failure, history of cardiac asthma/pulmonary edema, orthopnea. ECG: Rotation of the electrical axis to the left, left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation. ECHO-KG: the right ventricle can be enlarged, the left atrium is enlarged, the interventricular septum is deflected to the right, the transmitral blood flow E/A > 1, Dopplerogram of the lateral segment of the fibrous ring of the mitral valve E/Em > 10. Chest X-ray: congestive changes in the lungs, Kerley lines, pleural effusion, enlargement of the left chambers of the heart. Biomarkers: BNP/NT-proBNP — increased. Perfusion pulmonary scintigraphy in combination with ventilatory pulmonary scintigraphy: used to rule out chronic thromboembolism. Transventional cardiac catheterization: pulmonary artery wedge pressure > 15 mm Hg., diastolic pulmonary gradient < 5 mm Hg.
Group 3 Pulmonary hypertension bound with lung disease and/or hypoxia	Causes: chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, other lung diseases with mixed restrictive and obstructive disorders, hypoxia in the absence of lung disease, respiratory disorders during sleep, alveolar hypoventilation syndrome, high-altitude pulmonary hypertension, abnormal development of the lungs. Perfusion lung scintigraphy is used in combination with ventilation lung scintigraphy.
Group 4 Pulmonary hypertension due to obstruction of the pulmonary arteries	Causes: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, other pulmonary artery obstructions (angiosarcoma, other intravascular tumors, arteritis, congenital anomalies, parasitic diseases) Perfusion lung scintigraphy is used in combination with ventilation lung scintigraphy Treatment: thromboendarterectomy is indicated for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
Group 5 Pulmonary hypertension of unknown or mixed origin	Causes: hematological diseases (chronic hemolytic anemia, myeloproliferative diseases, splenectomy), systemic disorders (sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis), metabolic disorders (glycogenosis, Gaucher disease) and others. Treatment: more often surgical — thromboendarterectomy, atrial septostomy is indicated for patients with valvular heart disease.

Note: BNP — brain natriuretic peptid, ECG — electrocardiography, ECHO-KG — echocardiography, NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptid. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>].

Расширение ствола легочной артерии и ее ветвей. Фракция выброса 60 % (по Симпсону). Гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ). Высокая артериальная легочная гипертензия (94–99 мм рт. ст.). Систолическая функция правого желудочка (ПЖ) умеренно снижена. Недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2–3 ст., легочного клапана (ЛК) 1–2 ст. Признаки умеренного повышения центрального венозного давления (ЦВД). Небольшое количество жидкости в полости перикарда.

Ультразвуковое исследование брюшной полости от 05.05.2022 г.: размеры печени несколько увеличены за счет толщины левой доли. Размеры селезенки в пределах нормы. Умеренные диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Ультразвуковые признаки венозного застоя в системе нижней полой вены. Ультразвуковых данных за портальную гипертензию, асцит не получено. Ультразвуковые признаки хронического калькулезного холецистита.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 06.05.2022 г. – 07.05.2022 г.: за время суточного мониторирования электрокардиограммы регистрируется синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 90 ударов в минуту (минимальная частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту в 04:30, максимальная — 133 ударов в минуту в 12:19). Зарегистрировано: 2 желудочковых экстрасистолы, единичная наджелудочковая экстрасистола. На фоне изначально измененной конечной части желудочкового комплекса, оценить динамику сегмента ST не представляется возможным.

Спирометрия с компьютерной обработкой данных от 06.05.2022 г.: жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей выше возрастной нормы.

Фокусированное ультразвуковое исследование периферических артерий от 11.05.2022 г.: атеросклеротических бляшек сонных артерий не выявлено. Атеросклеротических бляшек бедренных артерий не выявлено.

Компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов (МСКТ — ангиопульмонография) от 11.05.2022 г.: признаков массивного тромбоза ствола легочной артерии (ЛА) и ее крупных ветвей не выявлено. Признаки легочной гипертензии. Нельзя исключить наличие тромбоза части мелких субсегментарных ветвей в зоне ветви С3 справа. Гиподенсное образование левого надпочечника, вероятно, аденома.

Дуплексное сканирование вен подвздошно-бедренного сегмента от 13.05.2022 г.: сафено-фemorальные соустья с обеих сторон не расширены, сжимаемы до конца, без признаков тромбоза, остиальные клапаны достаточны. Кровоток по обеим общим бедренным венам фазный, синхронизированный с дыханием.

Перфузионная скintiграфия легких от 16.05.2022 г.: скintiграфические признаки лёгочной гипертензии; признаков очаговых перфузионных изменений в легких и шунта справа — налево не выявлено.

После проведенного комплексного клинко-лабораторного обследования (включая катетеризацию правых отделов сердца) в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, нацеленного на поиск этиологии легочной гипертензии, данных за легочную гипертензию

вследствие патологии левых отделов сердца, врожденных пороков сердца, патологии легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не получено. Пациентке был выставлен диагноз идиопатической легочной гипертензии с тромбозом легочных артерий *in situ*, функциональный класс III (по ВОЗ). С учетом тяжести состояния, низкого функционального класса, явлений недостаточности кровообращения и факторов неблагоприятного прогноза, по решению врачебной комиссии была скорректирована ЛАГ- специфическая терапия ингибитор циклогуанозинмонофосфат — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа заменен на риоцигуат в начальной дозе по 0,5 мг 3 раза/сутки и инициирован прием селексиага в начальной дозе 200 мкг 2 раза/сутки. Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной, побочных эффектов не отмечено. В дальнейшем была рекомендована титрация риоцигуата по 0,5 мг 3 раза/сутки каждые 2 недели до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза/сутки (под контролем систолического артериального давления перед каждым приемом) и еженедельная титрация селексиага в соответствии с алгоритмом до достижения дозы 1600 мкг 2 раза/сутки (таблица 2). Данная терапия необходима пациентке по жизненным показаниям, замене и отмене не подлежит. Учитывая наличие идиопатической легочной гипертензии, показана антикоагулянтная терапия варфарином, с учетом наличия тромбоза части мелких субсегментарных ветвей легочных артерий, целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,5–3,5. Учитывая синусовую тахикардию, с ритмурежающей целью был начат прием ивабрадина в начальной дозе 5 мг/сутки. За время наблюдения в стационаре состояние пациентки оставалось стабильным, явления недостаточности кровообращения не нарастали, цифры артериального давления были в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

При динамическом амбулаторном наблюдении от 16.10.2022г: пациентку в покое, при разговоре одышка не беспокоит, одышка возникает при быстрой речи, при подъеме на 10 ступеней и более, переносимость бытовых нагрузок — нормальная, синкопальных состояний не отмечалось.

Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Рост: 167 см. Вес: 82 кг. Индекс массы тела: 29 кг/м² (избыточный вес). Кожные покровы обычной окраски; слизистые оболочки обычной окраски и влажности. Зев не гиперемирован. Подкожно-жировой слой развит умеренно; лимфоузлы доступные пальпации не увеличены. Молочные железы визуально без патологии. Костно-суставная система, мышечная система — без видимой патологии. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не изменена. Пастозность голеней, больше слева.

Тест 6-минутной ходьбы: до теста SpO₂ — 98 %, пульс — 85 уд/мин после теста SpO₂ — 100 %, пульс — 132 уд/мин. Пройдено 370 метров. Индекс одышки по Боргу — 5 баллов.

Органы дыхания: нормостеническая форма грудной клетки. Частоты дыхания 16 в минуту. Обе половины

грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания, голосовое дрожание не изменено. Перкуторный звук над всеми легочными полями ясный легочный; дыхание при аускультации проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. Одышка при физической нагрузке выражена.

Органы кровообращения: верхушечный толчок определяется в 5-ом межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая — по правому краю грудины, левая — в 5 межреберье по левой среднеключичной линии, верхняя — в 3 межреберье; тоны сердца ясные, акцент 2 тона над легочной артерией, диастолический шум в точке выслушивания трикуспидального клапана; ритм правильный; частота сердечных сокращений 80 ударов в минуту, пульс 80 ударов в минуту (дефицита нет), удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное

Таблица 2. Титрация доз ЛАГ-специфической терапии (риоцигуата и селексипага)
Table 2. Dose titration of of specific therapy for pulmonary hypertension (riociguat and selexipag)

Дата/препарат Date/drug	мг в сутки/ mg per day	мкг в сутки/ mkg per day
	Риоцигуат/ Riociguat	Селексипаг/ Selexipag
25.07.2022	3,75	400
26.07.2022	3,75	400
27.07.2022	3,75	400
22.08.2022	6	400
23.08.2022	6	400
24.08.2022	6	400
05.09.2022	7,5	400
06.09.2022	7,5	400
07.09.2022	7,5	400
19.09.2022	7,5	800
20.09.2022	7,5	800
21.09.2022	7,5	800
26.09.2022	7,5	1200
27.09.2022	7,5	1200
28.09.2022	7,5	1200
03.10.2022	7,5	1600
04.10.2022	7,5	1600
05.10.2022	7,5	1600
10.10.2022	7,5	2000
11.10.2022	7,5	2000
12.10.2022	7,5	2000
17.10.2022	7,5	2400
18.10.2022	7,5	2400
19.10.2022	7,5	2400
24.10.2022	7,5	2800
25.10.2022	7,5	2800
26.10.2022	7,5	2800
31.10.2022	7,5	3200
01.11.2022	7,5	3200
02.11.2022	7,5	3200

давление на правой руке: 110/70 мм рт. ст., артериальное давление на левой руке: 114/70 мм рт. ст.

Органы пищеварения: аппетит хороший; язык влажный, не обложен; живот при пальпации мягкий, безболезненный, во всех отделах; печень — пальпируется на 1 см ниже правой реберной дуги, селезёнка не пальпируется, стул без особенностей.

Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное; почки не пальпируются; симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Нервно-психический статус: память сохранена, сознание ясное; сон не нарушен; оценка своего состояния адекватная; грубых нарушений со стороны 12-ти пар черепно-мозговых нервов не выявлено.

Органы чувств: зрение не снижено, слух не снижен, обоняние в норме.

На основании клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований, пациентке установлен основной диагноз «Идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Тромбоз in situ легочных артерий. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, клапана легочной артерии 1-2 степени. **Осложнения:** Хроническая сердечная недостаточность IIБ — III функционального класса по NYHA. **Сопутствующие заболевания:** Наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденовской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин альфа-2 (ITGA2) гомозиготная форма. Поверхностный гастрит. Реактивный дуоденит. Эзофагит. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени. Хронический аутоиммунный тиреоидит».

Пациентке были даны рекомендации по модификации образа жизни: иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции; во время авиаперелетов показано назначение кислорода; при плановой операции вместо ингаляционного наркоза предпочтительнее эпидуральная анестезия; не рекомендуется чрезмерная физическая активность, которая может вызвать клиническое ухудшение, смена климатических поясов, пребывание в условиях высокогорья. Также рекомендовано соблюдение режима питания с ограничением животных жиров и продуктов, богатых холестерином, исключение острых, жареных, копченых блюд, легкоусвояемых углеводов. Ограничение приема жидкости до 1,2-1,3 литров в сутки. Контроль выпитой и выделенной жидкости, веса. Ограничение потребления поваренной соли до 3 г/сутки; рациональный режим труда и отдыха, ограничение эмоциональных и чрезмерных физических нагрузок, которые могут привести к декомпенсации состояния. Самой значимой рекомендацией для пациентки стала то, что беременность в связи с высоким риском осложнений абсолютно противопоказана. Пациентке настоятельно предложили использование барьерных методов контрацепции, была оказана

психологическая помощь. Специалистом-психологом отмечена положительная динамика и принятие пациенткой хронического заболевания, формирование удовлетворительной приверженности к лечению.

Рекомендован постоянный прием медикаментозных препаратов: селексилаг 200 мг 2 раза в день (на период титрации дозы рииоцигуата); рииоцигуат по 1 мг 3 раза в день, каждые 2 недели — увеличение на 1,5 мг в сутки (на 0,5 мг в каждый прием) до достижения до 2,5 мг 3 раза в сутки (до 7,5 мг в сутки); варфарин 2,5 мг 2 таблетки в сутки под контролем МНО; фуросемид 40-80 мг чередовать с торасемидом 20 мг (под контролем веса, диуреза — ежедневно; электролитного профиля: калий, натрий — 1 раз в 3 недели) (данная схема диуретической терапии была подобрана и оттитрована во время госпитализации пациентки в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России); ивабрадин

5 мг (1 таблетка) утром и 2,5 мг (половина таблетки) вечером, при необходимости — вечером 5 мг (1 таблетка) (под контролем частоты сердечных сокращений); спиронолактон 100 мг в сутки.

При динамическом наблюдении после верификации окончательного клинического диагноза и назначении ЛАГ- специфической терапии (при её хорошей переносимости) через полгода состояние пациентки стабилизировалось, активность заболевания снизилась. В клинической картине наблюдалось исчезновение одышки в состоянии покоя, уменьшение одышки при выполнении физической нагрузки, по окончании титрации доз препаратов — исчезновение синкопальных состояний. После стабилизации общего состояния пациентка была направлена в Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический центр лечебной физкультуры и спортивной

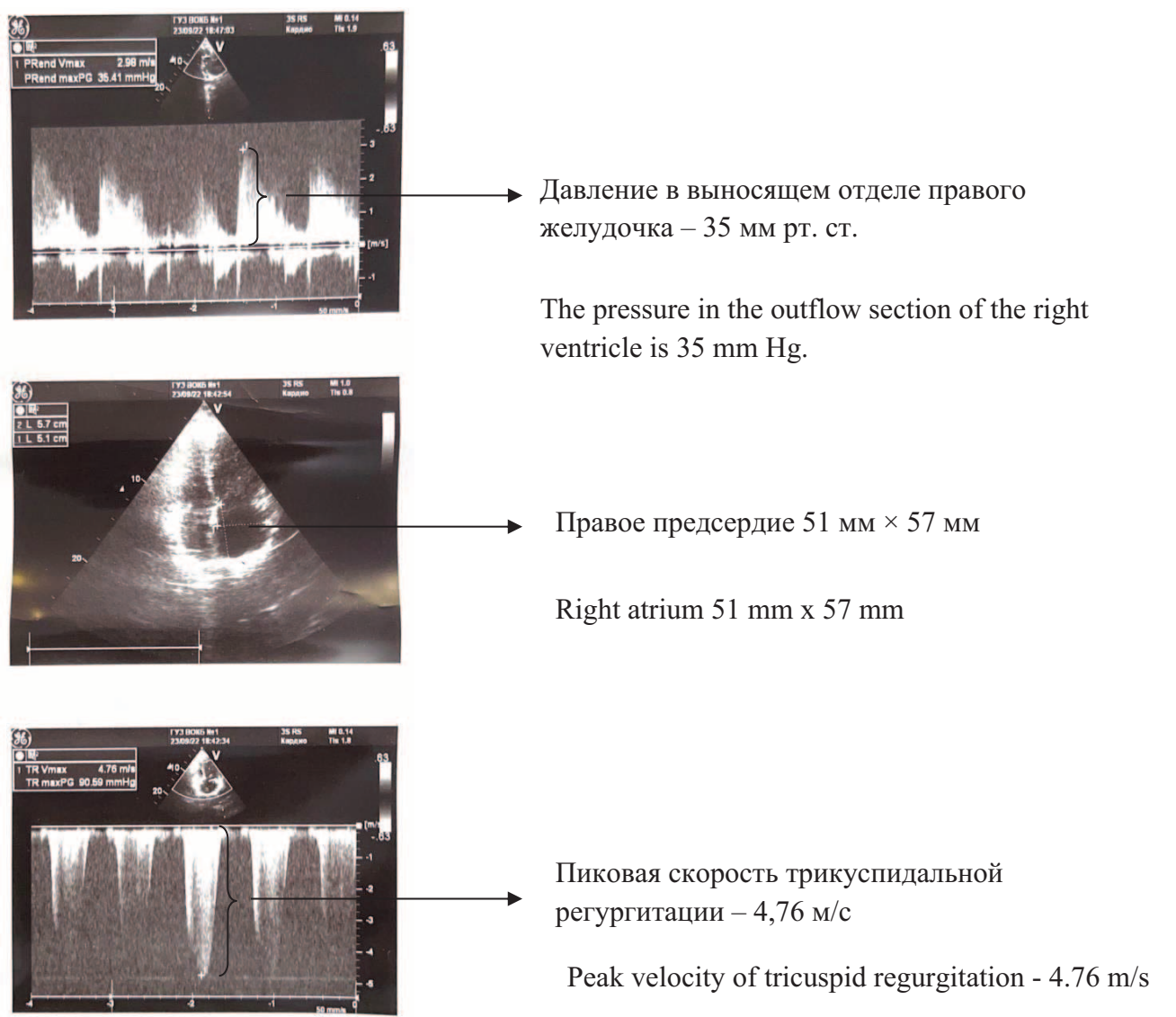


Рисунок 2. Данные эхокардиографии пациентки П, 40 лет от 23.09.2022 г.

Примечание: отмечается дилатация правых камер. Фракция выброса 62 % (по Симпсону). Гипертрофия миокарда правого желудочка. Высокая артериальная легочная гипертензия. Систолическая функция правого желудочка умеренно снижена. Насосная функция левого желудочка не снижена. Недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, легочного клапана 1 степени

Figure 2. Echocardiography data of patient P, 40 years old, dated from 09/23/2022 y.

Note: Dilatation of the right chambers is noted. Ejection fraction 62 % (according to Simpson). Hypertrophy of the right ventricular myocardium. High arterial pulmonary hypertension. Right ventricular systolic function is moderately reduced. The pumping function of the left ventricle isn't reduced. Insufficiency of the tricuspid valve 2-3 degrees, pulmonary valve 1 degree

медицины «Реабилитация» для проведения занятий под контролем врача-реабилитолога, где проходила комплекс специально разработанных упражнений с неинтенсивной физической нагрузкой и элементами йоги. По данным лабораторных и инструментальных исследований наблюдались позитивные результаты: NT-proBNP снизился до 243,0 пг/мл (от 29.11.2022 г.), давление в легочной артерии снизилось до 90 мм рт. ст., регургитация на клапане легочной артерии соответствует 1 степени (эхокардиография от 23.09.2022г) (рисунки 2).

Обсуждение

Хронические заболевания у женщин детородного возраста могут оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, но, в большинстве случаев, все-таки не являются абсолютным противопоказанием к материнству. Возможности современной медицины позволяют женщинам с многочисленными, в том числе тяжелыми, патологиями, успешно выносить беременность и родить здоровых детей. Однако синдром высокой легочной гипертензии является *исключением*. Немногочисленные данные литературных источников указывают на то что, материнские потери при данной патологии в последние годы составляют 12–36 %. Выявление у пациентки высокой легочной гипертензии является *абсолютным противопоказанием* к вынашиванию беременности. Прерывание беременности является обязательным как в первом, так и во втором триместрах (особенно это касается пациенток с расчетным систолическим давлением в легочной артерии более 50 мм рт. ст.) [14]. Беременные, страдающие ЛГ высокой степени, составляют до 0,54 % от всех госпитализированных по случаю сердечно-сосудистых заболеваний. Материнская смертность при ЛАГ достигает 56 % [11]. Частота гибели пациенток с гипертензией малого круга кровообращения во время беременности и сразу после родов крайне высока (материнская смертность (при первичной легочной гипертензии — 30–40 %; при синдроме Эйзенменгера — 30–60 %) [14].

В литературных обзорах представлен международный опыт ведения пациенток с ЛГ 1 и 2 функционального класса как во время беременности и родов, так и в послеродовой период. По мнению большинства экспертов, пациенткам с данной патологией (особенно высокого риска, 3-4 функционального класса) настоятельно рекомендуется «стерилизация» или обеспечение надежной контрацепции, а в случае наступления беременности — ее немедленное прерывание [12]. Именно поэтому особую важность приобретает осведомленность женщин из группы ЛГ о рисках при беременности, а также рекомендации от специалиста по женскому здоровью и специалиста по ЛГ при выборе метода контрацепции [13]. Также следует учитывать, что большинство препаратов ЛАГ — специфической терапии способны вызывать уродства и аномалии развития у плода [1].

В представленном клиническом случае нельзя отрицать, что манифестации симптомов легочной ги-

пертензии способствовали многочисленные беременности, которые повлекли за собойотягощение общего состояния пациентки и утяжеление функционального класса ЛАГ. При привычном невынашивании беременности специалистам следует включать в привычный дифференциально-диагностический ряд гипертензию малого круга кровообращения [1,13,15]. И необходимо помнить, что с учетом высокого риска прогрессирования ЛГ на фоне беременности ее планирование и пролонгирование абсолютно противопоказано у пациенток с расчетным систолическим давлением в легочной артерии выше 50 мм рт.ст. [15].

В отличие от распространенных заболеваний, при которых выявление, стратификация риска, лечение и наблюдение осуществляются на уровне первичного звена, оказание помощи пациентам с редкой патологией, в том числе легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, требует особой подготовки специалистов, которые не только ориентированы в проблеме, но и имеют практический опыт ведения таких состояний. Эффективным решением могут стать создаваемые на базе медицинских учреждений 3го уровня центры управления сердечно-сосудистыми рисками [10]. Для ряда регионов это центры сердечной недостаточности или редких заболеваний, к работе которых могут быть привлечены подготовленные в экспертных центрах специалисты по ЛГ. Преимуществом такого подхода является возможность создания на базе центра мультидисциплинарной команды для выбора оптимальной тактики ведения пациента с легочной артериальной гипертензией или хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. На следующем этапе маршрутизации (специализированные центры 3го уровня) результаты обследования, выполненного в региональном медицинском учреждении в рамках специализированной медицинской помощи при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ через канал телемедицинской консультации направляются в федеральный экспертный центр [10] (в нашем случае пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) (отдел легочной гипертензии).

Современная тактика лечения пациентов ЛАГ направлена на снижение смертности, что подразумевает достижение низкого функционального класса ЛАГ (I–II), хорошую толерантность к физической нагрузке, низкий уровень NT-proBNP (<330 нг/л) и отсутствие признаков дисфункции правого желудочка. Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три этапа. Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, с пациентом рекомендуется проведение специальных программ по реабилитации для улучшения показателей физического статуса. Первый этап включает общие мероприятия: обсуждение ежедневной рабочей активности, планирование семьи, контрацепцию и постменопаузальную гормонозаместительную терапию, подготовку к плановым хирургическим вмешательствам, профилактику инфекционных заболеваний, психосоциальную поддержку,

возможность путешествий и приверженность лекарственной терапии [1]. Также необходима поддерживающая терапия (кислородотерапия, диуретики, дигоксин), наблюдение специалистами экспертного центра ЛГ, где доступно проведение катетеризации правых отделов сердца для регулярной оценки эффективности проводимого лечения. В связи с частыми депрессивными расстройствами у пациентов с ЛАГ необходима психосоциальная реабилитация, проведение занятий по клинко-психологической адаптации для снижения риска развития тревожно-депрессивных состояний [9].

Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, выделяют два компонента лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ: поддерживающая терапия (антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БКК), антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии (бозентан, мацитентан, амбризентан) ингаляционный илопрост, фосфодиэстеразы ингибиторы (иФДЭ-5), риоцигуат и селексиап [1].

Второй этап — это собственно специфическая терапия ЛАГ высокими дозами блокаторов кальциевых каналов у пациентов с положительным вазореактивным тестом (ВРТ) или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательной пробой. Эта рекомендация в большей степени приемлема для пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Третий этап лечения связан с ответом на лекарственную терапию, определением комплексного лечения одобренными препаратами или наличием показаний к трансплантации легких [9].

Согласно теории формирования ЛАГ, одновременное воздействие на различные пути патогенеза может не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и позволит более эффективно влиять на его исходы [3]. Современные специфические ЛАГ-специфичные препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Риоцигуат — представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы [4]. Селексиап — пока единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов — пероральный препарат [8]. Данные препараты при соблюдении режима титрации и достижении максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы приводят к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов.

ЛАГ — специфическая терапия, инициированная в представленном клиническом случае в Федеральном экспертном центре, позволила стабилизировать состояние пациентки (цифры артериального давления и частоты сердечных сокращений, явления недостаточности кровообращения). Именно комбинация селективного агониста IP-рецепторов (селексиапа) и стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата),

оттитрованные до своих целевых значений, позволили улучшить качество жизни данной пациентки.

Кроме медикаментозной терапии также важна физическая реабилитация пациентов. В 2017 году N.R. Morris с соавторами провели метаанализ, посвященный влиянию физической реабилитации на физическую работоспособность и качество жизни пациентов с ЛАГ, получающих адекватную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Программы физической реабилитации включали аэробные физические нагрузки, силовые нагрузки, дыхательную гимнастику и элементы йоги [1]. Рекомендации по физической активности были даны также и нашей пациентке. Пациентка выбрала для себя занятия со специалистом в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежском областном клиническом центре лечебной физкультуры и спортивной медицины «Реабилитация», после чего отмечала улучшения своего как физического, так и психоэмоционального состояния.

Выводы

Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность проведения комплексного клинко-лабораторного обследования (включая катетеризацию правых отделов сердца) для уточнения этиологии легочной гипертензии и решении вопроса об инициации ЛАГ — специфической терапии. В комплексной терапии легочной гипертензии используются как препараты поддерживающей терапии, не оказывающие влияния на выживаемость пациентов с легочной гипертензией, так и специфические препараты, использование которых приводит к росту продолжительности жизни пациентов, снижению количества госпитализаций и увеличению времени до клинического ухудшения и трансплантации. Своевременная инициация специфической терапии после постановки окончательного клинического диагноза, улучшает отдаленный прогноз пациентов с ЛАГ. Отдельный научно-практический интерес представляет беременность в условиях легочной гипертензии. Но, к сожалению, на данном этапе, согласно модифицированной классификации ВОЗ: по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства — беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, и мы можем утверждать, что беременность крайне опасна для пациенток, страдающих ЛГ. Решение вопроса о планировании и вынашивании беременности должно приниматься консилиумом врача акушера-гинеколога и врача кардиолога. Беременность представляет риск для женщин с любым типом легочной гипертензии, особенно это касается идиопатической ЛАГ, поскольку она связана с высокой материнской смертностью. По этой причине женщинам детородного возраста с ЛГ рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во избежание беременности или рассмотреть ее срочное прерывание, если беременность все-таки наступила, чтобы не допустить прогрессирования и утяжеления симптомов легочной гипертензии в дальнейшем.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ус М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>): формирование идеи и концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты статьи

Карпенко Ю.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Us M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>): formation of the idea and concept of the article, review of publications on the topic of the article, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the article

Karpenko Ju.Ju. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): review of publications on the topic of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы/ References:

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [in Russian].
2. Шалаев С.В., Архипов М.В., Иофин А.И., и др. Опыт ведения пациентов с идиопатической лёгочной артериальной гипертензией в Уральском Федеральном округе: особенности взаимодействия амбулаторного и госпитального звеньев. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019; (1): 1428. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-1-14-28>
Shalaev S.V., Arkhipov M.V., Iofin A.I., et al. Experience of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients management in Ural Federal district: features of outpatient-hospital interactions. Eurasian heart journal. 2019; (1): 14-28. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-1-14-28> [in Russian].
3. Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., и др. Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. Кардиология. 2021; 61(10): 104-107. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.1789>
Proshkina A.A., Tsareva N.A., Nekludova G.V., et al. Triple combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (functional class III). Kardiologiya. 2021; 61(10): 104-107. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.1789> [in Russian].
4. Мартынюк Т.В., Валиева З.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: особенности диагностики (Учебное пособие для медицинских вузов) НМИЦ Кардиологии. Москва, 2021. Martynyuk T.V., Valieva Z.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic features (Textbook for medical schools). Research Institute Of Clinical Cardiology. Moscow, 2021. [in Russian].
5. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2019; 53(1): 1801889. DOI: 10.1183/13993003.018892018
6. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. Global Cardiology Science and Practice. 2020; 2020(1): e202005. DOI: 10.21542/gcsp.2020.5
7. Coons J.C., Pogue K., Kolodziej A.R., et al. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. Current Cardiology Reports. 2019; 21(11): 141. DOI: 10.1007/s1188601912354
8. Карелкина Е.В., Гончарова Н.С., Симакова М.А., и др. Опыт применения лекарственного препарата селексипаг в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2020; 60 (4): 36-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1026>
Karelkina E.V., Goncharova N.S., Simakova M.A., et al. Experience with Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. Kardiologia. 2020; 60 (4): 36-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1026> [in Russian].
9. Каневская М.С. Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных. РМЖ. 2017; 14: 1026–1032.
Kanevskaya M.S. Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms. RMJ. 2017; 14: 1026–1032. [in Russian].
10. Рябков В.А., Везикова Н.Н., Гончарова Н.С., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(2): 5335. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5335>
Ryabkov V.A., Vezikova N.N., Goncharova N.S., et al. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(2): 5335. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5335> [in Russian].
11. Рунихина Н.К., Ушкалова Е.А., Новикова И.М., и др. Легочная гипертензия и беременность: современное состояние проблемы. Акушерство и Гинекология. 2013; 1: 4-9.
Runikhina N.K., Ushkalova E.A., Novikova I.M., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy: current state of the problem. Obstetrics and gynecology. 2013; 1: 4-9. [in Russian].
12. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, et al. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Chest. 2012 Feb; 141(2): 363-373. doi: 10.1378/chest.10-3114. Epub 2011 Jul 14.
13. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 681-8. PMID: 24037634 DOI: 10.1055/s-0033-1355438
14. Климов В.А. Легочная гипертензия и беременность. ГЛАВВРАЧ. 2018; 12: 618.3–06:616.12-007-053.1 (048.8)
Klimov V.A. Pulmonary hypertension and pregnancy. Chief Medical Officer. 2018; 12: 618.3–06:616.12-007-053.1 (048.8) [in Russian].
15. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018, 3 (165):91-134 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-91-134>
Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Guryeva V.M. et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 91-134 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134> [in Russian].

Студенческое научное общество
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...»

XII Международная (XVII Всероссийская) практическая медицинская конференция студентов и молодых ученых

Разбор клинических случаев по секциям:
«Терапия», «Хирургия»,
«Педиатрия», «Детская хирургия»

23-24 декабря

online

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ Ассоциация молодых медицинских специалистов

Ф.П. Гааз

Международная (Всероссийская) практическая медицинская конференция студентов и молодых учёных Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...» — это ежегодная конференция, посвященная разбору клинических случаев.

Идея проведения Гаазовских чтений была сформулирована деканом международного факультета и председателем оргкомитета конференции **Надеждой Александровной Быловой**: «В обучении студентов медицинского вуза и в работе студенческого научного кружка разбор клинических случаев имеет большое значение. Это, в первую очередь, помогает будущим врачам подготовиться к клинической практике. Главное преимущество формата Гаазовских чтений заключается в возможности подготовить доклад в относительно короткие сроки. При этом участники конференции проводят большую работу по поиску информации о возможных методах диагностики и лечения описываемой ими патологии, исторических данных о заболевании, дифференциальной диагностике и оценке прогноза пациентов. Разбор клинических случаев неизменно вызывает большее количество вопросов и более подробное обсуждение, чем разбор научной работы».

В этом году XIII Международная (XVIII Всероссийская) практическая медицинская конференция студентов и молодых учёных Гаазовские чтения «Спешите делать добро...» состоялась 23 и 24 декабря 2023 года на онлайн-площадке РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В этом году она традиционно собрала студентов и молодых учёных из разных российских и зарубежных медицинских вузов.

Председатель оргкомитета конференции декан международного факультета Университета **Надежда Александровна Былова** во вступительном слове рассказала о важности разбора клинических случаев и интересе конференции не только для студентов и молодых ученых, но и для врачей с большим опытом.

Секционные чтения проходили по четырём направлениям: 23 декабря «Детская хирургия» и «Педиатрия», а 24 декабря «Хирургия» и «Терапия». Уникальность формата этой конференции заключается в том, что докладчики представляют вниманию аудитории интересные клинические случаи из своей врачебной практики.

Подводя итоги конференции, жюри поблагодарило участников за качественно подготовленные тезисы, а также оценило удобство дистанционного формата. **Елена Владимировна Резник**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ отметила, что многое почерпнула из докладов, что позиция молодых ученых и студентов уже является позицией настоящих врачей и профессионалов и что вопросы, которые задают члены жюри всегда являются поводом для дальнейшего совершенствования авторов докладов.

Вера Николаевна Ларина, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ЛФ, отметила, что данные чтения позволяют ежегодно развивать навыки разбора пациентов, узнавать о новых нозологиях, находить свои направления научной и практической деятельности.

В завершении конференции **Марина Владимировна Костюченко**, д.м.н., доцент профессор кафедры медицины катастроф ЛФ, обратилась к спикерам со словами благодарности и отметила высокий уровень докладов авторов секций «Хирургия» и «Терапия».

По итогам конференции призовые места распределились следующим образом:

Секция «Детская хирургия»:

- **I место:** Калашников Алексей Андреевич, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПРИ МЕРОЗИН-НЕГАТИВНОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ.
- **II место:** Пилюн Феликс Самсонович, Сагоян Гарик Барисович, Баязитов Римир Радикович, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ У РЕБЕНКА С CLOVES-СИНДРОМОМ.
- **III место:** Пропплеткина Кристина Дмитриевна, Ванян Лиза Арамовна, Перевощикова Александра Сергеевна, Павлова Дарья Николаевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, СИНДРОМ КАУДАЛЬНОГО УДВОЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА.

Секция «Педиатрия»:

- **I место:** Дышева Анастасия Игоревна, Тулупова София Алексеевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ.
- **II место:** Косничева Елена Алексеевна, Соколова Ксения Дмитриевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТТЕМОГЛОБИНИИ.
- **III место:** Гурина Наталья Борисовна, Мустайкин Сергей Николаевич, Зайцев Дмитрий Владимирович, Минская областная детская клиническая больница, ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ ГОЛОВЫ, ОПЫТ КОНСЕРВАТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА.

Секция «Хирургия»:

- **I место:** Синельникова Софья Юрьевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, СИНДРОМ ВЕРХНЕЙ АПЕРТУРЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.
- **II место:** Агабекян Гор Араикович, Мовсесян Диана Ашотовна, Галатов Артем, Соловьев Даниил Антонович, Арутюнян Гамлет Арутюнович, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ПЕРВАЯ ПЕРЕСАДКА ЛЕГКИХ ПАЦИЕНТКЕ С МУКОВИЦИДОЗОМ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.
- **II место:** Астанова Нигина Бахтиёр кизи, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА С ТЕРАТОМОЙ БРЫЖЕЙКИ ТОНКОЙ КИШКИ.
- **III место:** Носкова Екатерина Максимовна, Панькова Надежда Николаевна, Абдуллаева Роза Рамик кызы, Мельникова Анна Сергеевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ОН ЕЩЕ СМОЖЕТ ВАС УДИВИТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОЦЕЛЕ АППЕНДИКСА.

Секция «Терапия»:

- **I место:** Ковальков Александр Владимирович, Морозова Вероника Николаевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПОНТИННОГО МИЕЛИНОЛИЗА.
- **II место:** Шубный Данила Павлович, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПИКЕРИНГА — РЕДКОГО ОСЛОЖНЕНИЯ СТЕНОЗА ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ.
- **III место:** Дмитриева Анастасия Павловна, Орехова Ксения Михайловна, Ярославский государственный медицинский университет, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТА 75 ЛЕТ.

Традиционный специальный приз от декана международного факультета был присужден двум молодым ученым:

1. Башкатова Анастасия Андреевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО СИМУЛЬТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, КРИТИЧЕСКИМ АОРТАЛЬНЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ИБС (секция «ХИРУРГИЯ»).
2. Ковалёва Анастасия Алексеевна, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, LMNA-КАРДИОМИОПАТИЯ У БОЛЬНОЙ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА (секция «ТЕРАПИЯ»).

Кроме того, отдельно оценивались доклады, представленные в постерном формате.

«Детская хирургия»

И место: Бакаева Надежда Сергеевна, Сарычева Анна Александровна, Баранов Дмитрий Александрович, Морозов Антон Константинович, Мясоедов Сергей Владимирович
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
Бюджетное учреждение здравоохранения воронежской области «Областная детская клиническая больница № 2»
«Опыт хирургического лечения ребенка с врожденным портосистемным шунтом».

«Педиатрия»

И место: Полищук Полина Анатольевна
Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИНУТУКСИМАБА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

«Хирургия»

И место: Коздоба Андрей Ильич, Андронатий Виктория Александровна, Зарипова Альмира Айдаровна
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова
РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕВРИЗМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ.

«Терапия»

И место: Васенина Вера Сергеевна
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова
ERYTHEMA PERNIOSIS — О ЦЕННОСТИ АНАМНЕЗА.

Желаем авторам докладов достижения профессиональных высот!

Оргкомитет конференции от всей души благодарит уважаемых членов жюри:

Секция «Детская хирургия»:

- Шумихин Василий Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ПФ
- Митупов Зорикто Батоевич — д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова ПФ
- Петрухина Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова ПФ
- Ерохина Надежда Олеговна — детский хирург, уролог ДГКБ им. Н.Ф. Филатова

Секция «Педиатрия»:

- Попа Александр Валентинович — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ПФ, заведующий отделением Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина
- Ларина Любовь Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ПФ
- Углицких Андрей Клавдиевич, д.м.н., профессор кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО, профессор кафедры педиатрии имени академика М.Я. Студеникина ЛФ

Секция «Хирургия»:

- Костюченко Марина Владимировна — д.м.н., доцент профессор кафедры медицины катастроф ЛФ.
- Коробушкин Глеб Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий 15-м травматолого-ортопедическим отделением.
- Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., врач высшей категории, академик РАЕН, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЛФ

Секция «Терапия»:

- Ларина Вера Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ЛФ
- Резник Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических заболеваний
- Орлова Наталья Васильевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ПФ
- Чипигина Наталия Семеновна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
- Таратухин Евгений Олегович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой, кафедра биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, доцент, кафедра госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского ЛФ
- Соболева Валентина Николаевна, к.м.н., отличник здравоохранения, доцент кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского ЛФ
- Правдюк Наталья Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ЛФ.

