

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

TOM 19
VOL 19

№ 2

2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



**ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО
ЭНДОКАРДИТА**

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ МИГРЕНЬ

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

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

№ 2^{ТОМ 19}
'25

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей. В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

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

О С Н О В А Н В 2006 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

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

*Редактор Н.И. Андреева
Корректор А.Д. Жукова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук*

*Служба подписки и распространения
И. В. Шургаева, base@abvpress.ru
Руководитель проекта
Н.В. Семенова, n.semenova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.*

Условия использования статей
в соответствии с лицензией CC BY 4.0.
Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Клиницист». Редакция принимает все установленные законом меры

для публикации правомерной и корректной рекламы.
Периодичность: 4 выпуска в год.
ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2025. Том 19.
№ 2. 1–76.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Отпечатано в типографии «Лайдер Принт». 142104, Московская обл., Подольск, ул. Свердлова, 26.
Тираж 10 000 экз. Бесплатно
<http://klinists.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олеко Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и диетологии Института дополнительного образования и профессионального развития ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иваново, Россия)

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

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

THE CLINICIAN

No 2^{VOL. 19}
'25

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe Shosse, Build. 15, Moscow 115478

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

Editor N.I. Andreeva
Proofreader A.D. Zhukova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva,
base@abvpress.ru

Project Manager N.V. Semenova,
n.semenova@abvpress.ru

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

Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.

The Editorial Board is responsible for publication of promotional content within the framework of the advertising policy of "The Clinician". The Editorial Board complies with all legal measures to publish legitimate and correct advertisements.

Periodicity: 4 issues per year.

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

Klinitsist. 2025. Vol. 19.
№ 2, 1–76.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2025

10,000 copies.
Free distribution.

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

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITORS

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia)

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

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics of the Institute of Additional Education and Professional Development, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

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

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Rheumatology of the Faculty of Postgraduate Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Armene A. Aroyan, PhD, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center "Erebuni", Head of the Department of Rheumatology, Acad. S.H. Avdalybekyan National Institute of Health of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

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

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

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

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

А.Н. Паюдис, Д.В. Байдук, Л.А. Камышикова, О.А. Ефремова, Ю.С. Павлова

Роль физических упражнений в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Э.А. Мельник, Н.Г. Жукова, А.Г. Калинин, Р.В. Салюков, А.В. Бершадский

Восстановление функции мочевого пузыря после перенесенных церебральных инсультов24

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак

Хроническая тофусная подагра: акцент на изменение образа жизни и приверженность к лечению (клинический случай)39

ЛЕКЦИЯ

*А.А. Клименко, Е.О. Зайнутдинова, М.О. Анищенко, Н.А. Демидова,
В. Мориц, Н.С. Чипигина*

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита: современные направления и перспективы47

С.С. Масуева, М.В. Замерград, С.П. Грачев

Современные подходы к диагностике и лечению вестибулярной мигрени.61

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Н.А. Ивонина, К.И. Сафонова

Применение нейротропной терапии у пациентов с нарушением слуха при хронической ишемии головного мозга: открытое неконтролируемое исследование68

CONTENTS

REVIEW

- A.N. Payudis, D.V. Bayduk, L.A. Kamyshnikova, O.A. Efremova, Yu.S. Pavlova*
The role of physical exercise in management of patients with chronic heart failure12

ORIGINAL INVESTIGATION

- E.A. Melnik, N.G. Zhukova, A.G. Kalinichev, R.V. Salyukov, A.V. Bershadsky*
Restoration of bladder function after cerebral strokes.24

CASE REPORT

- A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov, N.A. Shostak*
Chronic tophaceous gout: emphasis on lifestyle modification and treatment adherence39

LECTION

- A.A. Klimenko, E.O. Zainutdinova, M.O. Anishchenko, N.A. Demidova,
V. Morits, N.S. Chipigina*
Antibacterial therapy for infective endocarditis: current approaches and prospects.47
S.S. Masueva, M.V. Zamergrad, S.P. Grachev
Modern approaches to diagnosis and treatment of vestibular migraine61

PHARMACOTHERAPY

- N.A. Ivonina, K.I. Safonova*
**Neurotropic therapy in patients with hearing impairment with chronic cerebral ischemia:
an open, uncontrolled study68**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K732>

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н. Паюдис^{1,2}, Д.В. Байдук^{1,2}, Л.А. Камышникова^{1,3}, О.А. Ефремова^{1,4}, Ю.С. Павлова^{1,5}

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

²ООО «МедГород»; Россия, 308009 Белгород, пр-кт Богдана Хмельницкого, 20/22;

³ООО «Медицина»; Россия, 308002 Белгород, пр-кт Богдана Хмельницкого, 133Г;

⁴ООО «Медицинский Центр Альфа»; Россия, 308036 Белгород, ул. Есенина, 12А;

⁵ООО «Эндокринологический Центр — Диаэксперт»; Россия, 308012 Белгород, Харьковский пер., 36А

Контакты: Алексей Николаевич Паюдис alekseipau@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность широко распространена среди населения. Помимо очевидно необходимого медикаментозного лечения этого заболевания, огромную роль играют и немедикаментозные подходы к поддержанию состояния и реабилитации больных. Среди них важное значение имеют физические нагрузки, в ряду которых можно выделить несколько видов тренировок, а именно: интервальные с высокой интенсивностью нагрузки, аэробные с длительной нагрузкой умеренной интенсивности и силовые. Был выполнен поиск обзоров литературы, систематических обзоров и метаанализов за 2023–2024 гг. в базах данных eLibrary, Google Scholar и PubMed по ключевым словам и проведен анализ найденных источников, результаты которого также сравнивались с материалами исследований, публиковавшихся в 2010–2014 гг. Все виды физических тренировок оказывали положительное влияние на здоровье больных. Показано преимущество интервальных тренировок высокой интенсивности и силовых упражнений над аэробными тренировками с умеренной интенсивностью нагрузки на краткой и среднесрочной перспективе, которые позже сглаживались, вероятно, из-за снижения приверженности пациентов нефармакологическому лечению и кинезиофобии. При этом наибольшая эффективность реабилитационного процесса и положительное влияние на здоровье достигались при комбинировании различных типов тренировок с учетом когнитивных, психических и физиологических особенностей пациента, а также его социальных, бытовых и экономических возможностей. Улучшить приверженность помогали телемедицинские технологии и персонализированный подбор тактики лечения с учетом того, на каком этапе лечебно-реабилитационного процесса находился пациент, а также такие меры, как повышение информированности и обучение пациента, улучшение его коммуникации и взаимодействия с медицинским персоналом, психологическая поддержка и лечение тревожных и депрессивных расстройств.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, физическая тренировка, силовое упражнение, аэробное упражнение, интервальная тренировка, реабилитация, персонализированная медицина, приверженность лечению, телемедицина, кинезиофобия

Для цитирования: Паюдис А.Н., Байдук Д.В., Камышникова Л.А. и др. Роль физических упражнений в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Клиницист 2025;19(2):12–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K732>

The role of physical exercise in management of patients with chronic heart failure

A.N. Payudis^{1,2}, D.V. Bayduk^{1,2}, L.A. Kamyshnikova^{1,3}, O.A. Efremova^{1,4}, Yu.S. Pavlova^{1,5}

¹Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

²MedGorod; 20/22 Bogdana Khmel'nitskogo Prospekt, Belgorod 308009, Russia;

³Meditsina; 133G Bogdana Khmel'nitskogo Prospekt, Belgorod 308002, Russia;

⁴Medical Center Alpha; 12A Esenina St., Belgorod 308036, Russia;

⁵Endocrinology Center — Diaexpert; 36A Khar'kovskiy Pereulok, Belgorod 308012, Russia

Contacts: Aleksey Nikolaevich Payudis alekseipau@yandex.ru

Chronic heart failure is common among the population. In addition to the necessary drug treatment of this disease, non-drug approaches to management and rehabilitation of patients are also of great importance. One of the main approaches is physical training which can be divided into several types: high-intensity interval training, moderate-intensity aerobic training, and resistance training. A search for literature reviews, systematic reviews and meta-analyses from 2023–2024 was performed in the eLibrary, Google Scholar and PubMed databases using relevant keywords. An analysis of the identified sources was performed, the results of which were also compared with the studies published in 2010–2014. All types of physical training had positive effect on the health of the patients. The advantage of high-intensity interval training and resistance training over moderate-intensity aerobic training in the short and intermediate term was shown, which was later smoothed out, probably due to a decrease in patient adherence to non-pharmacological treatment and kinesiophobia. At the same time, the greatest efficacy of the rehabilitation process and positive impact were achieved by combining different types of training, taking into account cognitive, mental and physiological characteristics of the patient, as well as their social, household, and economic capabilities. Telemedicine technologies and personalized selection of treatment tactics taking into account the stages of treatment and rehabilitation the patient was at, as well as a number of measures such as raising awareness and training the patient, improving their communication and interactions with medical personnel, psychological support and treatment of anxiety and depressive disorders helped to improve compliance.

Keywords: chronic heart failure, physical training, resistance training, aerobic exercise, interval training, rehabilitation, personalized medicine, treatment compliance, telemedicine, kinesiophobia

For citation: Payudis A.N., Bayduk D.V., Kamyshnikova L.A. et al. The role of physical exercise in management of patients with chronic heart failure. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):12–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K732>

Введение

Согласно актуальным оценкам, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет примерно 7 %. Среднегодовая смертность пациентов с ХСН I–IV функциональных классов составляет 6 %, а среди больных с клинически выраженной ХСН – 12 % [1]. Высокая распространенность ХСН и те ограничения, которые она накладывает на трудовую функцию, социальную и бытовую активность пациентов, ведут не только к значительному снижению качества жизни, но и к существенному экономическому ущербу для государства. Поэтому вопросы своевременного лечения и всесторонней реабилитации таких больных, а также профилактики осложнений заболевания особо значимы для системы здравоохранения.

Организм пациентов с ХСН характеризуется различными изменениями, приводящими к уменьшению толерантности к физическим нагрузкам, снижению социальной активности и качества жизни. В основе таких изменений лежит ряд патологических процессов в миокарде и скелетной мускулатуре. В первую очередь это нарушение доставки и снижение уровня потребления кислорода тканями вследствие ухудшения насосной функции сердца, приводящие к более активному использованию анаэробных путей метаболизма, развитию лактатацидоза, нарушению функцио-

нирования ферментных систем и митохондриальной дисфункции, усилению апоптоза миоцитов, нарушению функции эндотелия, проявляющемуся в недостаточной вазодилатации, дисбалансе симпатической и парасимпатической нервных систем, дальнейшему усилению катаболических процессов и уменьшению массы скелетной мускулатуры [2]. Также необходимо отметить значимость в ухудшении прогноза ХСН развивающейся при ней саркопении, ведущей не только к снижению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни, но и к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем. Саркопенические изменения в дыхательной мускулатуре, в частности диафрагме, приводят к значительному ухудшению прогноза не только из-за нарушения непосредственно дыхательной функции, но и из-за утраты дополнительных ее функций, как, например, участие в кашле, чихании, в результате чего у пациентов с ХСН повышается риск госпитализации, связанной с пневмонией. Однако имеются данные, подтверждающие, что тренировки, направленные на увеличение силы и выносливости дыхательной мускулатуры и замедление дыхания, могут уменьшать активность метаборефлекса вдоха и снижать повышенную чувствительность хеморецепторов каротидной зоны, тем самым влияя на важные звенья патогенеза ХСН [3].

Индивидуально подобранные с учетом противопоказаний и факторов риска развития осложнений физические упражнения оказывают положительное влияние на функциональные способности митохондрий и активность окислительных ферментов, тем самым улучшая степень использования кислорода в тканях и снижая уровень окислительного стресса [4]. Помимо этого предполагается, что регулярная физическая активность имеет нейроэндокринное влияние, которое состоит в уменьшении выраженности нарушений автономной нервной системы, смещая доминирование с симпатической нервной системы в сторону парасимпатической, а также уменьшая уровни циркулирующих ангиотензина 2, альдостерона, вазопрессина и натрий-уретических пептидов. Противовоспалительное влияние физических тренировок заключается в увеличении выработки противовоспалительных и уменьшении образования провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухолей и интерлейкина 6 [5, 6]. У пациентов, занимавшихся аэробными тренировками (АТ), наблюдалось обратное развитие ремоделирования миокарда левого желудочка, увеличивались пиковое потребление кислорода и кардиореспираторная выносливость. Силовые упражнения увеличивали мышечную силу и улучшали качество жизни. Появляется все больше исследований, свидетельствующих о превосходстве интервальных тренировок над продолжительными АТ в увеличении пикового потребления кислорода и кардиореспираторной выносливости [7].

Хотя ранее терминальная ХСН считалась противопоказанием для физической реабилитации, на сегодняшний день допустимые границы проведения тренировок расширились, в том числе стали включать III–IV функциональные классы ХСН, появилось больше методик индивидуализированного подбора режима занятий с пациентом [8].

На текущий момент наибольший интерес представляют следующие виды тренировок:

- 1) АТ, или тренировки на выносливость, среди которых выделяют:
 - высокоинтенсивные интервальные тренировки (ВИИТ), которые имеют циклическую структуру. На протяжении нескольких минут выполняются упражнения с высокой нагрузкой, сменяющиеся короткими интервалами отдыха с низким уровнем нагрузки. Высокая нагрузка выходит за пределы 2-го вентиляционного порога с достижением частоты сердечных сокращений, близкой к максимально допустимой (около 80–85 %), и превышением 85 % пикового потребления кислорода. Низкая – находится ниже 1-го вентиляционного порога [2];
 - низкоинтенсивные интервальные тренировки предполагают чередование пауз для отдыха и физических нагрузок низкой интенсивности. Здесь нагрузка в нижнем интервале начинается с уров-

ня 20 Ватт, а верхний интервал нагрузки предполагает выход за пределы 1-го вентиляционного порога. В современных обзорах практически не встречаются.

- АТ с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности – обычно длительные (30–60 мин) тренировки на меньших уровнях частоты сердечных сокращений, чем при интервальных – 64–85 % от максимальной, 50–75 % от пикового потребления кислорода, с нагрузками, находящимися в пределах между 1-м и 2-м аэробными порогами [2].
- 2) Силовые упражнения, или упражнения с сопротивлением, предполагают выполнение сокращений тренируемой группы мышц против внешнего сопротивления.

Тренировки дыхательной (инспираторной) мускулатуры могут включать тренировки силы и выносливости, выполняемые как самостоятельно, так и с использованием специальных устройств.

По мере увеличения разнообразия подходов к организации физической активности группы больных ХСН и накопления большего количества данных, описывающих результативность тех или иных из них к формированию процесса тренировок пациентов, встает вопрос о том, какой из форматов тренировок является оптимальным.

Цель работы – рассмотреть современные позиции научного сообщества и результаты исследований наиболее результативных подходов к организации физических тренировок среди пациентов с ХСН.

Методология

В базах данных eLibrary, Google Scholar и PubMed для русскоязычных и англоязычных источников выполнялся поиск обзоров литературы, систематических обзоров и метаанализов, опубликованных в 2023–2024 гг. (более ранние обзоры литературы не включались, так как материал, содержащийся в них, попадал в обзоры, вышедшие позднее) по следующим запросам: хроническая сердечная недостаточность, физические тренировки, силовые упражнения, аэробные упражнения, интервальные тренировки, реабилитация, персонализированная медицина, chronic heart failure, physical training, resistance training, aerobic exercise, interval training, rehabilitation, personalized medicine.

Указанные обзоры должны были находиться в бесплатном доступе и описывать влияние различных подходов к тренировкам пациентов с ХСН на динамику их заболевания.

Последовательность поиска и отбора источников из различных баз данных представлена на рис. 1.

Результаты

Всего под описанные критерии подошли 13 исследований, названия и результаты которых приведены в табл. 1.

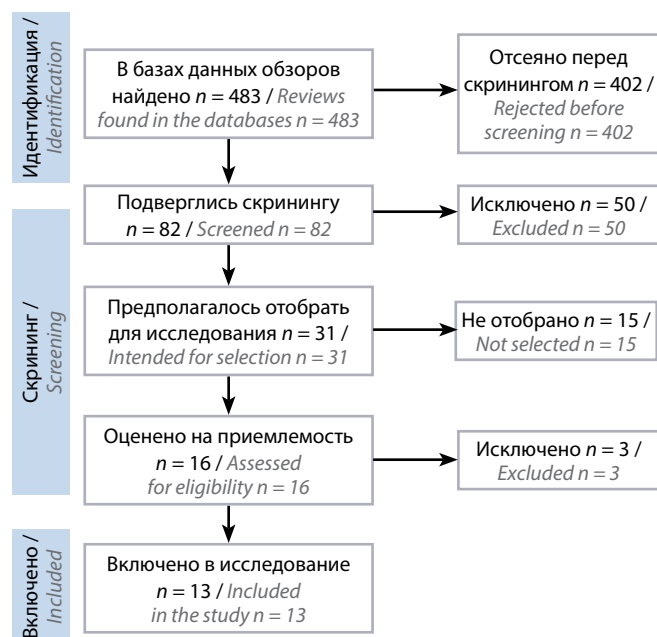


Рис. 1. Отбор исследований из баз данных
Fig. 1. Selection of studies from the databases

Оценка результатов современных исследований

При анализе проведенных исследований становится ясно, что у пациентов с ХСН все варианты физических тренировок оказывают положительное влияние на качество жизни и патогенез заболевания, особенно у тех, кто занимался дольше [9–13]. Судя по результатам поисковых запросов, больший интерес у исследователей до сих пор вызывает влияние на течение ХСН аэробных, а не силовых тренировок. При этом при сравнении силовых тренировок и АТ было установлено, что первые улучшают качество жизни, уровень ежедневной активности, оказывают благоприятное влияние на состояние скелетной мускулатуры и утилизацию кислорода тканями. Наиболее благоприятного эффекта для пациентов удалось достичь путем сочетания силовых тренировок и АТ [6, 13, 14].

При сравнении эффективности различных вариантов АТ можно сделать вывод, что в течение кратко- и среднесрочных периодов ВИИТ эффективнее, чем АТ с постоянной нагрузкой умеренного уровня, влияют на фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), пиковое потребление кислорода, толерантность к физическим нагрузкам, результаты теста 6-минутной ходьбы и опросников, описывающих качество жизни у пациентов с сохранной ФВ [12, 15–18]. В исследовании С. Yang и соавт. было показано положительное воздействие ВИИТ на диастолическую функцию миокарда по критерию E/A (early/atrial) – отношению пиковой скорости кровотока при расслаблении ЛЖ в раннюю диастолу к пиковой скорости кровотока в поздней фазе диастолы при сокращении левого предсердия [19]. Ни одно из изученных исследований не выявило зна-

чимых рисков нежелательных явлений для пациентов, занимавшихся физическими тренировками. Результаты исследования В.А. Morris и соавт. 2024 г., где сравнивали безопасность силовых упражнений и АТ, показали, что уровень стресса, оценивавшийся по величине произведения частоты сердечных сокращений на артериальное давление (rate pressure product, RPP), которому подвергался миокард, был выше при АТ [14]. Что касается пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (50 % и более), было установлено, что в этой группе тренировки повышали пиковое потребление кислорода, переносимость физических нагрузок и качество жизни по результатам опросников, при этом более выраженный положительный эффект достигался не сменой режима тренировки с АТ с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности на ВИИТ или наоборот, а благодаря повышению частоты занятий или продолжительности (в неделях) тренировочного процесса [20, 21].

Тренировки дыхательной мускулатуры

Несмотря на то что тренировки дыхательной мускулатуры несколько менее популярны у исследователей, они также эффективны в реабилитации больных ХСН. Согласно современным обзорам, дыхательные тренировки приводят к укреплению дыхательной мускулатуры, усилению функциональных возможностей, улучшению эффективности вентиляции по данным кардиореспираторного нагрузочного теста, результатам теста 6-минутной ходьбы и опросника качества жизни пациента, снижению уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, росту показателя максимального инспираторного давления. Применение дыхательных упражнений приводит к улучшению метаболических процессов в дыхательной мускулатуре, улучшению кровоснабжения конечностей и снижению избыточной симпатической активности [22, 23].

Сравнение современных данных с информацией из исследований предыдущих лет

Полученные данные сходны с результатами исследований, проведенных ранее. Так, авторы исследования HF-ACTION изначально не выявили статистически значимой разницы в количестве госпитализаций и смертности от всех причин в группах пациентов с физическими тренировками и без них. Однако после корректировки по толерантности к физической нагрузке, ФВ ЛЖ, индексу депрессии Бека и наличию в анамнезе эпизодов фибрилляции или трепетания предсердий в группе с наличием упражнений было выявлено значимое снижение смертности от всех причин и числа госпитализаций. По таким вторичным критериям, как сердечно-сосудистая смертность и госпитализация из-за ХСН, смертность, безопасность пациентов, качество жизни, стоимость лечения,

Таблица 1. Влияние физических тренировок на пациентов с хронической сердечной недостаточностью согласно исследованиям

Table 1. Effect of physical training in patients with chronic heart failure according to the studies

№ No.	Данные исследования Study data	Тип статьи Article type	Источник Source
1	Силовые упражнения полезны для пациентов с ХСНнФВ. Сочетание силовых и аэробных тренировок ведет к уменьшению сосудистого сопротивления и скелетной миопатии. Клинические результаты сочетания силовых и аэробных тренировок превосходят традиционные тренировки. Низкий комплаенс пациентов к долгосрочным тренировкам требует индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом индивидуальных предпочтений Strength training is beneficial for patients with HFrEF. Combination of strength and aerobic training leads to reduced vascular resistance and skeletal myopathy. Clinical results for combination strength and aerobic treatment are better than for traditional training. Low patient compliance for long-term training requires personalized approach to each patient taking into account their individual preferences	Систематический обзор Systematic review	[6]*
2	ВИИТ превосходят аэробные тренировки с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности в улучшении пик VO_2 на коротком и среднесрочном периодах реабилитации. По мере продолжения тренировок различия сглаживаются, что может быть обусловлено снижением приверженности упражнениям со стороны пациента. Не найдено значительных различий в выработке углекислого газа за минуту дыхания и качестве жизни HIIT is more beneficial than moderate-intensity aerobic training for increasing peak VO_2 in the short- and intermediate-term rehabilitation periods. With time, the differences smoothed out which can be caused by decreased compliance. No significant differences in the minute ventilation/carbon dioxide production and quality of life were found	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[15]*
3	Не выявлено значимых побочных эффектов, вызываемых физическими тренировками. ВИИТ оказались значительно эффективнее для улучшения диастолической функции миокарда в сравнении с аэробными тренировками с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности при оценке с использованием соотношения Е/А. Не выявлено значимых различий диастолической функции по критерию Е/е' – соотношения, пик VO_2 , кривой, отражающей эффективность вентиляции по данным кардиореспираторного нагрузочного теста, и систолической функции среди пациентов с ХСНсФВ No significant side effects of physical training were found. Analysis of E/A ratio showed that HIIT was significantly more effective for improving diastolic function of the myocardium compared to moderate-intensity aerobic training. No significant differences in diastolic function per the E/e' ratio, peak VO_2 , cardiorespiratory stress test curve and systolic function among patients with HFrEF were found	Метаанализ Metanalysis	[19]*
4	ВИИТ превосходят аэробные тренировки с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности по значениям фракции выброса левого желудочка, пик VO_2 , теста 6-минутной ходьбы, Миннесотского опросника среди пациентов с ХСНнФВ. Возможно, ВИИТ повышают способность пациентов с низким индексом массы тела к выполнению упражнений HIIT shows better results than moderate-intensity aerobic training among patients with HFrEF per left ventricular ejection fraction, peak VO_2 , 6-minute walk test, Minnesota questionnaire. Possibly, HIIT increases the capability of patients with low body mass index to perform exercises	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[16]*
5	Силовые упражнения улучшают пик VO_2 , частично восстанавливают нормальную структуру мышечных волокон и уменьшают воспаление. Они же с более высокими разовыми нагрузками оптимально увеличивают силу и функцию мышц, что ведет к снижению рисков кахексии/саркопении из-за снижения аппетита. Повышение пик VO_2 ведет к увеличению ежедневной активности и улучшению прогноза заболевания. Силовые упражнения достаточно безопасны, RPP при них ниже, чем при аэробных упражнениях. На более 8000 пациенто-часов пришлось только 1 нежелательное событие Strength training improves peak VO_2 , partially restores normal structure of the muscle fibers, and decreases inflammation. Strength training with higher singular loads optimally increase muscle strength and function decreasing the risk of cachexia/sarcopenia caused by decreased appetite. Increased peak VO_2 causes increased everyday activity and improved disease prognosis. Strength training is relatively safe, with lower RPP compared to aerobic training. For more than 8000 patient-hours, only 1 adverse event was reported	Систематический обзор Systematic review	[14]*
6	Кардиологическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью на основе физических упражнений снижает частоту повторных госпитализаций, улучшает толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни независимо от продолжительности реабилитационного процесса, но не приводит к значительному снижению смертности Cardiological rehabilitation of patients with chronic heart failure based on physical exercise decreases frequency of repeat hospitalizations, improves tolerance for physical activity and quality of life irrespective of the length of rehabilitation process but does not significantly reduce mortality	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[9]*

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

№ No.	Данные исследования Study data	Тип статьи Article type	Источник Source
7	Тренировки повышают переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов с ХСНсФВ. ВИИТ приводят к невыраженному, но статистически значимому улучшению переносимости физических нагрузок. Увеличение продолжительности или количества тренировок не приводит к значительному улучшению результатов Training increases tolerance to physical activity and quality of life in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. HIIT causes weak but significant improvement in tolerance for physical activity. Increased duration and number of training sessions do not significantly improve outcomes	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[17]*
8	ВИИТ повышают значения пикVO ₂ , фракции выброса левого желудочка и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с аэробными тренировками с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности и обычным ведением пациентов HIIT increases peakVO ₂ , left ventricular ejection fraction, and quality of life in patients with chronic heart failure compared to moderate-intensity aerobic training and standard patient management	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[18]*
9	Физические тренировки оказывают положительное влияние на вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью Physical training positively affects heart rate variability in patients with chronic heart failure	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[10]*
10	Прибавление к результатам обычного лечения эффектов физической реабилитации значительно и статистически значимо повышает общую конечную эффективность лечения. Применение аэробных тренировок после перенесенного острого коронарного синдрома приводит к стабильному течению болезни, уменьшению числа дней нетрудоспособности, при этом улучшаются показатели качества жизни, психологический статус, быстрее достигаются целевые уровни по факторам риска Addition of physical rehabilitation to standard treatment significantly improves overall treatment efficacy. Aerobic training after acute coronary syndrome leads to stable disease course, decreased number of disability days, improved quality of life metrics and psychological status, faster achievement of target levels for risk factors	Обзор литературы Literature review	[11]**
11	Аэробные тренировки остаются наиболее популярными при хронической сердечной недостаточности, улучшают физические параметры и качество жизни пациентов. Повышенная масса тела и симптомы болезни, такие как одышка или тяжесть в ногах, могут затруднять аэробные тренировки с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности для пациентов, в таком случае более эффективными могут оказаться ВИИТ. В ряде исследований отмечена большая эффективность ВИИТ в сравнении с аэробными тренировками с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности как минимум в краткосрочной перспективе, при этом существуют и исследования, в которых не выявлено значительной разницы. Силовые упражнения положительно влияют на мышечную массу и физическую силу, пикVO ₂ и результаты теста 6-минутной ходьбы Aerobic training remains the most popular form of exercise in chronic heart failure improving physical parameters and quality of life of the patients. Overweight and such disease symptoms as dyspnea and heavy legs can make moderate-intensity aerobic training difficult for the patients, and in these cases HIIT might be more effective. Some studies show higher efficacy of HIIT compared to moderate-intensity aerobic exercise at least in the short-term, while some studies state no significant differences between the approaches. Strength training positively affects muscle mass and physical strength, peakVO ₂ and 6-minute walk test results	Обзор литературы Literature review	[12]*
12	Как аэробные тренировки с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности, так и ВИИТ несут пользу для пациента; остается неясным, какой вариант является предпочтительным, хотя появляется все больше данных о превосходстве ВИИТ. По-видимому, силовые упражнения не представляют опасности для здоровья пациентов с хронической сердечной недостаточностью и несут наибольшую пользу, если используются как дополнение в комбинации с аэробными. Они оказывают положительное влияние на мышечную силу и выносливость, пикVO ₂ , снижают частоту сердечных сокращений, улучшают качество жизни пациента	Обзор литературы Literature review	[13]*

Окончание табл. 1

End of table 1

№ No.	Данные исследования Study data	Тип статьи Article type	Источник Source
12	Both moderate-intensity aerobic training and HIIT are beneficial for the patients; it is still unclear which type of training is preferable but data on HIIT being more advantageous has been accumulating. Seemingly, strength training is not dangerous for the health of patients with chronic heart failure and has the most benefit as an addition to aerobic training. It positively affects muscle strength and endurance and peakVO ₂ , decreases heart rate, improves quality of life	Обзор литературы Literature review	[13]*
13	Физические упражнения безопасны и значительно повышают переносимость физических нагрузок и качество жизни при ХСНсФВ, не оказывая существенного влияния на диастолическую функцию, артериальную жесткость или общее функционирование кровеносных сосудов Physical exercises are safe and significantly increase tolerance to physical activity and quality of life in HFrEF without significant effect on diastolic function, arterial stiffness, and overall functioning of the vasculature	Систематический обзор с метаанализом Systematic review with meta-analysis	[20]*

*Исследование из базы данных PubMed.

**Исследование из базы данных Google Scholar.

Примечание. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<40 %); ВИИТ – высокоинтенсивные интервальные тренировки; пикVO₂ – пиковое поглощение кислорода; E/A – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (≥50 %); RPP (rate pressure product) – произведение частоты сердечных сокращений и артериального давления.

*Study from the PubMed database.

**Study from the Google Scholar database.

Note. HFrEF – chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (<40 %); HIIT – high-intensity interval training; peakVO₂ – peak oxygen consumption; E/A – ratio between the maximal early diastolic filling velocity and maximal flow velocity during atrial systole; E/e' – ratio between maximal velocity of early diastolic filling of the mitral flow and early diastolic velocity of mitral valve fibrous ring movement; HFrEF – chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (≥50 %); RPP (rate pressure product) – product of resting heart rate and systolic blood pressure.

результаты кардиопульмональных нагрузочных тестов, были получены сходные результаты. При оценке данных пациентов, подходящих под критерии хрупкости, было установлено, что у них упражнения привели к снижению числа госпитализаций по всем причинам [24]. Схожие результаты для пациентов, страдающих старческой астенией, дало исследование РЕНАВ-НФ, показавшее, что 3 мес физических тренировок привели к улучшению результатов выполнения краткой батареи тестов физического функционирования, но не привели к улучшению результатов по смертности и повторным госпитализациям [25]. В исследовании ExtraMatch II не выявлено статистически значимых изменений в показателях смертности и частоте госпитализаций при добавлении физических тренировок, однако отмечено их влияние на успешность выполнения физических упражнений и улучшение качества жизни [26]. Более обнадеживающие результаты имел обзор 2019 г., включивший 44 исследования с 5783 пациентами и показавший снижение числа госпитализаций в связи со всеми причинами и госпитализаций в связи с ХСН, а также улучшение результатов оценки по Миннесотскому опроснику для пациентов с сердечной недостаточностью [27]. В обзоре С.Д. Molloy и соавт. у больных, выполнявших физические упражнения,

показаны снижение числа госпитализаций и клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем [28].

В обзорах, выполненных с 2010 по 2014 г., авторы говорят об уменьшении благодаря физическим тренировкам выраженности одышки и слабости, повышении качества жизни пациентов, положительном (в меньшей степени, что могло быть следствием снижения приверженности занятиям в долгосрочной перспективе) влиянии тренировок на число повторных госпитализаций и снижение смертности и на вариабельность сердечного ритма [29, 30]. Высокий уровень мышечной силы, который является одним из результатов тренировок, был ассоциирован со снижением смертности от всех причин и онкопатологии как среди здоровых обследуемых, так и среди больных гипертонической болезнью или ХСН. При этом интересной особенностью силовых упражнений выступает не только их непосредственный положительный эффект на здоровье пациента, но и возможное влияние на уровень его приверженности к занятиям, так как для ряда пациентов, например, страдающих ожирением или имеющих выраженные проявления ХСН, такие как одышка, они выглядели более привлекательными и комфортными [31]. Однако не все исследования единогласно

говорили о значительной пользе силовых тренировок. Так, С. L. Hwang и соавт. не смогли подтвердить положительное влияние силовых упражнений на сердечную функцию и качество жизни, за исключением улучшения результатов теста 6-минутной ходьбы среди пациентов со стабильной ХСН. Стоит отметить, что этот обзор имел довольно большие ограничения, не в последнюю очередь связанные с числом участников: всего было включено 8 исследований с 241 пациентом и различными результатами [32]. Напротив, результаты других исследований показали, что физические тренировки, в том числе силовые упражнения, вели не только к вышеперечисленным положительным эффектам, но и к улучшению функционального класса ХСН по NYHA (New York Heart Association) [33].

Результаты исследований эффектов физических тренировок при ХСН нашли свое отражение и в клинических рекомендациях крупнейших кардиологических сообществ. Согласно позиции Европейского общества кардиологов, опубликованной в 2014 г., было рекомендовано включить физические тренировки в процесс реабилитации больных ХСН в связи с их влиянием на качество жизни и физические возможности пациента и возможным положительным влиянием на снижение смертности и частоту госпитализаций среди пациентов с легкой или умеренной (I–II функциональные классы) ХСН [34]. Более поздние рекомендации отмечают положительное влияние физических тренировок вкупе с другими компонентами реабилитации на качество жизни, функциональные возможности пациента, его возможности при физической активности и на госпитализации в связи с ХСН [7]. Кроме того, имеются данные о более сильном влиянии физических тренировок на улучшение качества жизни, возможности по выполнению физических упражнений и уменьшение выраженности симптомов заболевания у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в сравнении с больными ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40 %) [35].

Можно увидеть, что результаты более ранних исследований имеют как сходства, так и различия с современными. Сходства выражаются в том, что физические тренировки оказывают положительное влияние на качество жизни пациентов, их функциональные возможности, могут вести к уменьшению выраженности симптомов заболевания. Различия же в первую очередь заключаются в оценке влияния тренировок на смертность пациентов: его отмечают в более ранних исследованиях, поздние же этого влияния не обнаруживают, что следует связать с улучшением фармакотерапевтических подходов к лечению ХСН.

Ограничения, влияющие на успешность физических тренировок в кардиореабилитации

Как и весь процесс кардиореабилитации, применение физических тренировок, несмотря на их поло-

жительный эффект для здоровья пациента, имеет ряд ограничений, которые зависят от системы организации здравоохранения, лиц и организаций, оказывающих медицинскую помощь, и непосредственно самих пациентов. Среди них можно выделить:

- нехватку квалифицированного персонала;
- недостаточную информированность медицинских работников и, как следствие, невозможность донесения до пациентов сведений о пользе тренировок, недостаточно эффективное убеждение пациентов в их необходимости;
- отсутствие достаточного финансирования и страхового покрытия;
- большие расстояния, которые пациенту необходимо преодолеть по пути к месту проведения тренировок, что особенно актуально для жителей сельской местности;
- нехватку времени, которое требуется уделить контактам с близкими или работе;
- недостаточную социальную поддержку;
- возраст больных — в частности, пожилые пациенты, помимо перечисленного, подвержены низким функциональным возможностям организма, саркопении и потере костной ткани [7, 36].

Не менее важную роль для эффективности реабилитационного процесса играет степень приверженности пациента, которой исследователи пытаются объяснить сглаживание выраженности положительных эффектов разных форматов тренировок в долгосрочном периоде [6, 9]. Существенным препятствием для реабилитации пациентов с ХСН выступает часто встречающаяся у них кинезиофобия. Она не только заставляет пациента сильнее ощущать такие негативные симптомы, как одышка, сдавление в груди и учащенное сердцебиение, повышает уровень физиологического стресса и негативных эмоций в жизни пациента, но и отвращает его от приверженности реабилитационным протоколам, предполагающим наличие физической активности, которые могли бы уменьшить выраженность вышеперечисленных проявлений. К самым значимым факторам, провоцирующим развитие кинезиофобии, помимо собственно заболевания, следует отнести уровень образования, дохода, тревожности и веры в собственные успехи при выполнении физических упражнений [37, 38].

По нашему мнению, среди ключевых мер по преодолению барьеров кардиореабилитации следует выделить обучение специалистов и пациентов, психологическое консультирование, раннее выявление и лечение расстройств тревожного и депрессивного спектра, поддержание доступных для пациента каналов связи с медицинским работником, ответственным за организацию его реабилитационного процесса, а также персонализированный подбор реабилитационных стратегий с учетом личностных, когнитивных и физических особенностей больного. При этом следует учитывать еще и сам

этап лечебно-диагностического процесса, на котором в текущий момент находится пациент. Так, было установлено, что пациенты с ХСН, находящиеся под наблюдением врача на поликлиническом этапе, нуждались в общей информации о ХСН, ее симптомах, признаках и подходах к лечению, тогда как госпитализированные были заинтересованы в общей информации о ХСН, факторах риска и фармацевтических препаратах [39]. Важную роль в преодолении барьеров кардиореабилитации и повышении эффективности реабилитационного процесса играет и внедрение новых технологий. Так, телемедицина, получившая широкое распространение в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, снизила частоту регоспитализаций и смертности среди пациентов с ХСН [40]. Более того, телемедицинские технологии не только позволяют преодолеть риск заражения инфекционными заболеваниями, но и несут большую пользу для маломобильных групп населения, а также пациентов, имеющих проблемы с логистикой или транспортной доступностью мест проведения занятий, что особенно актуально для жителей села и населенных пунктов, отличающихся неблагоприятными погодными условиями [41]. Однако необходимо отметить, что внедрение новых технологий имеет и свои ограничения, например высокую распространенность когнитивных нарушений среди больных ХСН, затрудняющих их способность к применению сложных устройств, принятию самостоятельных решений и уходу за собой без помощи посторонних [42].

Таким образом, лечение ХСН представляет собой комплексную задачу для медицинских работников, где значительную роль играют не только изолированный подбор корректной терапии или однокомпонентной программы физических тренировок, но и правильная коммуникация с пациентом, его обучение и социальная поддержка. Необходимо брать во внимание фенотип заболевания, особенности течения ХСН, назначенного лечения и выявленных индивидуальных факторов риска низкой приверженности, что в конечном итоге приведет к повышению приверженности больного к уходу за собой, снижению частоты повторных госпитализаций и других нежелательных клинических исходов в данной группе больных [43–46].

Ограничения обзора

У всех взятых для исследования статей имели место схожие ограничения и недостатки, в первую очередь — малый объем многоцентровых исследований, выполненных на больших выборках пациентов. Так, подавляющее большинство источников составляли одноцентровые исследования и/или исследования с малым

числом участников. Затруднения для оценки представляла разнородность по полу, возрасту, ФВ ЛЖ и пиковому потреблению кислорода среди обследованных пациентов на старте исследования. В работе С. Yang и соавт. обращает на себя внимание возможное влияние этнической и социокультурной принадлежности пациентов: в группах с более низким индексом массы тела отмечался более выраженный эффект прироста переносимости физических нагрузок, что может привести к различиям в результатах исследований, проводившихся в азиатских странах и США или Европе, где индекс массы тела в среднем выше [10].

Заключение

Физические тренировки оказывают полезное влияние на патогенетические звенья ХСН и качество жизни пациентов. ВИИТ оказались эффективнее, чем АТ с постоянной нагрузкой умеренной интенсивности, по влиянию на ФВ ЛЖ, пиковое потребление кислорода, толерантность к физическим нагрузкам, результаты теста 6-минутной ходьбы и результаты опросников, описывающих качество жизни у пациентов с сохранной ФВ. Силовые упражнения улучшают качество жизни, уровень ежедневной активности, оказывают благоприятное влияние на состояние скелетной мускулатуры и утилизацию кислорода тканями. Применение тренировок дыхательной мускулатуры приводит к ее укреплению, усилению функциональных возможностей, улучшению эффективности вентилиции по данным кардиореспираторного нагрузочного теста, снижению уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, росту показателя максимального инспираторного давления, улучшению кровоснабжения конечностей и снижению избыточной симпатической активности. Наибольшей эффективности удастся достичь путем комбинирования различных типов тренировок у одного пациента, при этом в долгосрочном периоде эта разница в положительных эффектах стирается. Существенной проблемой остаются кинезиофобия, низкая приверженность пациентов нефармакологическому лечению и прочие системные и личностные барьеры к кардиореабилитации у пациентов. Необходимо видеть включение информации по физическим нагрузкам в клинические рекомендации для медицинских работников и их информирование и обучение подбору оптимальных реабилитационных методик. Улучшить приверженность помогают телемедицинские технологии, персонализированный подбор тактики лечения с учетом, в том числе, социоэкономических и когнитивных особенностей и образование пациентов, раннее выявление и лечение расстройств тревожно-депрессивного спектра.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Lv J., Li Y., Shi S. et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: an update on mechanisms and therapeutic opportunities. Biomed Pharmacother 2022;155:113833. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113833
3. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(2S):15–24. DOI: 10.18087/cardio.2626
Begrambekova Yu.L., Karanadze N.A., Orlova Ya.A. Alterations of the respiratory system in heart failure. Kardiologiya = Cardiology 2019;59(2S):15–24. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2626
4. Ismail H., McFarlane J.R., Nojournian A.H. et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail 2013;1(6):514–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.08.006
5. Gallagher H., Hendrickse P.W., Pereira M.G., Bowen T.S. Skeletal muscle atrophy, regeneration, and dysfunction in heart failure: impact of exercise training. J Sport Health Sci 2023;12(5):557–67. DOI: 10.1016/j.jshs.2023.04.001
6. Danduboyina A., Panjiyar B.K., Borra S.R., Panicker S.S. Cardiovascular benefits of resistance training in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. Cureus 2023;15(10):e47813. DOI: 10.7759/cureus.47813
7. Bozkurt B., Fonarow G.C., Goldberg L.R. et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC expert panel. J Am Coll Cardiol 2021;77(11):1454–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.030
8. Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е. и др. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке. Артериальная гипертензия 2020;26(5):526–42. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542
Bortsova M.A., Demchenko E.A., Bautin A.E. et al. Impact of physical training on functional and haemodynamic characteristics of “inotrope-dependent” patients with chronic heart failure at class III–IV. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2020;26(5):526–42. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542
9. Yamamoto S., Okamura M., Akashi Y.J. et al. Impact of long-term exercise-based cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure – a systematic review and meta-analysis. Circ J 2024;88(9):1360–71. DOI: 10.1253/circj.CJ-23-0820
10. El-Malahi O., Mohajeri D., Mincu R. et al. Beneficial impacts of physical activity on heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2024;19(4):e0299793. DOI: 10.1371/journal.pone.0299793
11. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации. Опыт разных стран. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(2):3936. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3936
Aronov D.M., Bubnova M.G. Clinical effects of training programs in cardiac rehabilitation. Experience from different countries. Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2024;23(2):3936. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3936
12. Li J., Chen L., Wang L. Impact of different exercise modalities on physical function and quality of life in patients with heart failure. J Multidiscip Healthc 2024;17:2551–9. DOI: 10.2147/JMDH.S465578
13. Barriault A., Iftikhar U., Stone J.A. Cardiac rehabilitation in heart failure with reduced ejection fraction: pathophysiology, benefits and precautions. Can J Cardiol 2025;41(3):443–55. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.10.014
14. Morris B.A., Sinaei R., Smart N.A. Resistance is not futile: a systematic review of the benefits, mechanisms and safety of resistance training in people with heart failure. Heart Fail Rev 2024;29(4):827–39. DOI: 10.1007/s10741-024-10402-0
15. Gu S., Du X., Wang D. et al. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023;18(8):e0290362. DOI: 10.1371/journal.pone.0290362
16. Yang C., Zhang L., Cheng Y. et al. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on aerobic capacity and functional capacity in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2024;11:1302109. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1302109
17. Baral R., Ho J.S.Y., Soroya A.N. et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J Open 2024;4(4):oeae033. DOI: 10.1093/ehjopen/oeae033
18. Callum K., Swinton P., Gorely T. et al. Physiological and psychological outcomes of high intensity interval training in patients with heart failure compared to moderate continuous training and usual care: a systematic review with meta-analysis. Heart Lung 2024;64:117–27. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.12.002
19. Lai P., Xue J.H., Xie M.J. et al. High-intensity and moderate-intensity interval training in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2023;102(8):e33010. DOI: 10.1097/MD.00000000000033010
20. Sebastian S.A., Padda I., Johal G. Supervised exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Probl Cardiol 2024;49(4):102426. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102426
21. Mueller S., Kabelac M., Fegers-Wustrow I. et al. Comparison of exercise training modalities and change in peak oxygen consumption in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of the OptimEx-Clin trial. Eur J Prev Cardiol 2024;zwae332. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae332
22. Azambuja A.C.M., de Oliveira L.Z., Sbruzzi G. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: what is new? Systematic review and meta-analysis. Phys Ther 2020;100(12):2099–109. DOI: 10.1093/ptj/pzaa171
23. Siddiqi A.K., Shahzad M., Kumar A. et al. The efficacy of inspiratory muscle training in improving clinical outcomes in heart failure patients: an updated systematic review and meta-analysis. J Cardiol 2025;85(5):374–85. DOI: 10.1016/j.jicc.2025.01.016
24. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301(14):1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454
25. Kitzman D.W., Whellan D.J., Duncan P. et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. N Engl J Med 2021;385(3):203–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2026141
26. Taylor R.S., Walker S., Ciani O. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess 2019;23(25):1–98. DOI: 10.3310/hta23250

27. Taylor R.S., Long L., Mordi I.R. et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: cochrane systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7(8):691–705. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.023
28. Molloy C.D., Long L., Mordi I.R. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure – 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023;25(12):2263–73. DOI: 10.1002/ehf.3046
29. Downing J., Balady G.J. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(6):561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.020
30. Hsu C.Y., Hsieh P.L., Hsiao S.F., Chien M.Y. Effects of exercise training on autonomic function in chronic heart failure: systematic review. *Biomed Res Int* 2015;2015:591708. DOI: 10.1155/2015/591708
31. Artero E.G., Lee D.C., Lavie C.J. et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32(6):351–8. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3182642688
32. Hwang C.L., Chien C.L., Wu Y.T. Resistance training increases 6-minute walk distance in people with chronic heart failure: a systematic review. *J Physiother* 2010;56(2):87–96. DOI: 10.1016/S1836-9553(10)70038-2
33. Gąsiorowski A., Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med* 2013;20(3): 606–12. PMID: 24069873
34. Piepoli M.F., Conraads V., Corrà U. et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13(4):347–57. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr017
35. Sachdev V., Sharma K., Keteyian S.J. et al American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and American College of Cardiology. Supervised exercise training for chronic heart failure with preserved ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2023;147(16):e699–715. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001122
36. Taylor R.S., Dalal H.M., Zwisler A.D. Cardiac rehabilitation for heart failure: “Cinderella” or evidence-based pillar of care? *Eur Heart J* 2023;44(17):1511–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad118
37. Xiang Q., Xiong X.Y., Zhang M.J. et al. Incidence and influencing factors of kinesiophobia in patients with chronic heart failure: a scoping review. *Front Psychol* 2024;15:1395199. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1395199
38. Liu L., Yang Q., Li T. et al. Prevalence and influencing factors of kinesiophobia in patients with heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2024;14(1):18956. DOI: 10.1038/s41598-024-69929-9
39. Cotie L.M., Pakosh M., Ghisi G.L.M. Inpatient *versus* outpatient: a systematic review of information needs throughout the heart failure patient journey. *J Clin Med* 2024;13(4):1085. DOI: 10.3390/jcm13041085
40. Masotta V., Dante A., Caponnetto V. et al. Telehealth care and remote monitoring strategies in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2024;64:149–67. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2024.01.003
41. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование. *Российский кардиологический журнал* 2022;27(2):4814. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4814
42. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022;27(2):4814. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4814
43. Ефремова О.А., Дудченко О.В., Камышникова Л.А. и др. Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование. *Альманах клинической медицины* 2024;52(1):35–44. DOI: 10.18786/2072-0505-2024-52-003
44. Ефремова О.А., Дудченко О.В., Камышникова Л.А. et al. Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic genesis undergoing outpatient observation: a cross-sectional study. *Al'manah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2024;52(1):35–44. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2024-52-003
45. Babygeetha A., Devineni D. Social support and adherence to self-care behavior among patients with coronary heart disease and heart failure: a systematic review. *Eur J Psychol* 2024;20(1): 63–77. DOI: 10.5964/ejop.12131
46. Gore S., Khanna H., Kumar A. Effects of comprehensive outpatient cardiac rehabilitation on exercise capacity, functional status, and quality of life in people with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther* 2023;103(11):pzad119. DOI: 10.1093/ptj/pzad119
47. Alnomasy N., Still C.H. Nonpharmacological interventions for preventing rehospitalization among patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Nurs* 2023;9:23779608231209220. DOI: 10.1177/23779608231209220
48. Ларина В.Н., Замятин К.А., Шерегова Е.Н., Кудинова М.А. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал* 2024;29(1):5690. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5690
49. Ларина В.Н., Замятин К.А., Шерегова Е.Н., Кудинова М.А. Adherence to treatment as an integral component of the management of patients with heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2024;29(1):5690. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5690

Вклад авторов

А.Н. Паюдис: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение рукописи;

Д.В. Байдук: сбор и анализ данных, окончательное утверждение рукописи;

Л.А. Камышникова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи;

О.А. Ефремова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи;

Ю.С. Павлова: написание текста статьи, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

A.N. Payudis: study design and concept, data selection and analysis, final article editing, final manuscript approval;

D.V. Bayduk: data selection and analysis, final manuscript approval;

L.A. Kamyshnikova: data analysis and interpretation, article writing, final manuscript approval;

O.A. Efremova: data analysis and interpretation, article writing, final manuscript approval;

Yu.S. Pavlova: article writing, final article editing, final manuscript approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Паюдис / A.N. Payudis: <https://orcid.org/0000-0002-3456-4782>

Д.В. Байдук: / D.V. Bayduk: <https://orcid.org/0009-0002-2917-5595>

Л.А. Камышникова / L.A. Kamyshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

О.А. Ефремова / O.A. Efremova: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Ю.С. Павлова / Yu.S. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0001-9958-2917>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.01.2025. Принята к публикации: 03.07.2025. Опубликовано онлайн: 25.08.2025.

Article submitted: 25.01.2025. Accepted for publication: 03.07.2025. Published online: 25.08.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K746>

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ

Э.А. Мельник^{1,2}, Н.Г. Жукова³, А.Г. Калинин¹, Р.В. Салюков^{4,5}, А.В. Бершадский⁶

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»; Россия, 644111 Омск, ул. Березовая, 3;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁶ООО «Клиника института мозга»; Россия, 623700 Березовский, ул. Шиловская, 28—6

Контакты: Элина Анатольевна Мельник melinadoc@rambler.ru

Цель исследования – оценить эффективность лекарственного препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» при коррекции императивного недержания мочи после церебрального ишемического инсульта.

Материал и методы. В рандомизированное контролируемое слепое исследование «методом конвертов» включены 170 пациентов в раннем восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта (II и III этапы медицинской реабилитации). Пациенты основной группы ($n = 89$) получали «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» по 1 мл (0,1 мг) подкожно ежедневно на протяжении 10 сут, контрольной группы ($n = 81$) – только препараты вторичной профилактики ишемического инсульта. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, подтипам и периоду течения инсульта, неврологическому дефициту, степени выраженности когнитивных, эмоциональных и урологических симптомов. Проводили анализ жалоб и анамнеза каждого пациента, клинико-соматический и клинико-неврологический осмотры, оценку нейроурологических симптомов с помощью анкет, лабораторную диагностику, ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, комплексное уродинамическое исследование, наблюдение в течение 6 мес.

Результаты. При обследовании диагностированы: поллакиурия у 69 (77,5 %) и 64 (79,0 %) пациентов, эпизоды императивного недержания мочи у 43 (48,3 %) и 38 (46,9 %), urgentный позыв у 41 (46,1 %) и 37 (45,7 %), nocturia у 28 (31,5 %) и 25 (30,9 %) больных основной и контрольной групп соответственно. Интенсивность степени urgentного позыва в баллах составила 3,2 и 3,1, частота дневной поллакиурии – $12 \pm 0,8$ и $12 \pm 0,7$, эпизоды императивного недержания мочи – $5 \pm 0,6$ и $5 \pm 0,5$, случаи ночных пробуждений/ночных мочеиспусканий в абсорбирующее белье – $3 \pm 0,9$ и $3 \pm 0,7$ в основной и контрольной группах соответственно. Статистически значимые различия получены в основной группе в виде уменьшения числа пациентов с urgentным позывом, дневной поллакиурией, эпизодами императивного недержания мочи по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Заключение. Применение препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» продемонстрировало уменьшение частоты императивных позывов, поллакиурии, императивного недержания мочи, nocturia и степени выраженности императивного позыва у пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: нейроурологический симптом, поллакиурия, императивный позыв, императивное недержание мочи, nocturia, гиперактивный мочевой пузырь, церебральный инсульт, дневник спонтанного мочеиспускания, шкала PPIUS, «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней»

Для цитирования: Мельник Э.А., Жукова Н.Г., Калинин А.Г. и др. Восстановление функции мочевого пузыря после перенесенных церебральных инсультов. Клиницист 2025;19(2):24–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K746>

Restoration of bladder function after cerebral strokes

E.A. Melnik^{1,2}, N.G. Zhukova³, A.G. Kalinichev¹, R.V. Salyukov^{4,5}, A.V. Bershadsky⁶

¹Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

²Omsk Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya St., Omsk 644111, Russia;

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky tract, Tomsk 634050, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁶Brain Institute Clinic; 28—6 Shilovskaya St., Berezovsky 623702, Russia

Contacts: Elina Anatol'yevna Melnik melinadoc@rambler.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of the drug "Polypeptide from the brain of pig embryos" in correction of imperative urinary incontinence after cerebral ischemic stroke.

Material and methods. The trial was randomized, controlled, blinded with concealment through envelopes. The trial included 170 patients in the early recovery period after cerebral ischemic stroke who were at the second and third stages of medical rehabilitation. Patients in the main group ($n = 89$) received the domestic drug "Polypeptide from the brain of pig embryos" 1 ml (0.1 mg) subcutaneously daily for 10 days, while those in the control group ($n = 81$) received only drugs for secondary prevention of ischemic stroke. The groups were comparable in terms of sex, age, medical and biological parameters, subtypes of cerebral ischemic stroke, period of ischemic stroke, neurologic deficit, severity of cognitive and emotional disorders, and urological symptoms. Research methods included analysis of complaints and history of the patients, clinical somatic and neurologic examinations, evaluation of neuro-urologic symptoms using questionnaires, laboratory diagnostics, ultrasound of the urinary tract, urodynamic examinations, and follow-up for 6 months.

Results. During the examination, pollakiuria was diagnosed in 69 (77.5 %) patients in the main group and 64 (79.0 %) in the control group, episodes of imperative urinary incontinence were diagnosed in 43 (48.3 %) patients in the main group and 38 (46.9 %) in the control group, urinary urgency was diagnosed in 41 (46.1 %) patients in the main group and 37 (45.7 %) in the control group; nocturia was diagnosed in 28 (31.5 %) patients in the main group and 25 (30.9 %) in the control group. The intensity of urinary urgency in points was 3.2 in the main group and 3.1 in the control group; the frequency of daytime pollakiuria was 12 ± 0.8 in the main group and 12 ± 0.7 in the control group; episodes of imperative urinary incontinence were 5 ± 0.6 in the main group and 5 ± 0.5 in the control group; cases of night awakenings/trips/night urination in absorbent underwear were 3 ± 0.9 in the main group and 3 ± 0.7 in the control group. Statistically significant differences were obtained in the main group in the form of a decrease in the number of patients with urinary urgencies, daytime pollakiuria, episodes of imperative urinary incontinence compared to the baseline level ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of "Polypeptide from the brain of pig embryos" demonstrated a decrease in the frequency of imperative urges, pollakiuria, imperative urinary incontinence, nocturia and the severity of the imperative urge in patients with ischemic stroke.

Keywords: neuro-urological symptoms, pollakiuria, imperative urge, imperative urinary incontinence, nocturia, overactive bladder syndrome, ischemic stroke, spontaneous voiding diary, PPIUS scale, "Polypeptide from the brain of pig embryos"

For citation: Melnik E.A., Zhukova N.G., Kalinichev A.G. et al. Restoration of bladder function after cerebral strokes. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):24–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K746>

Введение

Церебральный ишемический инсульт (ИИ) способствует декомпенсации имеющихся хронических болезней и возникновению новых патологических состояний, включая нарушения акта мочеиспускания. Эти изменения являются следствием расстройств в центральной нервной системе, обусловленных тесной взаимосвязью корковых, подкорковых и стволовых структур мозга, управляющих сокращениями мочевого пузыря (МП), «мочевым поведением» [1, 2].

Дефекты взаимодействия и согласованности между центральной и периферической нервными систе-

мами, а также между соматическими и автономными структурами приводят к нарушению функций нижних мочевыводящих путей, вызывая рассогласование деятельности детрузора и сфинктеров уретры. Патология нижних мочевыводящих путей развивается вследствие поражения центральных зон регуляции мочеиспускания, участков соподчиненности, проводящих путей, нарушения баланса нейромедиаторов, а также приема некоторых препаратов, используемых в неврологии и влияющих на сократительную активность [3–9].

Наиболее часто встречается императивное недержание мочи (ИНМ): в острой фазе постинсультного периода примерно у 80 % больных, спустя месяц — примерно

у 32 %, через полгода — приблизительно у 20 % и через год — примерно у 15 % пациентов [10–12].

Чаще всего постинсультная церебральная дисфункция нервно-мышечного аппарата МП представлена такими клиническими вариантами, как изолированное возникновение внезапных сильных (ургентных) позывов к мочеиспусканию, учащение мочеиспускания (поллакиурия) либо ИНМ. Сочетание нескольких из перечисленных симптомов формирует синдром гиперактивного МП. Он характеризуется комплексом классических признаков: частые ургентные позывы к мочеиспусканию, возможное развитие ургентного недержания мочи, поллакиурия, ноктурия (необходимость вставать ночью для мочеиспускания), отсутствие подтвержденной инфекции нижних мочевыводящих путей или других явных органических поражений. Дополнительно выделяют сопутствующие признаки синдрома гиперактивного МП («сателлиты»): обильное выделение мочи ночью (никтурия), провоцируемое внешними стимулами мочеиспускание (например, звук льющейся воды, резкий температурный перепад, шум от открывающихся дверей и др.) [13–18].

«Золотым стандартом» медикаментозного лечения различных видов недержания мочи считается использование антихолинергических препаратов, обладающих разной степенью тканевой селективности и избирательно блокирующих разные подтипы мускариновых рецепторов МП [19–22].

Медикаментозная терапия должна проводиться длительно, высокими терапевтически эффективными дозами, обязательно с учетом возраста, степени физической активности, психологического состояния пациента и прогноза основного неврологического заболевания. Использование М-холинолитиков имеет ограничения ввиду риска развития побочных эффектов, таких как ухудшение когнитивных функций, возникновение ортостатической гипотонии, сердечных аритмий, острой и хронической задержки мочи [23–26].

Понимание биохимических механизмов ишемии головного мозга требует разработки лекарственного средства с мультитаргетным метаболическим эффектом (нейропротекторным, нейрорегенеративным, способствующим нейропластичности), благоприятно воздействующим на симптоматику ИНМ. Поиск таких лечебных препаратов с целью коррекции ИНМ может расширить горизонты лечения.

Одним из перспективных направлений исследований является оценка воздействия нейропептидов, модулирующих передачу нервно-мышечных сигналов и уменьшающих функциональные нарушения акта мочеиспускания.

Цель исследования — оценить эффективность препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» в коррекции ирритативных нарушений мочеиспускания у пациентов, перенесших ИИ головного мозга.

Материал и методы

В исследование включены 170 пациентов в раннем восстановительном периоде церебрального ИИ, проходящих II и III этапы медицинской реабилитации в Областной клинической больнице г. Омск. Наблюдение пациентов проводили в период с 2019 по 2024 г. Участники были рандомизированы простым методом на 2 группы, основную ($n = 89$) и контрольную ($n = 81$).

Для достижения цели исследования определено 4 последовательных этапа: I — диагностический, II — лечебно-реабилитационный, III — аналитический и IV — катamnестический.

На I этапе исследования уточняли жалобы пациентов и собирали анамнез, выявляя урологические заболевания, среди которых особое внимание уделяли гиперплазии предстательной железы у мужчин и несостоятельности мышц тазового дна у женщин. Проводили сбор сведений о факторах, оказывающих влияние на частоту и качество мочеиспускания: индивидуальные потребности в жидкости, особенности пищевого поведения, физическая активность, температура окружающей среды, прием лекарственных препаратов, наличие вредных привычек и уровень эмоциональных нагрузок. Акцентировали внимание на связи между началом проявления нарушений мочеиспускания и перенесенным церебральным ИИ.

Традиционное клиническое обследование включало комплексную оценку общего физического здоровья пациента, функционального состояния его нервной системы, уровня когнитивной деятельности, психоэмоционального фона и степени самостоятельности в повседневной жизни.

Нейропсихологическое тестирование проводили согласно концепции о системной динамической локализации высших психических функций А. Р. Лурия [27]. Определяли паттерн латеральной организации моторной функциональной асимметрии (опросным методом и/или с помощью функциональных моторных проб) для понимания взаимосвязи латерализации очага поражения головного мозга и урологических симптомов-комплексов. Корректность анамнестических данных оценивали по когнитивному статусу с помощью стандартизированных методик: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций [28] и батареи тестов оценки лобной дисфункции [29].

Степень выраженности эмоциональных нарушений оценивали с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии [30].

Феноменологические симптомы дисфункции нервно-мышечного аппарата МП определяли путем опроса и анкетирования пациентов. Для уточнения урологических симптомов использовали опросник Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук [29], позволяющий выявить синдромы нарушения чувствительности нижних мочевыводящих путей, расстройства сократительной деятельности детрузора,

гладкой мускулатуры сфинктеров уретры и мышц тазового дна, позиционные и поведенческие факторы риска. На основании полученных данных отбирали пациентов для дальнейшего обследования.

Суточный ритм мочеиспускания оценивали методом ведения стандартизированного дневника спонтанного мочеиспускания, разработанного согласно рекомендациям отечественных специалистов [31]. Пациентам предлагали заполнять дневник в течение 3 сут, соблюдая обычную питьевую нагрузку либо специальную инструкцию врача для предотвращения ошибок измерения. В дневник спонтанного мочеиспускания в круглосуточном режиме фиксировали следующие показатели:

- точное время каждого акта мочеиспускания;
- частоту актов мочеиспускания днем и ночью;
- объем выделяемой мочи при каждом акте мочеиспускания (дневная и ночная порции);
- число императивных позывов к мочеиспусканию;
- длительность произвольной задержки акта мочеиспускания;
- интенсивность императивных позывов по специальной шкале PPIUS (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, шкала восприятия пациентом интенсивности позыва к мочеиспусканию);
- эпизоды недержания мочи;
- время приема пищи и жидкостей, количество выпиваемой жидкости накануне каждого мочеиспускания;
- общий объем потребляемой жидкости и выпускаемой мочи за сутки;
- продолжительность сна и эпизодов ночных пробуждений.

Данные анкеты и дневника спонтанного мочеиспускания позволили объективизировать клиническую картину заболевания и обеспечить индивидуальный подход к диагностике и лечению нарушений функции мочевыводящей системы.

Для каждого случая мочеиспускания или эпизода недержания мочи введена оценка интенсивности позыва по 5-балльной шкале: 0 баллов — отсутствие позыва, 1 балл — слабый, 2 балла — умеренный, 3 балла — выраженный, 4 балла — неотложный позыв с возможным ИНМ.

Лабораторные анализы проводили стандартными методами.

Оценку анатомических и функциональных характеристик нижнего отдела мочевыводящих путей осуществляли комплексно: ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением объема остаточной мочи, уродинамическое обследование с использованием неинвазивной урофлоуметрии (оценка скорости потока мочи) и при необходимости расширенное комплексное уродинамическое тестирование, которое содержит оценку давления внутри МП в фазе наполнения (цистометрия), определение соотношения между дав-

лением и скоростью струи мочи при опорожнении («давление — поток»), а также электромиографию мышц тазового дна [32].

Для изучения взаимосвязей между локализацией и функциями церебральных проекций МП данные о размере и расположении очаговых изменений ИИ, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии или мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, сопоставляли с выявленными урологическими нарушениями.

В ряде случаев проводили «кашлевую пробу» в положениях лежа и/или стоя и часовой прокладочный тест.

С целью подтверждения полного опорожнения МП после произвольного или непроизвольного мочеиспускания пациентам дополнительно проводили мануальное перкуссионное обследование области малого таза и при необходимости стерильную катетеризацию. Использовали экспертные заключения специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды, включая врачей функциональной и лучевой диагностики, урологов, гинекологов, колопроктологов и психиатров.

На II этапе исследования для каждого пациента разработали индивидуальную программу реабилитации, основанную на принципах персонализированного подхода. Программа включала:

- специализированный сестринский уход;
- строгий контроль потребления жидкости (не более 2 л воды ежедневно, причем 2/3 общего объема рекомендовали употреблять до 16:00, прием прекращался минимум за 3 ч до сна);
- лекарственную терапию, направленную на профилактику повторного инсульта, включая антигипертензивную, антитромбоцитарные средства, статины и другие гиполипидемические препараты, при наличии показаний — сахароснижающую терапию;
- лечебную физкультуру и кинезиотерапию;
- занятия с применением эрготерапии;
- когнитивный тренинг и психологическое консультирование.

Медикаментозную поддержку осуществляли согласно рекомендованным клиническим протоколам, подбор необходимых лекарственных препаратов — в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [33].

Пациенты основной группы дополнительно получали препарат «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней», вводимый подкожно в дозировке 1 мл ежедневно на протяжении 10 сут. Проводили тщательный мониторинг состояния пациентов для выявления возможных нежелательных явлений.

На III этапе исследования оценивали эффективность терапии и динамику восстановления нормального акта мочеиспускания пациентов. Улучшение считали объективным при уменьшении количества экстренных

позывов к мочеиспусканию, случаев дневной учащенной полиурии, эпизодов ИНМ, случаев ноктурии, снижении потребности в абсорбирующих средствах и ослаблении силы позывов.

На IV этапе изучали длительность терапевтического эффекта препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней». Через 6 мес после завершения стационарного этапа участники проходили дополнительное анкетирование. Пациенты вели дневник спонтанного мочеиспускания повторно через 14 ± 2 и 60 ± 2 дней после начала основного исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подтвержденный диагноз первичного церебрального ИИ;
- наличие идентифицированных признаков иннервационного нарушения мочеполовой сферы после перенесенного инсульта, характеризующихся ключевыми проявлениями: ургентными позывами к мочеиспусканию (не менее 2 эпизодов в сутки), поллакиурией днем (свыше 8 раз), эпизодами недержания мочи (2 и более в сутки), ноктурией (1 раз и более);
- способность поддерживать адекватный контакт с врачом для оценки функции мочеиспускания.

Критерии исключения пациентов:

- парадоксальная задержка мочи (ишурия);
- псевдодиссинергический синдром;
- детрузорно-сфинктерная диссинергия вследствие сопутствующего повреждения спинного мозга;
- наличие урологической патологии, например инфекционно-воспалительных процессов, инфравезикальной обструкции, прочих видов недержания мочи;
- наличие гинекологической или проктологической патологии;
- наличие опухолей или ранее проведенные операции и/или лучевая терапия в зоне малого таза;
- проблемы вербальной коммуникации, затрудняющие понимание вопросов и заполнение анкет, нарушения зрительного и слухового восприятия, существенно ограничивающие коммуникацию;
- выраженное расстройство мелкой моторики рук, препятствующее самостоятельному письму;
- тяжелые когнитивные нарушения с показателями ниже порога: по Монреальской шкале оценки когнитивных функций 24 балла, по батарее тестов для оценки лобной дисфункции 12 баллов;
- прием медикаментов, блокирующих ацетилхолиновые рецепторы или стимулирующих β_3 -рецепторы, иных нейротропиков, препаратов для лечения деменции, седативных, обезболивающих средств (комбинированных анальгетиков), антидепрессантов, транквилизаторов, антиконвульсантов;
- употребление пищевых продуктов, обладающих диуретическим эффектом;

- невыполнение предписанных врачами рекомендаций, нарушающее протокол научного исследования;
- участие в другом клиническом исследовании.

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Областной клинической больницы (протокол № 84 от 15.06.2019). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием лицензированных программ Microsoft Windows 8.1/Microsoft Office Professional Plus 2013 (лицензионное соглашение № 62013151) и IBM SPSS Statistics v.22. Распределение выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, оно соответствовало нормальному. Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение выборочных для независимых выборок проводили при помощи параметрического t -критерия Стьюдента, применявшегося для сравнения 2 групп количественных признаков с нормальным распределением. Использовали метод отношения шансов для каждого из основных исследуемых нейроурологических симптомов. Статистическая значимость считалась достигнутой при уровне вероятности $p \leq 0,05$. Если значение было больше указанного порогового значения, принимали нулевую гипотезу (отсутствие значимых различий между группами сравнения).

Результаты

Распределение по полу и возрасту в группах пациентов выглядело следующим образом:

- основная группа: 48 (53,9 %) мужчин и 41 (46,1 %) женщина, средний возраст — $59,9 \pm 6,4$ года;
- контрольная группа: 45 (55,6 %) мужчин и 36 (44,4 %) женщин, средний возраст — $58,8 \pm 6,1$ года.

Для понимания и прогнозирования основного заболевания с развитием постинсультных урологических симптомокомплексов оценивали факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и коморбидные заболевания пациентов. Среди факторов риска выявлены следующие (в основной и контрольной группах соответственно): артериальная гипертензия у 75 (84,4 %) и 71 (87,7 %), лабораторно установленная дислипидемия у 61 (68,5 %) и 59 (72,8 %), ишемическая болезнь сердца у 23 (25,8 %) и 20 (24,7 %), нарушения сердечного ритма (постоянные или эпизодические) у 17 (19,1 %) и 15 (18,5 %), сахарный диабет у 10 (11,2 %) и 7 (8,6 %), повышенный индекс массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$) у 45 (50,6 %) и 41 (50,6 %), хроническая никотиновая зависимость у 42 (47,2 %) и 39 (44,4 %) пациентов.

Диагностированные подтипы ИИ обследованных пациентов по классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) представлены на рис. 1 [34].

Преобладали атеротромботический и кардиоэмболический подтипы ИИ. Преморбидные особенности пациентов позволили уточнить наличие транссиндромальной

коморбидности по сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям, сахарному диабету (в основной и контрольной группах соответственно):

- по 2 у 38 (43,1 %) и 39 (48,1 %) пациентов;
- по 3 у 24 (27,1 %) и 19 (24,1 %) пациентов;
- более 3 у 12 (13,5 %) и 10 (12,3 %) пациентов;
- отсутствуют у 15 (17,1 %) и 13 (16,0 %) пациентов.

Оценка преморбидного статуса пациентов позволила по-иному осмыслить полученные клинические и лабораторно-инструментальные данные в цепи причинно-следственных связей развития нейроурологических симптомов после ИИ.

В клинической картине пациентов отмечались нейродвигательные, когнитивные, эмоциональные и урологические расстройства.

Нейродвигательные нарушения ограничивали двигательные способности крупных и мелких мышечных групп, проявляясь такими признаками, как нестабильность положения тела при сидении, стоянии и ходьбе, неспособность вовремя добраться до туалета после возникновения позыва к мочеиспусканию, трудности с удерживанием емкости для сбора мочи пораженной

конечностью и др. Распределение двигательного дефицита представлено в табл. 1.

Число интегральных баллов, рассчитанных по специальным тестовым шкалам, составило (в основной и контрольной группах соответственно):

- по Монреальской шкале оценки когнитивных функций 25,1 и 25,9;
- по шкале лобных долей Бартуза 14 и 15;

По госпитальной шкале тревоги и депрессии клинические признаки повышенной тревожности обнаружены у 59 (66,3 %) обследуемых основной и 52 (64,2 %) – контрольной группы, симптомы выраженной депрессии выявлены у 43 (48,3 %) пациентов основной и у 38 (46,9 %) – контрольной группы.

Асимметричность корковых представительства поразному влияет на сократительную активность, скоординированную работу детрузора и сфинктера уретры. В связи с этим оценивали функциональную асимметрию головного мозга и сопоставляли ее с латерализацией очага поражения и урологическими симптомокомплексами. Получили следующие данные: правши/предпочитающие правую руку – 79 (88,8 %) пациентов

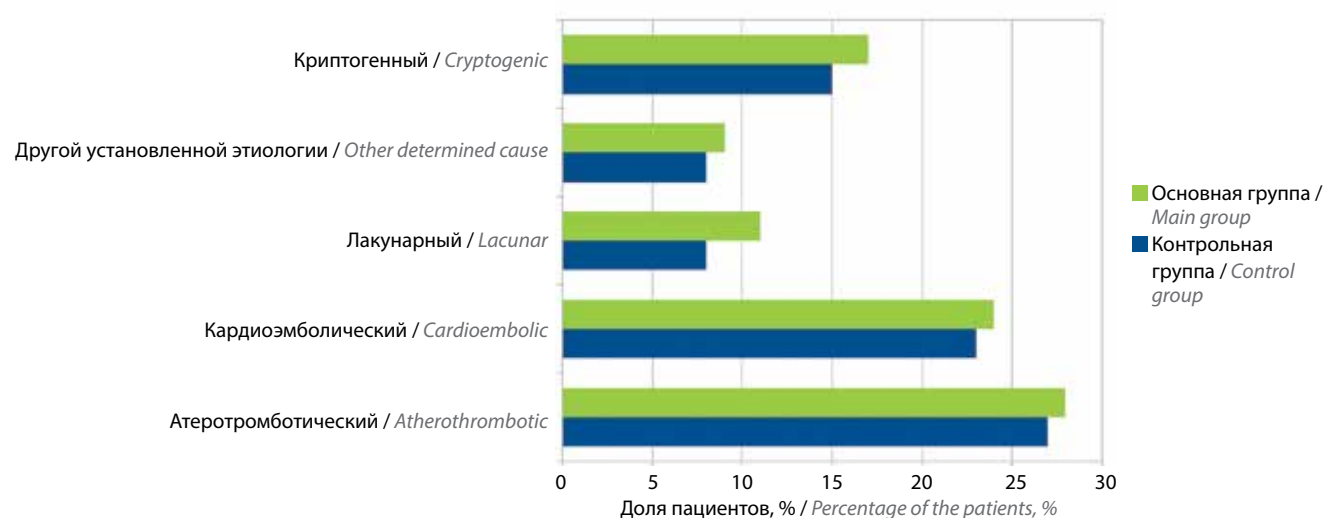


Рис. 1. Распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта
Fig. 1. Distribution of the patients by ischemic stroke subtypes

Таблица 1. Двигательные расстройства у пациентов в группах, n (%)
Table 1. Movement disorders in the patient groups, n (%)

Группа пациентов Group of patients	Анализируемый неврологический дефицит Analyzed neurologic deficit			
	Гемипарез Hemiparesis	Тетрапарез Tetraparesis	Атаксия без парезов Ataxia without paresis	Атаксия с тетрапарезом Ataxia with tetraparesis
Основная Main	73 (82)	9 (10,1)	4 (4,5)	3 (3,4)
Контрольная Control	68 (83)	7 (8,6)	4 (4,9)	2 (2,5)

в основной и 75 (92,5 %) — в контрольной группе, амбидекстры (свободно владеют обеими руками) — 7 (7,9 %) пациентов в основной и 5 (6,2 %) — в контрольной группе, левши/предпочитающие левую руку — 3 (3,4 %) пациента в основной и 1 (1,2 %) — в контрольной группе. Полушарные инсульты корковой и подкорковой локализации составили 81 (91,0 %) случай в основной и 74 (91,4 %) — в контрольной группе, стволовые инсульты — 8 (8,9 %) случаев в основной и 7 (8,6 %) — в контрольной группе — не оценивались по критерию латерализации очага ИИ (табл. 2).

Проведен анализ постинсультных церебральных нарушений мочеиспускательной функции у пациентов обеих групп. Чаще всего встречались отдельные изолированные урологические симптомы (такие как urgentные позывы без эпизодов инконтиненции, поллакиурия, эпизоды недержания мочи, ноктурия): у 64 (71,9 %) пациентов в основной и у 60 (74,0 %) — в контрольной группе. Менее распространенными оказались случаи сочетания нескольких симптомов: у 25 (28,1 %) больных в основной и у 21 (25,9 %) — в контрольной группе. Частота встречаемости отдельных урологических симптомов распределялась следующим образом (в основной и контрольной группах соответственно):

- поллакиурия у 69 (77,5 %) и 64 (79,0 %) больных;
- инконтиненция (эпизоды недержания мочи) у 43 (48,3 %) и 38 (46,9 %) пациентов;
- urgentные позывы у 41 (46,1 %) и 37 (45,7 %) пациентов;
- ноктурия у 28 (31,5 %) и 25 (30,9 %) больных.

Выявленные комбинации урологических симптомов соответствуют феномену нейрогенного синдрома гиперактивного МП (табл. 3).

Степень выраженности urgentного позыва, частота и тяжесть других основных урологических симптомов представлены в табл. 4.

Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. Дополнительно по индивидуальным показаниям выполнено комплексное уродинамическое исследование у 34 (38,2 %) пациентов в основной и у 29 (35,8 %) — в контрольной группе.

Число произвольных сокращений детрузора составило в среднем $2,7 \pm 0,9$ (от 1 до 4) со средним значением амплитуды максимального произвольного сокращения $45,8 \pm 12,3$ см вод. ст. (от 15 до 76 см вод. ст.). При мочеиспускании детрузорное давление составило в среднем 65 см вод. ст. (от 49 до 85 см вод. ст.) в основной группе и 67,7 см вод. ст. (от 51 до 83 см вод. ст.) в контрольной группе. Средняя цистометрическая емкость МП равна $125,5 \pm 45,7$ мл (от 65 до 245 мл) в основной группе и $134,5 \pm 26,7$ мл (от 75 до 250 мл) в контрольной группе.

Данные нейровизуализации головного мозга пациентов позволили дополнить клинко-диагностические особенности:

- атеротромботический и криптогенный подтипы ИИ сопровождались одиночными крупными инфарктами;
- кардиоэмболический и лакунарный подтипы ассоциированы с образованием множественных инфарктов.

Надсегментарные постинсультные поражения затронули различные области головного мозга, отвечающие за регуляцию акта мочеиспускания. Исходя из преобладающего расположения очага повреждения, пациентов обеих групп распределили на 5 подгрупп (в основной и контрольной группах соответственно):

- лобная локализация: 38 (42,7 %) и 36 (44,4 %) пациентов;
- лобно-височная локализация: 14 (15,7 %) и 13 (16,0 %) больных;
- теменная локализация: 17 (19,1 %) и 14 (17,2 %) пациентов;
- подкорковая локализация: 12 (13,5 %) и 11 (13,9 %) больных;
- стволовая локализация: 8 (8,9 %) и 7 (8,6 %) пациентов.

Размеры полушарных очагов оценивали по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computer Tomography Score, программа Alberta для оценки начальных изменений на компьютерной томограмме при инсульте) [35]: больше 5 баллов как малые, 5 баллов —

Таблица 2. Локализация инсульта головного мозга у пациентов, n (%)

Table 2. Location of cerebral infarction in the patient groups, n (%)

Группа пациентов Group of patients	Полушарная локализация инсульта Hemisphere of the stroke		Стволовая локализация инсульта Brainstem
	левое полушарие головного мозга left hemisphere	правое полушарие головного мозга right hemisphere	
Основная Main	49 (55,1)	32 (35,9)	8 (8,9)
Контрольная Control	44 (54,3)	30 (37,0)	7 (8,6)

Таблица 3. Анализ выявленных урологических симптомов у пациентов после ишемического инсульта по данным дневника спонтанного мочеиспускания на I этапе исследования

Table 3. Analysis of identified urological symptoms in patients after ischemic stroke according to spontaneous voiding diary data at the first stage of the trial

Показатель Parameter	Основная группа, n = 89 Main group, n = 89		Контрольная группа, n = 81 Control group, n = 81	
	n	%	n	%
Изолированный симптом Isolated symptom	64	71,9	60	74,0
Комбинация симптомов Combination of symptoms	25	28,1	21	25,9
Ургентный позыв за 24 ч Urinary urgency in 24 hours	41	46,1	37	45,7
Дневная поллакиурия Daytime pollakiuria	69	77,5	64	79,0
Эпизоды ургентного недержания мочи за 24 ч Episodes of urgent urinary incontinence in 24 hours	43	48,3	38	46,9
Ноктурия Nocturia	28	31,5	25	30,9

средние, меньше 5 баллов — большие; лакунарными очагами считали таковые до 15 мм в диаметре.

После проведения межгруппового анализа нейроурологических симптомов получены следующие результаты (в основной и контрольной группах соответственно):

- на III этапе исследования число пациентов с явлениями ургентного позыва снизилось до 26 (29,2 %) и 30 (37,0 %);
- частота дневной поллакиурии уменьшилась до 41 (46,0 %) и 54 (66,0 %);
- эпизоды ИНМ стали наблюдаться реже у 31 (34,8 %) и 32 (39,5 %) пациентов;
- показатель ноктурии снизился до 21 (23,6 %) и 19 (23,5 %).

При применении препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» в основной группе на III этапе реабилитации отмечено сокращение:

- числа пациентов с ургентными позывами в 2,37 раза;
- частоты эпизодов дневной поллакиурии в 3,56 раза;
- числа эпизодов недержания мочи в 1,77 раза;
- ноктурии в 1,04 раза (рис. 2).

Помимо указанных изменений, к III этапу исследования произошло заметное снижение тяжести синдрома гиперактивного МП, а именно, уменьшились (в основной и контрольной группах соответственно):

Таблица 4. Анализ степени выраженности урологических симптомов у пациентов после ишемического инсульта по данным дневника спонтанного мочеиспускания, шкалы PPIUS (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, шкала восприятия пациентом интенсивности позыва к мочеиспусканию) на I этапе исследования

Table 4. Analysis of the severity of urological symptoms in patients after ischemic stroke according to spontaneous voiding diary data, PPIUS (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale) at the first stage of the study

Показатель Parameter	Основная группа, n = 89 Main group, n = 89	Контрольная группа, n = 81 Control group, n = 81
Степень выраженности ургентного позыва, баллы Severity of urinary urgency, points	3,2	3,1
Эпизоды дневной поллакиурии Episodes of daytime pollakiuria	12 ± 0,8	12 ± 0,7
Эпизоды ургентного недержания мочи за 24 ч Episodes of urgent urinary incontinence in 24 hours	5 ± 0,6	5 ± 0,5
Случаи ночных пробуждений и походов в туалет/ночных мочеиспусканий в абсорбирующее белье Episodes of night awakenings/trips to the toilet/night urination in absorbent underwear	3 ± 0,9	3 ± 0,7

- уровень выраженности ургентных позывов до 2,0 и 2,8 балла;
- частота дневной поллакиурии до 8 ± 0,3 и 11 ± 2 раз;
- эпизоды недержания мочи до 3 ± 0,5 и 4 ± 0,3 раза;
- число ночных пробуждений и походов в туалет до 1 ± 0,1 и 2 ± 0,1 раза.

Также на данном этапе исследования в основной группе статистически значимо ($p < 0,05$) снизились степень выраженности ургентных позывов и количество эпизодов недержания мочи относительно начального уровня, а также частота дневной поллакиурии ($p < 0,0001$). В контрольной группе степень выраженности ургентных позывов уменьшилась, но не достигла статистически значимых улучшений (рис. 3).

Сравнительный клинико-нейровизуализационный анализ показал, что применение препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» статистически значимо ($p < 0,05$) снизило проявления нейроурологических симптомов у пациентов с локализацией очага ИИ в лобной, височно-лобной и теменной областях головного мозга. Эти изменения наступили к III этапу исследования по сравнению с начальными показателями. В контрольной группе аналогичные статистически значимые улучшения не зафиксированы (табл. 5 и 6).

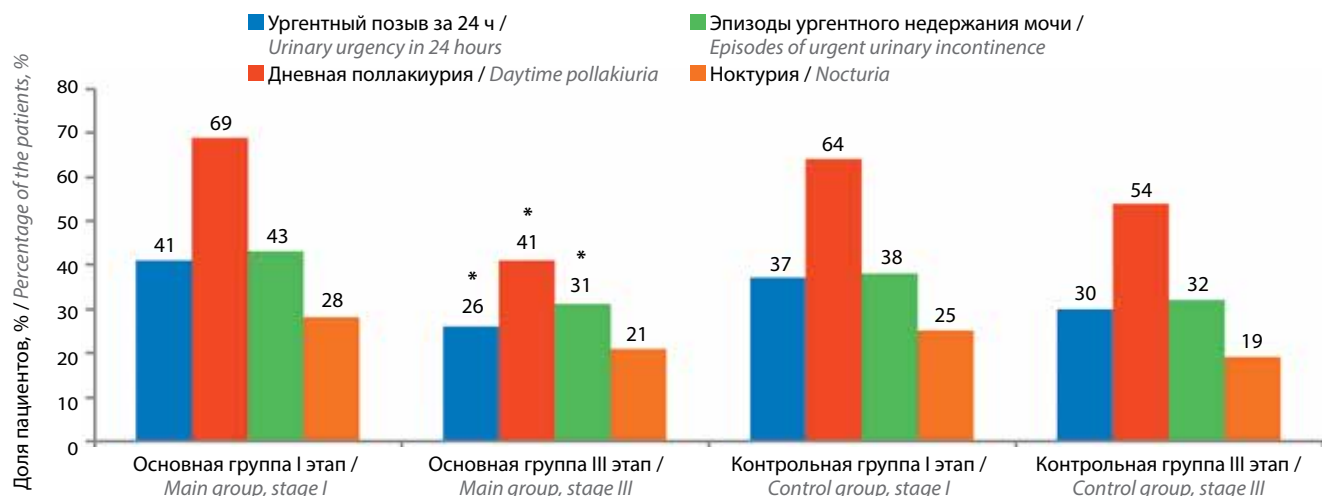


Рис. 2. Распределение пациентов в группах по частоте нейроурологических симптомов по данным дневника спонтанного мочеиспускания на I и III этапах исследования. *Различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Fig. 2. Distribution of the patients by frequency of neuro-urological symptoms according to data of spontaneous voiding diary at the first and third stages of the study. *The differences are statistically significant compared to baseline level ($p < 0.05$)

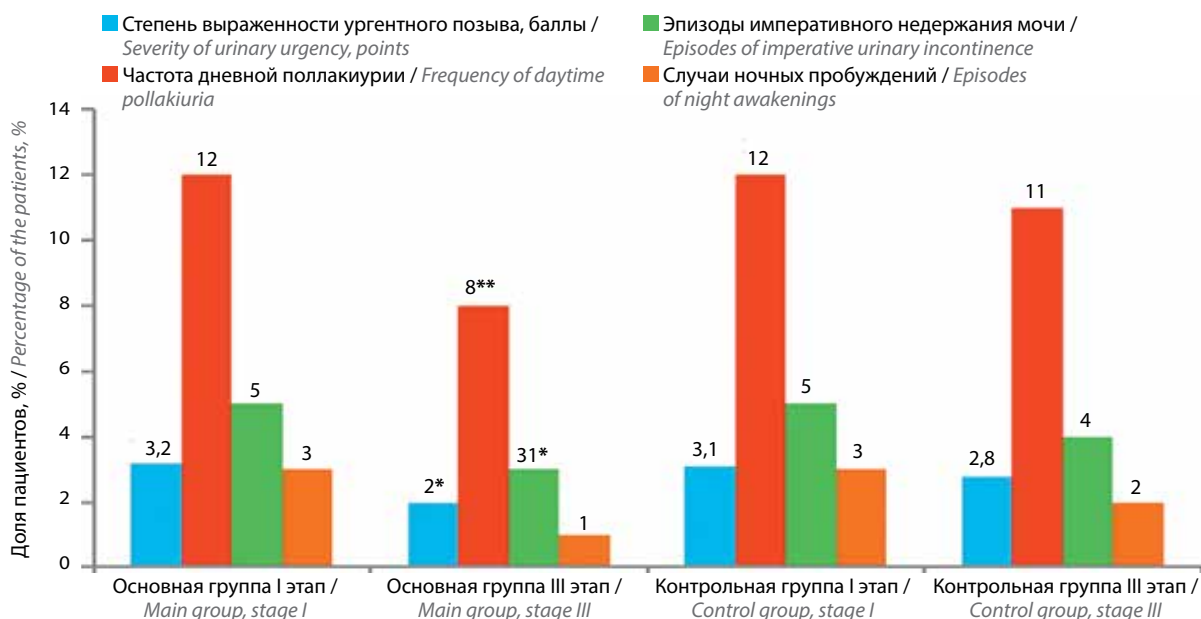


Рис. 3. Распределение пациентов в группах по частоте нейроурологических симптомов по данным дневника спонтанного мочеиспускания на I и III этапах исследования. *Различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). **Различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$)

Fig. 3. Distribution of the patients by frequency of neuro-urological symptoms according to data of spontaneous voiding diary at the first and third stages of the study. *Differences are significant compared to the baseline ($p < 0.05$). **Differences are significant compared to the baseline ($p < 0.0001$)

При сравнительном анализе нейроурологических симптомокомплексов, возникших после ИИ, выявлено, что лечение в основной группе привело к раннему и устойчивому положительному эффекту на разных этапах наблюдения. Этот эффект выражается в следующем:

- значительное сокращение частоты и интенсивности ургентных позывов;
- существенное снижение частоты дневной поллакиурии;

- сокращение числа эпизодов недержания мочи.

Что касается ночных пробуждений и визитов в туалет, их число также уменьшилось, хотя изменения не достигли статистической значимости.

Дополнительно отмечены статистически значимые изменения в основной группе у пациентов с локализацией очагов поражения в лобной, теменной и височной зонах, а именно, существенное снижение выраженности ургентных позывов частоты дневной поллакиурии

Таблица 5. Клинико-нейровизуализационное сравнение пациентов с ишемическим инсультом в основной группе на I и III этапах исследования
Table 5. Clinical and neuroimaging comparison of the patients with ischemic stroke in the main group at the I and III stages of the study

Симптом Symptom	Локализация очага Lesion location									
	лобная frontal		височная temporal		теменная parietal		подкорковая subcortical		стволовая brainstem	
	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III
Степень выраженности ургентного позыва, баллы Severity of urinary urgency, points	3,4	2,4*	2,8	1,7*	2,7	1,6*	1,8	1,4	2,4	1,8
Частота дневной поллакиирии, % Frequency of daytime pollakiuria, %	13,1	9,9*	13,0	8,6*	12,9	9,1*	8,4	8,2	9,1	8,8
Эпизоды ургентного недержания мочи за 24 ч Episodes of urgent urinary incontinence in 24 hours	5,9	4,9*	3,1	2,1*	3,2	2,1*	1,1	0,9	2,1	1,7
Случаи ночных пробуждений и походов в туалет/ ночных мочеиспусканий в абсорбирующее белье Episodes of night awakenings/ trips to the toilet/ night urination in absorbent underwear	2,8	1,9	2,7	1,8	2,6	1,8	3,2	2,3	2,6	1,7

*Различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

*Differences are significant compared to the baseline ($p < 0.05$).

и числа эпизодов недержания мочи по сравнению с первоначальным уровнем ($p < 0,05$).

По завершении IV этапа исследования продолжался стабильный положительный терапевтический эффект, проявляющийся в уменьшении выраженности и частоты нейроурологических симптомов. Во время исследования не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений.

Обсуждение

Актуальность исследования постинсультной церебральной дисфункции нижних мочевых путей определяется высокой частотой ее встречаемости, существенной клинической гетерогенностью, множественностью факторов развития и уникальностью анатомо-физиологического устройства нервной регуляции (наличием многоуровневой системы управления, межполушарной асимметрией и преобладанием определенных регулирующих центров, взаимодублированием контролируемых функций).

Группы пациентов были сопоставимы по половой принадлежности и возрасту, исходным медицинским и биологическим характеристикам (включая обоснованные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие патологические состояния), подтипу церебрального ИИ и периоду течения, выраженности неврологического дефицита, тяжести когнитивных и эмоциональных расстройств.

В проведенном исследовании постинсультная церебральная надсегментарная раздражительная недостаточность возникла у пациентов в постинсультном периоде и характеризовалась следующими симптомами комплексными [31]:

- дизритмическими: учащенным мочеиспусканием, ноктурией;
- сенсорными: изменениями ощущений позыва к мочеиспусканию и чувства прохождения мочи по уретре;
- моторными: повышением тонуса стенок МП и гладких мышц сфинктера, приводящим к ИНМ;

Таблица 6. Клинико-нейровизуализационное сравнение пациентов с ишемическим инсультом в контрольной группе на I и III этапах исследования

Table 6. Clinical and neuroimaging comparisons of the patients with ischemic stroke in the control group at the I and III stages of the study

Симптом Symptom	Локализация очага Lesion location									
	лобная frontal		височная temporal		теменная parietal		подкорковая subcortical		стволовая brainstem	
	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III	I этап Stage I	III этап Stage III
Степень выраженности ургентного позыва, баллы Severity of urinary urgency, points	3,3	2,5	2,7	1,8	2,6	1,7	1,6	1,7	2,0	1,8
Частота дневной поллакиурии Frequency of daytime pollakiuria	13,0	12,5	12,4	11,8	12,3	11,5	8,3	8,1	9,0	8,8
Эпизоды ургентного недержания мочи за 24 ч Episodes of urgent urinary incontinence in 24 hours	5,6	4,7	3,0	2,2	3,1	2,2	1,0	0,9	1,9	1,3
Случаи ночных пробуждений и походов в туалет/ночных мочеиспусканий в абсорбирующее белье Episodes of night awakenings/trips to the toilet/night urination in absorbent underwear	2,6	2,1	2,3	1,9	2,4	1,7	3,1	2,8	2,6	2,1

- позиционными: связью акта мочеиспускания с вынужденным положением тела пациента (лежа в кровати);
- поведенческими: ограничениями питьевого режима, использованием гигиенических прокладок или специальных устройств, необходимостью мочеиспускания «про запас» или по расписанию, трудностями осуществления акта мочеиспускания в присутствии медицинского персонала и соседей по палате, непривычной больничной обстановкой, потребностью концентрироваться на самом процессе мочеиспускания.

Чаше отмечались изолированные нейроурологические симптомы (по убыванию частоты): ургентные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия, ИНМ, ноктурия. В некоторых случаях указанные типы нарушений сочетались друг с другом, формируя разнообразную клиническую картину, и были представлены в меньших долях случаев в обеих группах.

Важно отметить, что в проведенном исследовании уродинамическая диагностика играла ключевую роль. Однако вопрос о необходимости проведения комплексного уродинамического исследования остается дискуссионным ввиду инвазивности метода и трудностей его исполнения. Это связано с тем, что параметры уродинамики могут варьироваться, и при однократном обследовании существует риск пропустить состояние детрузорной гиперактивности [36].

Возникающее ИНМ резко ухудшает качество жизни пациентов, ограничивает возможности социальной интеграции и отрицательно отражается на их эмоциональном благополучии [37]. У пациентов основной и контрольной групп диагностированы умеренные когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения.

Недооценка структурно-функциональных аспектов регуляции акта мочеиспускания значительно ухудшает эффективность реабилитационных мероприятий. Как известно, процесс микции контролируют различные мозговые структуры. Повреждение левой поясной извилины ведет к возникновению сильных, трудно сдерживаемых позывов к мочеиспусканию, правой — к отсутствию желания помочиться даже при полном МП. Нарушение функционирования нижней лобной извилины провоцирует дневную поллакиурию. Поражение гипоталамуса вызывает ноктурию без увеличения дневной частоты мочеиспусканий, изменения в медиально-преоптической области приводят к увеличению выработки мочи именно в ночное время (ночной полиурии). Разрушение околосерозного вещества ведет к развитию недержания мочи. Поражения стволовых структур М-региона (ядро Баррингтона) проявляются развитием недержания мочи, L-региона — бессознательным расстройством удержания мочи [2, 38].

У пациентов чаще отмечались полушарные ишемические очаги левополушарной латерализации

и фронтальной локализации, реже — другие корковые, подкорковые и стволовые локализации. Размеры очагов поражения головного мозга соответствовали средним и малым. При сопоставлении нейроурологических симптомов с нейровизуализационными зонами поражения головного мозга в настоящем исследовании получены следующие выводы. Чаще отмечались поражения лобной локализации (нижней фронтальной извилины, которая отвечает за анализ накопления мочи в МП, передних отделов поясных извилин, оценивающих эмоциональную окраску мочеиспускания), глубоких областей височных долей с отрывком Рейля (моторный центр МП) и теменных долей (где происходит осознанный позыв к мочеиспусканию и принятие решения о его осуществлении). Реже встречались поражения подкорковых структур с преобладанием ночного ритма мочеиспускания и ствола головного мозга с ядром Баррингтона (который осуществляет афферентную связь МП с лобными центрами и эфферентную иннервацию островка Рейля с сакральным центром мочеиспускания). Полученные данные сопоставимы с данными других исследователей [19].

Проблема медикаментозной коррекции ирритативных нарушений функции мочеиспускания широко освещена в зарубежных и отечественных публикациях. Имеются немногочисленные работы по использованию антихолинергических препаратов после перенесенных инсультов. Данные о применении нейропротективной терапии у пациентов с недержанием мочи после острых форм цереброваскулярной недостаточности при поиске в библиографических базах данных нами не найдены.

Пациенты основной группы получили курсовое лечение препаратом «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» на протяжении 10 дней. Данный препарат содержит тканеспецифичный высокомолекулярный белково-полипептидный комплекс массой протеинов 10–250 кДа, выделенный из эмбриональной мозговой ткани свиней на ранних этапах беременности. Комплекс включает свыше 1200 сигнальных белков и полипептидов, в том числе ростовые и дифференцировочные факторы нервных клеток и сосудов. Действие препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» многогранно: помимо прямого нейропротективного эффекта, связанного со снижением избыточного количества возбуждающих аминокислот, препарат активизирует процессы вторичной нейропротекции. Это достигается активацией репликации ДНК и деления клеток (нейронов и глиальных элементов), стимуляцией образования новых синапсов, угнетением программируемой клеточной гибели (апоптоза) посредством восстановления аутофагических сигналов, улучшением иммунной регуляции тканей с подавлением иммуногенной токсичности макрофагов, а также управлением нейромедиаторной передачей, предотвращающим чрезмерное высвобождение нейротрансмиттеров (спиловер). Именно этот

механизм обеспечивает высокую эффективность препарата при лечении ИИ [39]. При сравнительном анализе нейроурологических симптомокомплексов, возникших после ИИ, выявлено, что лечение в основной группе привело к раннему и устойчивому положительному эффекту на разных этапах наблюдения.

Что касается ночных пробуждений и визитов в туалет, их число также уменьшилось, хотя изменения не достигли статистической значимости. Достигнуто существенное снижение выраженности urgentных позывов, частоты дневной поллакиурии и эпизодов недержания мочи по сравнению с первоначальным уровнем в основной группе у пациентов с локализацией очагов поражения в лобной, теменной и височной долях.

Ограничения исследования

За рамками научной работы оставлены предметно-смысловые ограничения в вопросах интерпретации закономерностей развития, последовательности возникновения и редукции клинических нейроурологических симптомов (курация исследуемой когорты пациентов началась уже на восстановительных этапах в стационаре и продолжалась в амбулаторных условиях); оценки уродинамических показателей (интерпретацию проводили разные специалисты); отсутствия оборудования для комплексного уродинамического исследования в нашем лечебном учреждении и ограниченных возможностей его проведения в других диагностических базах (Екатеринбург, Тюмень, Новосибирск) пациентам, имеющим выраженные нейродвигательные нарушения и расстройства ходьбы; полученных нейровизуализационных феноменов (интерпретацию проводили разные специалисты, детализация изображений представлена на аппаратах разных мощностей).

Заключение

В проведенном исследовании показана высокая эффективность препарата «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» при лечении пациентов с нарушением функции мочеиспускания, вызванным ИИ. Курсовое лечение препаратом «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» привело к значительным положительным изменениям в состоянии пациентов, страдающих недержанием мочи и синдромом гиперактивного МП. Отмечены отчетливое сокращение частоты раздражающих симптомов, таких как urgentные позывы, поллакиурия и недержание мочи, а также снижение выраженности urgentных позывов. Во время исследования не зафиксировано негативных последствий или побочных эффектов применения препарата.

Препарат «Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней» официально одобрен для использования в комплексной терапии острых и ранних восстановительных стадий острого нарушения мозгового кровообращения. Основываясь на полученных результатах, представляется перспективным широкое

применение «Полипептидов из головного мозга эмбрионов свиней» у пациентов с ирритативными нарушениями мочеиспускания в раннем восстанови-

тельном периоде инсульта как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными антихолинергическими средствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Журавлев В.Н. Эпидемиология нейрогенных нарушений мочеиспускания. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(3):25–33. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-25-33
Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Zhuravlev V.N. The epidemiology of neurogenic urination disorders. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2020;(3):25–33. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-25-33
2. Arya N.G., Weissbart S.J. Central control of micturition in women: brain-bladder pathways in continence and urgency urinary incontinence. Clin Anat 2017;30(3):373–84. DOI: 10.1002/ca.22840
3. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. NeuroUrol Urodyn 2010;29(1):42–8. DOI: 10.1002/nau.20789.10.1002/nau.20789
4. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. J Stroke 2000;31(6):1223–9. DOI: 10.1161/01.str.31.6.122
5. Wang Y., Lynette L.L., Heller R.F. et al. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. J Arch Phys Med Rehabil 2003;84(7):1006–11. DOI: 10.1016/s0003-9993(03)00032-7
6. Yokoyama O., Mizuno H., Komatsu K. et al. Role of glutamate receptors in the development and maintenance of bladder overactivity after cerebral infarction in the rat. J Urol 2004;171(4):1709–14. DOI: 10.1097/01.ju.0000104861.73314.fe
7. Araki I., Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(4):429–33. DOI: 10.1136/jnnp.68.4.429
8. Шварц П.Г. Диагностика нейрогенных нарушений мочеиспускания. РМЖ 2011;19(32):2063–7. Schwartz P.G. Diagnostics of neurogenic urination disorders. RMZH = RMJ 2011;19(32):2063–7. (In Russ.).
9. Tadic S.D., Griffiths D., Schaefer W. et al. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. NeuroUrol Urodyn 2012;31(5):652–8. DOI: 10.1002/nau.21240
10. Шварц П.Г., Дутов В.В. Полиморфизм синдрома гиперактивного мочевого пузыря у больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестник урологии 2016;(3):41–60. DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-41-60
Shvartz P.G., Dutov V.V. Polymorphism of overactive bladder syndrome in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2016;(3):41–60. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-41-60
11. Lee A.H., Somerford P.J., Yau K.K. Factors influencing survival after stroke in Western Australia. Med J Aust 2003;179(6):289–93. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05549.x
12. Мазо Е.Б. Урологические осложнения инсульта. РМЖ 2007;15(12):997–9. Mazo E.B. Urological complications of stroke. RMZH = RMJ 2007;15(12):997–9. (In Russ.).
13. Eldar R. Community-based rehabilitation: better quality of life for older rural people with disabilities. J Rural Health 2001;17(4):341–4. DOI: 10.1111/j.1748-0361.2001.tb00285.x
14. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению. Медицинский совет 2021;(4):121–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2021;(4):121–6. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
15. Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Дударева А.А. и др. Синдром гиперактивного мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 2. М., 2016. 35 с. Kasyan G.R., Khodyrev L.A., Dudareva A.A. et al. Overactive bladder syndrome in clinical practice of a urologist. Methodical recommendations № 2. Moscow, 2016. 35 p. (In Russ.).
16. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Урологические маркеры ишемического инсульта и сосудистой деменции. Лечебное дело 2017;(3):78–87. Shvarts P.G., Popov S.V., Bershadsky A.V. Urological markers of ischemic stroke and vascular dementia. Lechebnoye delo = General Medicine 2017;(3):78–87. (In Russ.).
17. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патофизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Исследования и практика в медицине 2017;4(2):43–53. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6
Shchvartz P.G., Popov S.V., Bershadskiy A.V. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2017;4(2):43–53. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6
18. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn 2002;21(2):167–78. DOI: 10.1002/nau.10052
19. Шварц П.Г., Бершадский А.В., Кадыков А.С., Кравченко М.А. Постинсультное недержание мочи и кала: феноменология, патогенез, принципы терапии. Уральский медицинский журнал 2017;147(3):39–49. Shvartz P.G., Bershadsky A.V., Kadykov A.S., Kravchenko M.A. Post-stroke urinary and fecal incontinence: phenomenology, pathogenesis, principles of therapy. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;147(3):39–49. (In Russ.).
20. Кузьмин И.В., Аюб А.Х., Слесаревская М.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении дисфункций нижних мочевыводящих путей. Урологические ведомости 2020;10(1):67–74. DOI: 10.17816/uroved10167-74
Kuzmin I.V., Ajub A.Kh., Slesarevskaya M.N. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of lower urinary tract dysfunctions. Urologicheskie vedomosti = Urology Reports 2020;10(1):67–74. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved10167-74

21. Шварц Г.Я., Шварц П.Г., Плотников А.Н. и др. Лекарственные средства для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря: настоящее и будущее. Химико-фармацевтический журнал 2012;46(12):95–102.
DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-12-3-10
Schwartz G.Ya., Schwartz P.G., Plotnikov A.N. et al. Medicines for the treatment of overactive bladder syndrome: present and future. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal 2012;46(12):95–102. (In Russ.).
DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-12-3-10
22. Пушкарь Д.Ю., Шавелева О.Б. Гиперактивный мочевой пузырь: эпидемиология, диагностика, сравнительная оценка медикаментозной терапии. Фарматека 2004;16(93):26–9.
Pushkar D.Yu., Shchavaleva O.B. Overactive bladder: epidemiology, diagnostics, comparative evaluation of drug therapy. Farmateka 2004;16(93):26–9. (In Russ.).
23. Peyronnet B., Mironska E., Chapple C. et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. Eur Urol 2019;75(6):988–1000.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
24. Sartori L.G.F., Nunes B.M., Farah D. et al. Mirabegron and anticholinergics in the treatment of overactive bladder syndrome: a meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstet 2023;45(6):337–46. DOI: 10.1055/s-0043-1770093
25. Bizovičar N. Managing of lower urinary tract dysfunction following stroke. Curr Bladder Dysfunct Rep 2018;(13):125–31.
DOI:10.1007/s11884-018-0472-5
26. Stein R., Bogaert G., Dogan H.S. et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. Neurourol Urodyn 2020;39(1):45–57. DOI: 10.1002/nau.24211
27. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2005.
Khomskaia E.D. Neuropsychology. 4th edn. SPb.: Piter, 2005. (In Russ.).
28. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53(4):695–9.
DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology 2000;55(11):1621–6.
DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621
30. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361–70.
DOI: 10.1111/j.16000447.1983.tb09716.x
31. Шварц П.Г. Феноменология нейрогенных нарушений мочеиспускания. РМЖ 2012;(18):912–6.
Shvarts P.G. Fenomenology of neurogenic disorders of micturition. RMZH = RMJ 2012;(18):912–6. (In Russ.).
32. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации 2025. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>
Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. Clinical guidelines 2025. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>. (In Russ.).
33. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1
Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1. (In Russ.).
34. Chung J.W., Park S.H., Kim N. et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. J Am Heart Assoc 2014;3(4):e001119.
DOI: 10.1161/JAHA.114.001119
35. Андропова П.Л., Гаврилов П.В., Савинцева Ж.И. Шкала ASPECTS: межэкспертное соглашение при использовании врачами-рентгенологами. Лучевая диагностика и терапия 2022;13(1):21–7. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-1-7-13
Andropova P.L., Gavrilov P.V., Savintseva Zh.I. ASPECTS: interobserver agreement between radiologist. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2022;13(1): 21–7. (In Russ.).
DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-1-21-27
36. Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С., Тур Е.И. Диагностика и лечение нарушений акта мочеиспускания после острого нарушения мозгового кровообращения. Consilium Medicum 2015;17(9):59–62.
Krivoborodov G.G., Efremov N.S., Tur E.I. Diagnosis and treatment of disorders of urination after cerebrovascular accidents. Consilium Medicum 2015;17(9):59–62. (In Russ.).
37. Van Kuijk A.A., van der Linde H., van Limbeek J. Urinary incontinence in stroke patients after admission to a postacute inpatient rehabilitation program. Arch Phys Med Rehabil 2001;82(10):1407–11. DOI: 10.1053/apmr.2001.25992
38. Harvie C., Weissbart S.J., Priyanka K.A. et al. Brain activation during the voiding phase of micturition in healthy adults: a meta-analysis of neuroimaging studies. Clin Anat 2019;32(1):13–9.
DOI: 10.1002/ca.23244
39. Путилина М.В. Применение нейропептидов животного происхождения в терапии неврологических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(9):37–42.
DOI: 10.17116/jnevro202312309137
Putilina M.V. The use of neuropeptides of animal origin in the treatment of neurological diseases. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2023;123(9):37–42. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro202312309137

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» к.м.н. К.Л. Полежаеву за административную поддержку исследования.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the chief physician of the Regional Clinical Hospital K.L. Polezhaev, PhD, for administrative support of the study.

Вклад авторов

Э.А. Мельник: основной вклад в разработку концепции и дизайна исследования, обзор литературы, проведение клинических исследований и анкетирования, назначение фармакотерапии, ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание статьи;

Н.Г. Жукова, А.Г. Калинин: значительный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательной версии статьи;

Р.В. Салюков: обзор литературы, обсуждение результатов, написание и редактирование статьи;

А.В. Бершадский: обзор литературы, обсуждение результатов, написание статьи.

Authors' contributions

E.A. Melnik: major contribution to the concept and design of the study, literature review, conducting clinical studies and questionnaires, prescribing pharmacotherapy, maintaining a database, analyzing and interpreting data, statistical processing of results, article writing;

N.G. Zhukova, A.G. Kalinichev: significant contribution to the concept and design of the study, article editing, manuscript final approval;

R.V. Salyukov: literature review, discussion of results, article writing and editing;

A.V. Bershadsky: literature review, discussion of results, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0009-0005-1526-2884>

Н.Г. Жукова / N.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

А.Г. Калинин / A.G. Kalinichev: <https://orcid.org/0000-0002-2534-6329>

Р.В. Салюков / R.V. Salyukov: <https://orcid.org/0009-0002-7128-6400>

А.В. Бершадский / A.V. Bershadsky: <https://orcid.org/0000-0002-5256-8410>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании АО «Фарм-Синтез», Россия, торговое название препарата «Целлекс», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The study was conducted with the support of “Pharm-Sintez”, JSC, Russia, trade name of the drug is “Cellex”, which in no way influenced the opinion of the authors.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом БУЗ Омской области «Областная клиническая больница». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical local Ethics Committee of the Regional Clinical Hospital. All patients gave written informed consent to participate in the study.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА: АКЦЕНТ НА ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.А. Клименко^{1, 2}, А.А. Кондрашов¹, Н.А. Шостак¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Цель работы – продемонстрировать комплексный подход к ведению пациента с длительно текущей генерализованной тофусной подагрой с учетом сопутствующей патологии, а также проанализировать факторы, влияющие на приверженность к терапии и модификацию образа жизни.

Материал и методы. Пациент Н., 54 лет, с 16-летним анамнезом подагры и наличием множественных тофусов, гиперурикемией, хронической болезнью почек С2-стадии (скорость клубочковой фильтрации 69,8 мл/мин/1,73 м²), дислипидемией, ожирением I степени и нефролитоазом. Проведена комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная диагностика, верифицированы характер суставных изменений и степень коморбидности. Назначены уратснижающая терапия фебуксостатом (80 мг/сут), профилактика рецидивов подагрического артрита колхицином (0,5 мг/сут), розувастатин (10 мг/сут) и мероприятия по коррекции диеты и массы тела.

Результаты. На фоне проводимой терапии в течение 4 мес достигнут стойкий клиничко-лабораторный эффект: уровень мочевой кислоты снизился до 282 мкмоль/л, рецидивов артрита не зафиксировано, отмечена положительная динамика в отношении объема тофусной инфильтрации. У пациента высокий уровень приверженности, он соблюдает режим терапии и рекомендации по рациону и физической активности.

Заключение. Современное ведение подагры требует комплексного подхода, включающего медикаментозную терапию и изменение образа жизни, однако на практике лишь немногие пациенты достигают целевых уровней мочевой кислоты, что указывает на необходимость усиления профилактики, образовательных программ и повышения приверженности к лечению.

Ключевые слова: подагра, тофусная подагра, диета, уратснижающая терапия, подагрический артрит, колхицин, инфламмазома, нестероидный противовоспалительный препарат

Для цитирования: Клименко А.А., Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Хроническая тофусная подагра: акцент на изменение образа жизни и приверженность к лечению (клинический случай). Клиницист 2025;19(2):39–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K743>

Chronic tophaceous gout: emphasis on lifestyle modification and treatment adherence

A.A. Klimenko^{1, 2}, A.A. Kondrashov¹, N.A. Shostak¹

¹N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Contacts: Alesya Alexandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Aim. To illustrate a comprehensive approach to management of a patient with long-standing generalized tophaceous gout, taking into account concomitant comorbidities, as well as to analyze the factors influencing adherence to therapy and lifestyle modification.

Material and methods. Patient N., 54 years old, with a 16-year history of gout, multiple tophi, hyperuricemia, stage C2 chronic kidney disease (glomerular filtration rate 69.8 ml/min/1.73 m²), dyslipidemia, grade 1 obesity, and nephrolithiasis. A comprehensive clinical, laboratory, and instrumental diagnostic evaluation was performed, and the nature of joint changes and the comorbidity degree were verified. Specialists prescribed uric acid-lowering therapy with febuxostat (80 mg/day), along with preventing therapy for recurrent gouty arthritis using colchicine (0.5 mg/day), rosuvastatin (10 mg/day), and measures for dietary and weight correction.

Results. Against the background of the ongoing therapy, a sustained clinical and laboratory effect was achieved over four months: serum uric acid levels decreased to 282 μmol/L, no arthritis recurrences were recorded, and positive dynamics in the volume of tophaceous infiltration were observed. The patient demonstrates a high level of compliance, following the treatment regimen and recommendations on diet and physical activity.

Conclusion. Modern management of gout requires a comprehensive approach that includes pharmacotherapy and lifestyle modification. However, in practice, only a few patients achieve target uric acid levels, indicating the need to strengthen prevention, educational programs, and improve adherence to treatment.

Keywords: gout, tophaceous gout, diet, uric acid-lowering therapy, gouty arthritis, colchicine, inflammasome, non-steroidal anti-inflammatory drug

For citation: Klimenko A.A., Kondrashov A.A., Shostak N.A. Chronic tophaceous gout: emphasis on lifestyle modification and treatment adherence. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):39–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K743>

Введение

Подагра — воспалительное метаболическое заболевание, связанное с высокой частотой сопутствующей патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемию, заболевания почек и метаболический синдром. Подагрой страдают около 941,2 млн взрослых во всем мире, из которых в 15 % случаев подагра имеет раннее начало (1-й приступ до 40-летнего возраста), что делает оценку прогноза и изучение предикторов ответа на терапию крайне важными [1, 2].

Несмотря на то что подагра известна с давних времен, имеет яркую клиническую картину острого или хронического рецидивирующего артрита с отложением кристаллов моноурата натрия как в суставах, так и различных тканях организма, а также имеются достижения в лечении гиперурикемии, заболевание остается одним из самых распространенных воспалительных артритов с развитием тяжелых форм [3, 4].

Поиск публикаций по слову “gout” в базе PubMed за последний год выявляет 1329 статей, из которых 89 посвящено описанию клинических случаев. Тщательный анализ клинических наблюдений показывает, что 46,1 % публикаций посвящены проблеме тофусной подагры, в том числе с атипичными, редкими локализациями патологии, 11,2 % — осложнениям гипоурикемической терапии, 7,9 % — тяжелому течению с развитием, например гемофагоцитарного синдрома, 8,9 % — хирургическому лечению подагры, 7,9 % — дифференциальному диагнозу заболевания и остальные 18 % публикаций — другим проблемам, связанным с микрокристаллическим артритом [5–12].

Хроническая тофусная подагра, как правило, возникает после 10 лет и более рецидивирующего течения полиартикулярного подагрического артрита [13].

Тофусы обычно обнаруживаются на ушных раковинах, лучезапястных, коленных и локтевых суставах, в области суставов пальцев кистей и стоп, ахилловых сухожилий, иногда на склере, субконъюнктивально и даже на клапанах сердца [14, 15]. Тофусная подагра ассоциируется со значительным риском инфицирования и изъязвления тофусов, деструкции суставов с развитием их функциональной недостаточности, а также возникновения подагрической нефропатии, коморбидной патологии [16]. В то время как острый подагрический артрит и обострения хронического купируются колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами, долгосрочный контроль с применением уратснижающей терапии аллопуринолом или фебуксостатом имеет важное значение для предотвращения прогрессирования заболевания [17–20].

Цель работы — продемонстрировать комплексный подход к ведению пациента с длительно текущей генерализованной тофусной подагрой с учетом сопутствующей патологии, а также проанализировать факторы, влияющие на приверженность к терапии и модификацию образа жизни.

Клинический случай

Пациент Н., 54 лет, госпитализирован в октябре 2024 г. в ревматологическое отделение с жалобами на боль в суставах кистей и стоп, изменение их формы, ограничение объема движений в суставах кистей, наличие подкожных образований различного размера в области кистевых и локтевых суставов и на ушных раковинах.

Дебют заболевания 16 лет назад с острого артрита I плюснефалангового сустава правой стопы, который купировался на фоне приема НПВП в течение 7–10 дней. За медицинской помощью не обращался. В дальнейшем

эпизоды артрита повторялись до 3–4 раз в год, в основном на фоне погрешностей в диете (избыточное потребление мясных продуктов, алкоголя). Через 5 лет после 1-го эпизода впервые обратился за медицинской помощью к хирургу в поликлинику по месту жительства, где был установлен диагноз подагры, рекомендованы соблюдение диеты с низким содержанием пуринов и прием аллопуринола 300 мг/сут с последующим увеличением дозы под контролем сывороточного уровня мочевой кислоты (МК). Пациент принимал аллопуринол в течение 6 мес, уровень МК не контролировал, старался придерживаться диеты, на фоне чего новых эпизодов артритов не было, однако в дальнейшем прием аллопуринола самостоятельно отменил. Через полгода вновь развился острый артрит левого голеностопного и правого коленного суставов, пациент самостоятельно принимал нимесулид 200 мг/сут и аллопуринол 300 мг/сут в течение 3 нед, на фоне чего явления артрита полностью купировались. В дальнейшем повторные эпизоды артрита развивались до 6 раз в год, при каждой повторной подагрической атаке принимал курсы различные НПВП и аллопуринол 300 мг/сут, старался в эти периоды придерживаться гипоурикемической диеты. Также около 7 лет назад отметил появление подкожных образований в области суставов кистей, локтевых суставов и ушных раковин, увеличивающихся со временем в размере. В течение последних 6 мес появились боль в области суставов кистей и стоп, коленных суставов, ограничение подвижности суставов кистей. После консультации в Университетской клинике терапии и ревматологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова госпитализирован в ревматологическое отделение для дообследования и подбора терапии.

Вредные привычки: курит с 35 лет по 1 пачке сигарет в день (индекс курящего человека 19 пачко-лет), алкоголь употребляет редко (пиво, крепкие алкогольные напитки).

При госпитализации в отделение состояние средней степени тяжести. Гиперстенического телосложения, избыточного питания. Рост 177 см, масса тела 98 кг, индекс массы тела 31,3 кг/м². Окружность талии 108 см. Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски, тургор сохранен. Периферических отеков нет. На ушных раковинах тофусы размером до 5 мм. Деформация пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов обеих кистей за счет тофусов. Болезненность при пальпации II–III пястно-фаланговых суставов левой кисти и III пястно-фалангового и IV проксимального межфалангового суставов правой кисти (рис. 1).

Кисти в кулак сжимает не полностью, сила мышечного сжатия снижена. Ограничение объема движений в правом лучезапястном суставе. На разгибательной поверхности обоих локтевых суставов тофусы размером до 2 × 1,5 см. При движении в коленных суставах определяется интра- и периапартулярный хруст, движения в полном объеме. Деформация I плюснефаланговых суставов



Рис. 1. Пациент Н., 54 года. Множественные тофусы в области пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов
Fig. 1. Patient N., 54 years old. Multiple tophi in the metacarpophalangeal, proximal, and distal interphalangeal joints

обеих стоп. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца звонкие, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 72 в минуту. Артериальное давление 130/78 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет.

В клиническом анализе крови содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в пределах референсных значений, лейкоцитарная формула без особенностей, скорость оседания эритроцитов 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено увеличение содержания МК до 577 мкмоль/л, креатинина до 104 мкмоль/л, С-реактивного белка до 7,3 мг/л (норма – 0–5 мг/л), общего холестерина до 6,7 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности до 4,32 ммоль/л, а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности до 0,98 ммоль/л, в остальных показателях, в том числе уровне глюкозы, отклонений от нормальных значений нет. Общий анализ мочи: удельный вес 1013, реакция кислая, лейкоциты – 3–4 в поле зрения, наличие солей – уратов, в остальном – без особенностей. МК в суточной моче составила 3,88 ммоль (норма – 1,48–4,43 ммоль/сут).

По данным рентгенографии суставов кистей определяются сужение суставных щелей пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, в головке II пястной кости слева кистовидный дефект костной

ткани со склеротическим ободком размером до 5 мм (симптом «пробойника»), единичные костные эрозии головок III–IV пястных костей справа и III пястной кости слева, мягкие ткани вокруг суставов уплотнены за счет тофусов. Результат рентгенографии суставов стоп: мягкие ткани в области I плюснефаланговых суставов уплотнены, имеются множественные кисты со склеротическим ободком (симптом «пробойника») и пролиферативные изменения в головках I плюсневых костей. На электрокардиограмме ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца, частота сердечных сокращений 80 в минуту. По данным ультразвукового исследования почки расположены типично, нормальных размеров, дифференцировка прослеживается, в правой почке определяется 3 конкремента диаметром до 3 мм, в левой почке — один конкремент 4,1 мм.

На основании проведенного обследования установлен диагноз «M10.0. Подагра, тофусная форма, хронический рецидивирующий артрит. Функциональная недостаточность III степени. Подагрическая нефропатия: конкременты обеих почек. Хроническая болезнь почек стадии C2 (скорость клубочковой фильтрации 69,8 мл/мин/1,73 м²). Дислипидемия. Ожирение I степени, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет по шкале SCORE2 — 8,4 % (умеренный риск)».

Пациенту начата терапия фебуксостатом 80 мг/сут под контролем уровня МК через 3–4 нед, колхицином 0,5 мг/сут в течение 6 мес для профилактики обострений подагрического артрита; с целью коррекции дислипидемии — розувастатин 10 мг/сут. Также рекомендованы регулярная физическая активность с целью коррекции массы тела, соблюдение диеты с низким содержанием пуринов и жиров животного происхождения, отказ от алкоголя.

При повторном осмотре через 4 мес новых эпизодов подагрического артрита не выявлено; отмечается уменьшение размеров тофусов в области локтевых суставов. Уровень МК в сыворотке крови составил 282 мкмоль/л, а С-реактивного белка — 2,8 мг/л. Пациент продолжает придерживаться назначенной терапии (по шкале Мориски–Грина — высокая приверженность к лечению), соблюдает гипоурикемическую диету.

Обсуждение

Подагра — это заболевание вследствие нарушения пуринового обмена, характеризующееся длительной гиперурикемией и отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях. Распространенность подагры во всем мире колеблется от 0,1 до ~10 % (распространенность гиперурикемии составляет ~21,4 %), а заболеваемость — от 0,3 до 6 случаев на 1 тыс. человеко-лет, причем заболеваемость подагрой во многих развитых странах в последние годы увеличивается [21, 22].

Распространенность подагры значительно выше у мужчин и увеличивается с возрастом [18]. Несмотря на то что распространенность тофусной подагры,

в основном ее генерализованной формы, снизилась в последние годы, заболевание все еще существует, вероятно, из-за отсутствия своевременных диагностики и лечения [16]. В приведенном клиническом случае у пациента среднего возраста мужского пола с длительностью заболевания более 16 лет имелись генерализованные, больших размеров тофусы в области суставов, ушных раковин. Течение заболевания осложнилось выявленным бессимптомным нефролитиазом, а также наличием коморбидной патологии, а именно ожирения и дислипидемии с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE2. Прослеживалась четкая связь частых рецидивов подагрического артрита с нарушением диеты, отсутствием регулярного приема уратснижающей терапии, т. е. с низкой приверженностью к лечению, которые привели к нарушению функционального статуса пациента.

Предстояло решить несколько важных вопросов:

1. Как модифицировать образ жизни пациента с подагрой?
2. Как повысить приверженность к базисной уратснижающей терапии?
3. Как профилактировать рецидивы подагрического артрита?
4. Нужна ли дополнительная терапия с учетом сопутствующей патологии?

Современные рекомендации по диете при подагре (2024–2025 гг.) стали менее строгими, но более персонализированными [17, 18, 22–25].

Ранее в рекомендациях, как российских, так и зарубежных, жестко ограничивали все высокопуриновые продукты, однако теперь сделан акцент на типе (растительные, животные) пуринов и индивидуальной реакции [18]. Наибольший риск развития обострения подагрического артрита ассоциируется с приемом красного мяса, субпродуктов, анчоусов и пива, умеренный риск — бобовых, шпината, цветной капусты, т. е. их можно употреблять в небольших количествах вне обострения, а минимальный риск связан с приемом в пищу грибов и спаржи.

В исследовании Y. Zhang и соавт. показана зависимость «доза—реакция» между увеличением потребления пуринов и риском обострения подагры [23]. Однако в другом рандомизированном клиническом исследовании, посвященном обучению пациентов низкому потреблению пуринов, несмотря на значительные улучшения в знаниях больных о питании, не продемонстрировано снижение концентрации МК в крови по сравнению с контрольной группой. При этом пациенты в исследуемой группе ($n = 30$) получали уратснижающую терапию и имели уровень МК в крови на момент включения в целевом диапазоне [24]. Показано, что жирные молочные продукты (цельное молоко, сыр и йогурт) могут снижать риск обострения подагры. Кефир и творог особенно полезны из-за содержащихся в них пробиотиков. Кофе (с кофеином

или без) не только не запрещен, но рекомендуется употреблять по 3–4 чашки в день, так как доказан его гипоурикемический эффект. Зеленый чай не влияет на уровень МК. Отмечено, что употребление в пищу вишни и черешни (200–300 г в день) снижает частоту приступов подагрического артрита на 35 %. Исследования о роли витамина С (500 мг/сут) при подагре продемонстрировали необходимость употребления в пищу цитрусовых для снижения уровня МК в крови. Рекомендуется с осторожностью использовать продукты, содержащие фруктозу (яблоки, виноград, мед). Орехи и семена (миндаль, грецкие, чиа) можно употреблять в пищу при подагре без ограничений. Несмотря на содержание пуринов, лосось и льняное масло разрешены 1–2 раза в неделю за счет противовоспалительного эффекта содержащихся в них омега-3 жирных кислот. Также приводятся некоторые уточнения относительно алкогольных напитков при подагре. Пиво, включая безалкогольное, запрещено из-за гуанозина, который повышает уровень МК и вызывает обострение подагрического артрита. В некоторых исследованиях продемонстрирована допустимость применения сухого белого/красного вина по 1–2 бокала в день. Крепкий алкоголь допускается до 30–50 г в день, но лучше его исключить. Интересные исследования касаются роли фолиевой кислоты, которая может ингибировать ксантиноксидазу как аллопуринол. В настоящее время разрешены к употреблению томаты, яйца. Показано, что куркумин уменьшает воспаление. Голодание, как и кетодиета, резко повышают уровень МК. Даже идеальная низкопуриновая диета снижает МК лишь на 10–15 %, поэтому при подагре необходим тщательный контроль гиперурикемии с помощью лекарственных препаратов (аллопуринола или фебуксостата) [22–23].

Опубликовано много исследований по влиянию диеты на течение подагры, однако их основной вывод — это положительное влияние здорового питания на массу и состав тела пациента, его функциональную активность и качество жизни [19]. Значимым аргументом к уменьшению массы тела являются результаты исследования, в котором показано, что среднее снижение массы на 5 кг приводило к среднему снижению концентрации МК на 1,1 мг/дл [25]. В большом когортном исследовании U. Nguyen и соавт. показано, что ожирение ассоциируется с более высоким риском возникновения подагры, а увеличение индекса массы тела более, чем на 5 %, связано с повышением шансов рецидива подагрического артрита на 60 %. Снижение индекса массы тела более чем на 5 % в свою очередь ведет к уменьшению на 40 % риска рецидива по сравнению с пациентами со стабильной массой тела (изменением индекса массы тела в пределах 3,5 %) [26].

На основании современных рекомендаций пациента Н. было рекомендовано употреблять больше овощей, молочных продуктов, рыбы, меньше красного мяса,

ограничить спиртные напитки и отказаться от пива, курения. Объяснена необходимость снижения массы тела минимум на 5 % от исходного через повышение физической активности и подсчета калорийности пищи.

Основная цель лечения подагры — достижение клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращение рецидивов артрита и поражения внутренних органов. Показаниями для назначения уратснижающей терапии являются:

- рецидивы приступов артрита (2 и более в год);
- хронический подагрический артрит;
- наличие тофусов при клиническом обследовании;
- рентгенологические признаки подагры;
- хотя бы 1 приступ подагры в сочетании с хронической болезнью почек 3–5 стадии или нефролитиазом.

В качестве гипоурикемической (базисной) терапии подагры применяют 2 группы лекарственных препаратов: ингибиторы ксантиноксидазы, снижающие синтез МК (аллопуринол и фебуксостат), и урикозурические препараты, способствующие повышению экскреции МК.

Учитывая низкую приверженность к терапии аллопуринолом, пациенту Н. был рекомендован прием фебуксостата, являющегося селективным ингибитором ксантиноксидазы, метаболизирующегося в печени и почти не экскретируемого почками в отличие от аллопуринола. Если в течение месяца при приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут уровень МК в крови не снижается до целевых значений (<360 мкмоль/л), то дозу увеличивают до 120 мг/сут. Показано, что прием фебуксостата чаще приводит к достижению целевого уровня МК и имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с аллопуринолом. В исследованиях установлено, что лечение фебуксостатом не приводит к прогрессированию хронической болезни почек, поэтому может назначаться при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² [4, 27].

В начале 2025 г. опубликована статья, на русском языке именуемая «Колхицин — феникс из пепла», в которой внимание клиницистов привлечено к колхицину в связи с его новыми показаниями по профилактике сердечно-сосудистого риска наравне с классическими препаратами, купированию острого подагрического артрита, а также профилактике его рецидивов, лечению аутовоспалительных заболеваний [28, 29].

Колхицин — алкалоид, выделяемый из растений рода *Colchicum* (например, *C. autumnale*), основной механизм действия которого связан с подавлением сборки микротрубочек и модуляцией воспалительных процессов [30].

Ингибирование полимеризации микротрубочек. Колхицин связывается с тубулином, препятствуя его полимеризации в микротрубочки. Это происходит за счет образования необратимого комплекса с β -тубулином. Микротрубочки участвуют в различных клеточных

процессах, включая поддержание формы клетки, внутриклеточный транспорт, секрецию цитокинов и хемокинов, миграцию клеток, а также регуляцию ионных каналов и деление клеток. Колхицин блокирует образование митотического веретена и останавливает клеточный цикл на стадии метафазы (митозблокирующее действие) [31]. Колхицин подавляет подвижность нейтрофилов и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что важно при лечении подагры.

Противовоспалительное действие. Колхицин модулирует воспаление несколькими путями: подавление активации NLRP3-инфламмосомы, что приводит к снижению выработки интерлейкина 1β (ключевого провоспалительного цитокина); ингибирование хемотаксиса и адгезии нейтрофилов за счет нарушения функции микротрубочек; снижение высвобождения медиаторов воспаления (например, лейкотриенов). Эффективность колхицина при подагре связана с угнетением нейтрофильной инфильтрации в суставах [32].

Колхицин — один из основных препаратов для лечения острого приступа подагры и профилактики рецидивов. Показаниями к его назначению являются острый приступ подагры, причем колхицин является препаратом 1-й линии терапии и особенно эффективен при приеме в первые 12–36 ч от начала приступа, а также профилактика обострений подагрического артрита: он назначается при старте уратснижающей терапии (аллопуринола или фебуксостата) на 3–6 мес для предотвращения «феномена обострения» и при периодических приступах (≥ 2 в год) для длительной профилактики в низких дозах.

Для купирования острого приступа по рекомендациям Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов рекомендуются 2 схемы: низкодозная (1,0–1,2 мг в 1-й прием, затем 0,5–0,6 мг через 1 ч, максимальная суточная доза — 1,8 мг; является предпочтительной) и традиционная (0,5–0,6 мг каждые 2–3 ч до купирования симптомов или появления побочных эффектов, максимально 6–8 мг/сут) [33, 34].

Для профилактики обострений колхицин рекомендуют в дозе 0,5–0,6 мг 1–2 раза в сутки, максимально 1,2 мг/сут в течение 3–6 мес при старте терапии аллопуринолом или фебуксостатом или до 12 мес при частых рецидивах подагрического артрита [33, 34].

Необходимо учитывать противопоказания для назначения колхицина: наличие хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, печеночной недостаточности, особенно ассоциированной с циррозом печени, гематологических заболеваний (лейкопении, анемии), применение сильных ингибиторов цитохрома P450 3A4 (кларитромицина, циклоспорина). Побочные эффекты колхицина могут нивелироваться назначением его в низких дозах. Однако следует помнить о возможном развитии при длительном приеме поражения желудочно-кишечного тракта (в 80 %

случаев диареи, тошноты, рвоты), требующего снижения дозы, миопатии и нейропатии, миелосупрессии при передозировке.

В недавно опубликованном российском открытом проспективном, сравнительном, рандомизированном клиническом исследовании изучены эффективность и безопасность разных доз колхицина (0,5 и 1,0 мг/сут), применяемого для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой [35]. Всего в исследование включены 96 пациентов с этим диагнозом, которым инициирована терапия фебуксостатом по 80 мг/сут. Пациентов рандомизировали в 3 группы: в 1-й больные получали колхицин по 0,5 мг/сут, во 2-й — 1 мг/сут, в 3-й колхицин не использовался. Длительность наблюдения составила 6 мес. Сравнивали частоту приступов артрита, их тяжесть и периодичность нежелательных явлений. В результате анализа полученных данных авторы показали отсутствие различий в частоте приступов в группах пациентов, принимавших колхицин по 0,5 и 1,0 мг/сут ($p = 0,6$). Основным выводом исследования — применение колхицина в дозе 0,5 мг/сут оправдано для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой в связи с тем, что по эффективности идентично большей дозе.

На основании приведенных российских и зарубежных данных, пациенту Н. был назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут на 6 мес с целью профилактики рецидивов подагрического артрита при инициации терапии фебуксостатом. В течение последующих 4 мес атаки подагрического артрита отсутствовали, что подтвердило эффективность выбранной тактики лечения.

Уратный нефролитиаз является одной из форм поражения почек при подагре, встречается в европейской популяции с частотой от 5 до 10 %. Его развитие связано с несколькими условиями: чрезмерно кислая реакция мочи, гиперурикемия и гиперурикозурия, сниженный объем образующейся мочи, а также наличие таких сопутствующих заболеваний, как подагра, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром [36]. Известно, что при pH мочи $< 6,5$ происходит кристаллизация МК с образованием камня, а при pH $> 6,5$ — растворение [37]. Клиническая картина уратного нефролитиаза характеризуется длительным, практически бессимптомным наличием уратных конкрементов в почках, которое может сменяться эпизодами почечных колик, сочетаться с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом [18].

Необходимо проводить обучение пациентов определению pH мочи с помощью тест-полосок в амбулаторных условиях (целевой уровень — 6,1–7,1). Для достижения целевых значений pH мочи рекомендуют принимать щелочные цитратные смеси в профилактических дозах, например Блемарен в дозе 6–18 г гранулята в сутки или бикарбонат натрия — 1,5 г 3 раза в сутки. Желательно пить в количестве, обеспечивающем выделение 2 л/сут и более мочи (щелочная минеральная

вода без газа до 0,5–1,0 л/сут, обезжиренное молоко, цитрусовые и ягодные соки/морсы и др.).

Применяется фитотерапия, например растительным комплексом Урисан, который обладает гипоурикемическим и противовоспалительным действием.

Урикозурические препараты не рекомендуются назначать при умеренной и тяжелой хронической болезни почек, а также у больных нефролитиазом, что легло в основу формирования рекомендаций в рассматриваемом клиническом наблюдении.

Заключение

Современная стратегия ведения пациента с подагрой направлена на предотвращение у него рецидивов артрита, развития функциональной недостаточности суставов и коморбидной патологии. Лекарственная терапия, включающая препараты как для купирования боли и воспаления при острой атаке (НПВП, глюко-

кортикоиды и колхицин), так и для снижения уровня МК и предотвращения прогрессирования заболевания (аллопуринол и фебуксостат), должна назначаться в комплексе с рекомендациями по модификации образа жизни, разъяснением основных положений о диете, учитывать сопутствующую патологию.

Показано, что лишь небольшая доля пациентов с подагрой регулярно принимают уратснижающую терапию, достигают целевых уровней МК в крови и удерживают их хотя бы в течение 12 мес с момента установления диагноза [35]. Представленный клинический случай демонстрирует большой разрыв между клиническими рекомендациями и реальной практикой в лечении подагры, который должен быть успешно преодолен через интеграцию методов первичной и вторичной профилактики заболевания, включающих образовательные программы, повышение приверженности к терапии, побуждение пациента к ведению здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Safiri S., Kolahi A.A., Cross M. et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(11):1916–27. DOI: 10.1002/art.41404
- Amatucci A.J., Padnick-Silver L., LaMoreaux B., Bulbin D.H. Comparison between early-onset and common gout: a systematic literature review. *Rheumatol Ther* 2023;10(4):809–23. DOI: 10.1007/s40744-023-00565-x
- Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 1):S1. DOI: 10.1186/ar1906
- Клименко А.А., Шостак Н.А., Андрияшкина Д.А., Кондрашов А.А. Подагра: возможности оптимизации лечения. *Клиницист* 2024;18(3):69–78. DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723
- Klimenko A.A., Shostak N.A., Andriyashkina D.A., Kondrashov A.A. Gout: possibilities of treatment optimization. *Klinicist = The Clinician* 2024;18(3):69–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723
- Neupane D., Lageju N., Jaiswal L.S. et al. Tophaceous gout. *Clin Case Rep* 2024;12(6):e9033. DOI: 10.1002/ccr3.9033
- Wang Y., Ma R., Ruan B., Guo M. Vocal cord gout nodules: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2025;104(1_suppl):287S–90S. DOI: 10.1177/01455613221137225
- Han X., Zhang Y. Nasal tophi. *Ann Rheum Dis* 2024;83(7):957. DOI: 10.1136/ard-2023-225246
- Kalfoutzou A., Doumana A., Karamolegkou A.I. et al. DRESSed for distress: a case of allopurinol-induced DRESS syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2024;66(6):929–34. DOI: 10.3897/folmed.66.e126615
- Yang W., Yang C. Septic arthritis caused by gout progressed to sepsis and hemophagocytic syndrome. *Heliyon* 2024;10(9):e30583. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30583
- Li X., Song X., Pan Z., Wei P. Surgical treatment of ulcerating tophaceous gout. *Asian J Surg* 2024;47(6):2839–40. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.02.088
- Barbon D.A., Williams T.P., Hulse H.B., Hansford B.G. Primary lymphoma of bone of the little finger: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 2024;53(8):1645–50. DOI: 10.1007/s00256-024-04576-9
- Bachmann M., Zachariassen K., Pauli C. et al. Ultrasound-guided synovial biopsy. *Praxis (Bern 1994)* 2024;113(11–12):318–20. (in German). DOI: 10.23785/PRAXIS.2024.11.006
- Dalbeth N., Gosling A.L., Gaffo A., Abhishek A. Gout. *Lancet* 2021;397(10287):1843–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9
- Sarma P., Das D., Deka P., Deka A.C. Subconjunctival urate crystals: a case report. *Cornea* 2010;29(7):830–2. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c58ecb
- Iacobellis G. A rare and asymptomatic case of mitral valve tophus associated with severe gouty tophaceous arthritis. *J Endocrinol Invest* 2004;27(4):965–6. DOI: 10.1007/BF03347542
- Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011;364(5):443–52. DOI: 10.1056/NEJMcpr1001124
- Подагра. Клинические рекомендации РФ 2013–2017. Доступно по: https://diseases.medelement.com/?searched_data=diseases&q=подагра&mq=&tq=&diseases_filter_type=list&diseases_content_type=9§ion_medicine=0&category_mkb=0&parent_category_mkb=0
- Gout. Clinical guidelines of the Russian Federation 2013–2017. Available at: https://diseases.medelement.com/?searched_data=diseases&q=подагра&mq=&tq=&diseases_filter_type=list&diseases_content_type=9§ion_medicine=0&category_mkb=0&parent_category_mkb=0
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
- Gwinnutt J.M., Wiczorek M., Rodriguez-Carrio J. et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses. *RMD Open* 2022;8(2):e002167. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002167
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(7):380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15(1):123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9

23. Zhang Y., Chen C., Choi H. et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1448–53. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201215
24. Holland R., McGill N.W. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J* 2015;45(2):189–94. DOI: 10.1111/imj.12661
25. Gibson T., Kilbourn K., Horner I., Simmonds H.A. Mechanism and treatment of hypertriglyceridaemia in gout. *Ann Rheum Dis* 1979;38(1):31–5. DOI: 10.1136/ard.38.1.31
26. Nguyen U.D., Zhang Y., Louie-Gao Q. et al. Obesity paradox in recurrent attacks of gout in observational studies: clarification and remedy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(4):561–6. DOI: 10.1002/acr.22954
27. Петрова М.С., Шемеровская Т.Г., Мазуров В.И. Актуальные проблемы лечения подагры. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2011;3(1):75–9.
Petrova M.S., Shemerovskaya T.G., Mazurov V.I. Actual problems of gout treatment. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya* = Bulletin of the Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2011;3(1):75–9. (In Russ.).
28. Lunzer R., Delle-Karth G., Zeitlinger M. et al. Colchicine – Phoenix from the ashes. *Wien Klin Wochenschr* 2025;137(Suppl 1): 1–33. (In German). DOI: 10.1007/s00508-024-02490-7
29. Banco D., Mustehsan M., Shah B. Update on the role of colchicine in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2024;26(4):191–8. DOI: 10.1007/s11886-024-02026-5
30. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(3):341–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
31. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. 6th ed. New York: Garland Science, 2014. 1464 p.
32. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(3):218–27. DOI: 10.1007/s11926-008-0036-3
33. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
34. Schlesinger N., Pillinger M.H., Lipsky P.E. Knowledge of and stated adherence to the 2020 American College of Rheumatology guideline for gout management: results of a survey of US rheumatologists. *J Rheumatol* 2025;52(1):77–86. DOI: 10.3899/jrheum.2023-0981
35. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. и др. Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой. Научно-практическая ревматология 2025;63(2):197–201. DOI: 10.47360/1995-4484-2025-197-201
Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V. et al. Efficacy and safety of long-term administration of various doses of colchicine in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice 2025;63(2):197–201. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2025-197-201
36. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современный взгляд на механизмы развития уратного нефролитиаза. Клиническая нефрология 2015;(5–6):39–47.
Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Modern view on mechanisms of uric acid nephrolithiasis. *Klinicheskaya nefrologiya* = Clinical Nephrology 2015;(5–6):39–47. (In Russ.).
37. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. Эффективная фармакотерапия 2016;(41):10–5.
Alyayev Yu.G., Rudenko V.I. Modern aspects of drug treatment of patients with kidney stone disease. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy 2016;(41):10–5.

Вклад авторов

А.А. Клименко, А.А. Кондрашов: анализ литературы, написание статьи;
Н.А. Шостак: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov: literature review, article writing;
N.A. Shostak: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Н.А. Шостак является главным редактором журнала «Клиницист» с 2006 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician journal since 2023 but is not related to the decision to publish the article. N.A. Shostak has been the editor-in-chief of the Clinician journal since 2006 but is not related to the decision to publish the article. This article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 13.05.2025. Принята к публикации: 30.06.2025. Опубликовано онлайн: 25.08.2025.

Article submitted: 13.05.2025. Accepted for publication: 30.06.2025. Published online: 25.08.2025.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.А. Клименко^{1,2}, Е.О. Зайнутдинова¹, М.О. Анищенко¹, Н.А. Демидова^{1,2}, В. Мориц¹, Н.С. Чипигина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Инфекционный эндокардит, несмотря на прогресс в подходах к терапии, остается тяжелым жизнеугрожающим заболеванием с высоким уровнем летальности. Рост резистентности к антибиотикам, а также способность микроорганизмов формировать биопленки осложняют лечение болезни. Имеющиеся рекомендации подчеркивают необходимость раннего начала эмпирической антибактериальной терапии сразу после взятия крови на бактериологическое исследование с последующей коррекцией в зависимости от выявленной чувствительности микроорганизмов. Применяются комбинации внутривенных форм бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия, эффективных в отношении бактерий в составе биопленок. В литературе активно обсуждается вопрос перехода от внутривенных форм антибактериальных препаратов к амбулаторной пероральной антибактериальной терапии. Ключевые проблемы в лечении инфекционного эндокардита на современном этапе – толерантность микроорганизмов, способных образовывать биопленки, к проводимому лечению и рост антибиотикорезистентности. Для улучшения исходов инфекционного эндокардита необходимы совершенствование микробиологической диагностики, внедрение новых терапевтических стратегий и соблюдение клинических рекомендаций. Следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенности возбудителя, имеющиеся факторы риска. Совокупное действие антибактериальных препаратов, как «традиционных», так и «новых», а также применение препаратов, не относящихся к группе антибактериальных, возможно позволят значительно увеличить выживаемость и уменьшить количество осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, резистентность к антибактериальным препаратам, биопленка, антибактериальная терапия, метициллин-резистентный стафилококк, метициллин-чувствительный стафилококк, пероральная ступенчатая терапия инфекционного эндокардита, телеванцин, далбаванцин, цефтаролин, фаготерапия, гипербарическая оксигенотерапия

Для цитирования: Клименко А.А., Зайнутдинова Е.О., Анищенко М.О. и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита: современные направления и перспективы. Клиницист 2025;19(2):47–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K742>

Antibacterial therapy for infective endocarditis: current approaches and prospects

A.A. Klimentenko^{1,2}, E.O. Zainutdinova¹, M.O. Anishchenko¹, N.A. Demidova^{1,2}, V. Morits¹, N.S. Chipigina¹

¹N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Contacts: Natalia Aleksandrovna Demidova ndemidova03@gmail.com

Despite the progress in treatment approaches, infective endocarditis remains a severe life-threatening disease with high mortality rate. Growing antibiotic resistance, as well as the ability of microorganisms to form biofilms, complicate the treatment of this disease. The available guidelines emphasize the need for early initiation of empirical antibiotic therapy immediately after blood sampling for bacteria culture test, followed by correction depending on the sensitivity of microorganisms. Combinations of intravenous broad-spectrum bactericidal antibiotics effective against bacteria in biofilms are used. The issue of switching from intravenous forms of antibiotics to outpatient oral therapy is actively

discussed in literature. The key problems in treatment of infective endocarditis at the present stage are the tolerance of microorganisms capable of forming biofilms to ongoing treatment and the growth of antibiotic resistance. Improved microbiological diagnostics, introduction of new therapeutic strategies, and compliance with clinical guidelines are necessary to improve outcomes of infective endocarditis. Individual characteristics of the patient, characteristics of the pathogen, and possible risk factors should be taken into account. The combined effect of antibacterial drugs, both "traditional" and "new", as well as the use of drugs that do not belong to the antibacterial group, may significantly increase survival and reduce the number of complications in patients with infective endocarditis.

Keywords: infective endocarditis, antibiotic resistance, biofilms, antibacterial therapy, methicillin-resistant staphylococci, methicillin-sensitive staphylococci, oral step-down therapy of infective endocarditis, televancin, dalbavancin, ceftaroline, phage therapy, hyperbaric oxygen therapy

For citation: Klimenko A.A., Zainutdinova E.O., Anishchenko M.O. et al. Antibacterial therapy for infective endocarditis: current approaches and prospects. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):47–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K742>

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное прямой инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами) эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови (протеза клапанов, внутрисердечных устройств) или, реже, — пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений пораженных структур сердца с их функциональной недостаточностью. Заболевание протекает с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными внесердечными поражениями [1]. Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 случаев на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 150, старше 80—220 случаев на 1 млн человек) [2, 3].

Являясь угрожающим жизни заболеванием, ИЭ был неизлечим до начала применения антибиотиков. После введения в клиническую практику пенициллина в середине 40-х годов прошлого века и последующего введения хирургического лечения активного ИЭ больные начали выздоравливать, а летальность снизилась до 26–50 % [4, 5]. Антимикробная терапия остается «краеугольным камнем» в лечении ИЭ, однако до сих пор, несмотря на многолетний опыт и прогресс антибактериальной терапии (АБТ), направленной на эрадикацию возбудителей, примерно в половине случаев ИЭ требуется кардиохирургическое лечение и сохраняется высокая внутрибольничная летальность — около 15–30 %; в 2019 г. ИЭ стал причиной более 66 000 летальных исходов в мире [6–9]. Хотя факторы неуспеха АБТ ИЭ в первую очередь связывают с ее поздним началом из-за трудностей диагностики, неадекватным эмпирическим выбором антибиотиков, особенно при отрицательной гемокультуре, и недостаточной продолжительностью лечения из-за несоблюдения современных рекомендаций, для улучшения исходов данного заболевания необходим поиск новых подходов к лечению, включая разработку новых анти-

бактериальных препаратов (АБП) в условиях роста резистентности микроорганизмов к традиционно применяемым, более эффективным схем АБТ, альтернативных групп препаратов, способных элиминировать возбудитель [10–12].

Этиология и эпидемиология современного инфекционного эндокардита

Микроорганизмы вызывают ИЭ в результате бактериемии путем прямой колонизации и инвазии эндокарда и прилежащих структур с повреждением, воспалительной реакцией и образованием тромботических вегетаций на внутрисердечных поверхностях. ИЭ чаще всего обусловлен микроорганизмами, способными вызывать длительную бактериемию, фиксироваться на измененном и неизменном эндокарде или искусственных материалах и образовывать биопленки [13]. К таким бактериям относятся грамположительные кокки: стафилококки (золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки), стрептококки (*Streptococcus viridans*) и энтерококки (*Enterococcus* spp.) которые вызывают 63–90,3 % случаев ИЭ и считаются его типичными возбудителями [7, 11, 14–16]. В большинстве регионов мира *S. aureus* в настоящее время являются самым частым возбудителем ИЭ, особенно в случаях, связанных с медицинской помощью, имплантацией кардиостимуляторов или внутривенным введением наркотиков. По данным многоцентрового исследования этиологии, антибиотикочувствительности и фармакоэпидемиологии ИЭ в 10 регионах России, *S. aureus* составил 46,5 % всех выделенных возбудителей [11]. Вторыми по частоте возбудителями при ИЭ естественных клапанов остаются стрептококки зеленышей группы, а при раннем ИЭ протезированных клапанов и ИЭ внутрисердечных устройств — коагулазонегативные стафилококки [1, 7, 14]. Третье место по частоте среди типичных возбудителей ИЭ занимают энтерококки, которые вызывают около 10–15 % случаев заболевания и чаще выявляются у пожилых [8, 17]. Грамотрицательные бактерии группы НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium*

hominis, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.), согласно диагностическим критериям Duke, также включены в число типичных возбудителей ИЭ, хотя они являются причиной лишь 0,5–3 % случаев заболевания у взрослых [1, 18, 19]. Другие грамотрицательные возбудители ИЭ – бактерии не-НАСЕК-группы, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., входящие, наряду с *Enterococcus faecium* и *S. aureus*, в группу высоковирулентных мультирезистентных к антибиотикам бактерий группы ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), вызывают 1,8–4 % случаев этого заболевания [17, 18, 20]. Грибы, а также очень редкие трудно культивируемые возбудители, такие как *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Tropheryma* и др., суммарно вызывают менее 4 % случаев ИЭ [17, 21].

Этиология ИЭ в конкретных случаях зависит от предрасполагающих к бактериемии условий и имеет особенности при разных клинических вариантах заболевания (табл. 1) [22].

В последние десятилетия при сохраняющемся преобладании случаев внебольничного ИЭ все более значима связь его развития с медицинскими вмешательствами (установленными протезами клапанов, постоянными внутрисердечными устройствами, процедурами гемодиализа, установкой внутривенных катетеров, госпитализацией в предшествующие 3–6 мес) как предрасполагающими факторами; в ряде стран сохраняется высокая заболеваемость ИЭ, связанным с внутривенным введением наркотических средств [17, 23–25]. Это способствует дальнейшему сдвигу этиологической структуры заболевания в сторону большей доли среди возбудителей ИЭ *S. aureus* с высокой вирулентностью и резистентностью к антибиотикам [6, 26]. Данная патология приобретает более острое течение с сохраняющимся серьезным прогнозом. При левостороннем ИЭ естественных клапанов с подострым течением, особенно в случаях, связанных со стоматологическими процедурами или мочевого инфекцией у пожилых, наиболее вероятными возбудителями остаются зеленящие стрептококки или энтерококки, что следует иметь в виду при выборе эмпирической терапии в ранней критической фазе лечения (в первые 2 нед) [14].

Принципы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Согласно действующим международным рекомендациям, при диагностике «достоверного (определенного)» и даже «вероятного» по диагностическим критериям Duke ИЭ терапия антибиотиками в соответствующих дозах должна быть начата незамедлительно, сразу после взятия крови на бактериологическое исследование [1, 14, 15]. Предпочтительно применять комбинации бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия,

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители инфекционного эндокардита в группах больных в зависимости от эпидемиологических ситуаций

Table 1. The most common pathogens causing infective endocarditis in patient groups depending on epidemiological situation

Эпидемиологический признак Epidemiological sign	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца менее года назад (ранний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent heart valve replacement surgery less than a year ago (early prosthetic valve IE)	Коагулазоотрицательные стафилококки, <i>Staphylococcus aureus</i> , аэробные грамотрицательные палочки, грибы, <i>Corynebacterium</i> Coagulase-negative staphylococci, <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-negative aerobic rods, fungi, <i>Corynebacterium</i>
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца более года назад (поздний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent heart valve replacement surgery more than a year ago (late prosthetic valve IE)	<i>S. aureus</i> , стрептококки зеленящей группы, энтерококки, грибы, НАСЕК-группа <i>S. aureus</i> , viridans streptococci, enterococci, fungi, HACEK group
Наркоманы (внутривенное введение наркотиков), госпитализированные пациенты с внутривенными катетерами и другими внутрисосудистыми устройствами Drug users (intravenous drug administration), hospitalized patients with intravenous catheters and other intravascular devices	<i>S. aureus</i> , включая MRSA, коагулазоотрицательные стафилококки, β-гемолитические стрептококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , полимикробная ассоциация <i>S. aureus</i> including MRSA, coagulase-negative staphylococci, fungi, Gram-negative aerobic bacteria including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , polymicrobial communities
Больные с постоянными внутрисердечными устройствами (электрокардиостимуляторы) Patients with permanent cardiac devices (pacemakers)	<i>S. aureus</i> , коагулазоотрицательные стафилококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, <i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, fungi, Gram-negative aerobic bacteria, <i>Corynebacterium</i>
Пациенты с заболеваниями и инфекциями мочеполовой системы, после вмешательств на мочеполовых путях, родов, аборта Patients with diseases and infections of the urogenital system, after interventions on the urogenital tracts, childbirth, abortion	<i>Enterococcus</i> , грамотрицательные бактерии, стрептококки группы B (<i>Streptococcus agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , аэробные <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Enterococcus</i> , Gram-negative bacteria, group B streptococci (<i>Streptococcus agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobic <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Окончание табл. 1

End of table 1

Эпидемиологический признак Epidemiological sign	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные хроническими заболеваниями кожи, включая инфекции Patients with chronic skin diseases including infections	<i>S. aureus</i> , β-гемолитические стрептококки <i>S. aureus</i> , β-hemolytic streptococci
Пациенты с плохим состоянием зубов, после стоматологических лечебных процедур Patients with bad teeth, after dental procedures	Стрептококки зеленящей группы, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , HACEK-группа Viridans streptococci, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , HACEK group
Пациенты с заболеваниями кишечника Patients with intestinal diseases	<i>Streptococcus galolyticus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium septicum</i>
Больные алкоголизмом, циррозом печени Patients with alcoholism, liver cirrhosis	<i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-гемолитические стрептококки <i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-hemolytic streptococci
Больные с ожогами Patients with burns	<i>S. aureus</i> , грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, включая <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , fungi, Gram-negative aerobic bacteria including <i>P. aeruginosa</i>
Больные сахарным диабетом Patients with diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> , β-гемолитические стрептококки, <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> , β-hemolytic streptococci, <i>Streptococcus pneumoniae</i>
После укусов собак и кошек After cat and dog bites	<i>Bartonella</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>
Контакт с зараженным молоком и инфицированными животными на фермах Contact with infected milk and infected animals on farms	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Erysipelothrix</i>
Больные с иммуносупрессивными состояниями (ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов, длительный прием глюкокортикоидов, цитостатиков) Patients with immunosuppressive conditions (HIV infection, solid tumors, organ transplants, prolonged corticosteroid and/or cytostatic administration)	<i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Enterococcus</i>

Больные пневмонией, менингитом
Patients with pneumonia, meningitis

S. pneumoniae

Примечание. ИЭ – инфекционный эндокардит; HACEK – *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*; MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) – метициллин-резистентные стафилококки; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
Note. IE – infective endocarditis; HACEK – *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*; MRSA – methicillin-resistant *S. aureus*; HIV – human immunodeficiency virus.

эффективных в отношении бактерий в составе биопленок, в высоких внутривенных дозах, необходимых для эрадикации возбудителей, «укрытых» фибрином в вегетациях. В большинстве случаев ИЭ, вызванного грамположительными возбудителями, в том числе метициллин-чувствительными стафилококками (methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA), в качестве препаратов выбора рекомендуется применение β-лактамов (амоксикаллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин и цефтриаксон отдельно, в сочетаниях или в комбинации с гентамицином), в случаях же метициллин-резистентных стафилококков (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) и устойчивых к аминопенициллинам энтерококков – гликопептида ванкомицина. Даптомицин или линезолид рекомендуются при ИЭ, вызванном резистентными к ванкомицину стафилококками и энтерококками [1, 14, 27–29].

Первоначальный эмпирический выбор антибиотиков зависит в первую очередь от наиболее вероятного предполагаемого возбудителя в соответствии с клинко-эпидемиологическим вариантом ИЭ (острый или подострый, нативных клапанов или протеза клапана, ассоциированный с медицинской помощью, нозокомиальный или не связанный с медицинской помощью; у злоупотребляющих внутривенным введением наркотиков) (табл. 2) с учетом предшествующей АБТ, если она применялась, а также региональной устойчивости типичных возбудителей ИЭ к антибиотикам. Важно выделить клинко-эпидемиологические ситуации с высокой вероятностью MRSA и инфекциями, вызванными коагулазонегативными стафилококками (ранний ИЭ протеза клапана, ИЭ внутрисердечных устройств и ИЭ, связанный с медицинской помощью, в том числе нозокомиальный) [1, 14, 27, 30].

В дальнейшем, как только возбудитель будет идентифицирован (не позднее 24–48 ч), АБТ должна быть скорректирована в соответствии с рекомендуемыми экспертами схемами лечения, которые представлены в действующих клинических рекомендациях, и чувствительностью выявленного возбудителя

Таблица 2. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия в зависимости от клинико-эпидемиологического варианта инфекционного эндокардита

Table 2. Starting empirical antibiotic therapy depending on clinical and epidemiological type of infective endocarditis

Клинико-эпидемиологическая форма ИЭ Clinical and epidemiological type of IE	Наиболее вероятные возбудители Most probable causative agent	Рекомендуемая стартовая эмпирическая терапия Recommended starting empirical therapy
ИЭ протеза клапана или электронных внутрисердечных устройств IE of prosthetic valve or electronic cardiac devices		
Ранний протеза клапана (менее 12 мес) Early prosthetic valve IE (less than 12 months)	<i>Staphylococcus aureus</i> (особенно высокая вероятность MRSA), CoNS <i>Staphylococcus aureus</i> (especially high probability of MRSA), CoNS	Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения или даптомицин 10 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение и рифампицином 900–1200 мг/сут в 2–3 введения в равных дозах с 3–5-го дня при эффективности стартовой терапии Vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 injections or daptomycin 10 mg/kg/day intravenously in 1 injection in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection and rifampicin 900–1200 mg/day in 2–3 equal-dose injections from day 3–5 if starting therapy was effective
Поздний протеза клапана (более 12 мес) Late prosthetic valve IE (more than 12 months)	<i>S. aureus</i> (MSSA или MRSA), стрептококки, энтерококки <i>S. aureus</i> (MSSA or MRSA), streptococci, enterococci	Амоксициллин/ампициллин/оксациллин 12 г/сут в 4–6 равных дозах или цефтриаксон 2–4 г/сут внутривенно в 1 дозе в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение Amoxycillin/ampicillin/oxacillin 12 g/day in 4–6 equal doses or ceftriaxone 2–4 g/day intravenously in 1 dose in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection
Внутрисердечных устройств (электрокардиостимулятор) Cardiac device-related (pacemaker)	<i>S. aureus</i> (высокая вероятность MRSA), CoNS, грамотрицательные бактерии не-HACEK группы <i>S. aureus</i> (high probability of MRSA), CoNS, Gram-negative bacteria of non-HACEK group	Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения или даптомицин 10 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение Vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 injections or daptomycin 10 mg/kg/day intravenously in 1 injection in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection
ИЭ нативных клапанов Native valve IE		
Острый не связанный с медицинской помощью Acute not related to medical care	<i>S. aureus</i> (MSSA или MRSA) <i>S. aureus</i> (MSSA or MRSA)	Оксациллин 12 г/сут внутривенно в 4 равных дозах или цефазолин 6 г в 3 равных дозах в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах Oxacillin 12 g/day intravenously in 4 equal doses or cefazolin 6 g in 3 equal doses in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses
Подострый не связанный с медицинской помощью Subacute not related to medical care	Стрептококки зеленышей группы, энтерококки Viridans streptococci, enterococci	Амоксициллин/ампициллин 12 г/сут в 4–6 равных дозах или цефтриаксон 2–4 г/сут внутривенно в 1 дозе в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах Amoxycillin/ampicillin 12 g/day in 4–6 equal doses or ceftriaxone 2–4 g/day intravenously in 1 dose in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses

Примечание. ИЭ — инфекционный эндокардит; MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) — метициллин-резистентные стафилококки; MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) — метициллин-чувствительные стафилококки; CoNS (coagulase-negative staphylococci) — коагулазонегативные стафилококки; HACEK — *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*

Note. IE — infective endocarditis; MRSA — methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA — methicillin-sensitive *S. aureus*; CoNS — coagulase-negative staphylococci; HACEK — *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*

к антибиотикам *in vitro* [1, 14]. Терапия не изменяется в случае, если возбудитель оказался чувствительным к применяемому АБП. Кроме того, не стоит игнорировать начальный эффект от эмпирической терапии: если начатая АБТ привела к снижению или даже нормализации температуры при ее трехчасовой регистрации, улучшению состояния пациента при тенденции к уменьшению выраженности лабораторных признаков воспаления и отсутствию отрицательной динамики результатов эхокардиографии (нет увеличения размеров вегетаций и новой/нарастающей дисфункции клапана), спешить со сменой АБТ не следует, даже если она не соответствует чувствительности выявленного микроорганизма. Чувствительность *in vitro* не всегда соответствует эффективности препарата *in vivo*. Кроме того, при оценке этиологии заболевания следует взвешенно оценивать результаты бактериологического исследования крови: для типичных возбудителей достаточно 2 положительных результатов, а для нетипичных, но этиологически значимых — не менее 3, разделенных по времени; однократно полученный рост редких возбудителей ИЭ или незначимых для него не должен быть поводом к смене клинически эффективной эмпирической терапии. С другой стороны, отсутствие ответа на эмпирическую терапию, начатую в соответствии с рекомендациями для конкретной клинико-эпидемиологической ситуации, может свидетельствовать о редком нетипичном возбудителе [31]. В 21–65 % случаев ИЭ возбудитель остается неуточненным при стандартном бактериологическом исследовании и лечение в дальнейшем продолжается эмпирически [8, 11]. Поскольку причиной отрицательной гемокультуры являются не только технические недостатки бактериологических исследований крови и предшествовавшее лечение антибиотиками, но и трудно культивируемые возбудители, внутриклеточные микроорганизмы, например *Coxiella* и *Bartonella*, совершенствование микробиологических методов анализа, в том числе с применением масс-спектрометрии (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS), внедрение молекулярно-биологических и иммунохимических методов могут способствовать улучшению этиологической диагностики ИЭ в подобных случаях [10, 27, 32].

АБТ ИЭ отличается длительностью, что обусловлено расположением возбудителей внутри вегетаций, низкой метаболической активностью бактерий, формированием микроорганизмами защитных биопленок и низкой бактерицидной активностью АБП в таких условиях [3]. Рекомендуемая продолжительность АБТ ИЭ обычно составляет 4–6 нед для случаев, вызванных стафилококками и энтерококками, и может быть сокращена до 2 нед для стрептококкового ИЭ; при ИЭ нативного клапана терапия длится 2–6 нед, протезированного — не менее 6 нед [1, 14].

Новые подходы к антибактериальной терапии инфекционного эндокардита: переход на внебольничную парентеральную или пероральную антибактериальную терапию

Длительное внутривенное лечение АБП сопряжено с увеличением времени пребывания больного ИЭ в стационаре, снижением качества жизни, повышением риска катетер-ассоциированных инфекций. В последнее время были проведены исследования, в которых успешно применялись пероральная и внебольничная парентеральная АБТ [33–35].

В 2018 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного многоцентрового исследования Partial Oral Versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis (POET), субъектами которого стали 400 взрослых пациентов с ИЭ левых отделов сердца, вызванным *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, в стабильном состоянии с удовлетворительным клиническим ответом на первоначальное лечение внутривенными формами АБП. Последними продолжили терапию 199 человек, 201 — переведен на пероральные формы не ранее, чем после 10 дней внутривенной терапии. Перевод на пероральную АБТ не удлинял сроки лечения пациентов [33]. Результаты терапии оценивались через 6 мес, 3 и 5 лет после ее окончания. Выявлено, что ступенчатая терапия пероральными антибиотиками не уступает непрерывной внутривенной при оценке результатов лечения как через 6 мес, так и 3 и 5 лет [36, 37]. Данные исследования POET легли в основу выбора критериев и разработки схем деэскалационной ступенчатой пероральной терапии левостороннего ИЭ (табл. 3) [1, 14].

Переход на пероральную терапию требует тщательного отбора пациентов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2023 г. и Российским клиническим рекомендациям 2021 г., амбулаторное парентеральное или перевод на амбулаторное пероральное лечение антибиотиками можно использовать для консолидации АБТ, когда пациент клинически стабилен (температура тела $<38^{\circ}\text{C}$ более 2 дней, уровень лейкоцитов $<15 \times 10^9$ в литре, С-реактивного белка $<25\%$ от максимального, отсутствует бактериемия), отсутствуют осложнения (например, внутрисердечные абсцессы, острая сердечная недостаточность, септические эмболии), отрицательная динамика при чреспищеводной эхокардиографии не более чем за 48 ч до смены терапии, нет показаний к раннему хирургическому лечению [1, 14]. В случае перевода пациента на пероральную терапию все лечение делится на 2 фазы: критическую и фазу продолжения. Фаза продолжения, когда допустим переход на внебольничную парентеральную/пероральную терапию, начинается через 10–14 дней эффективной внутривенной терапии либо через 7 дней после проведенных операций. При

Таблица 3. Комбинации антибактериальных препаратов для пероральной ступенчатой терапии инфекционного эндокардита в соответствии с этиологией заболевания [14]

Table 3. Combinations of antibiotics for oral step-down therapy of infectious endocarditis in accordance with etiology of the disease [14]

<i>Staphylococcus aureus</i> или CoNS, чувствительные к пенициллину и метициллину <i>Staphylococcus aureus</i> or CoNS sensitive to penicillin and methicillin	MSSA и CoNS, чувствительные к метициллину MSSA and CoNS sensitive to methicillin	CoNS, резистентные к метициллину CoNS resistant to methicillin	<i>Enterococcus faecalis</i>	Стрептококки, чувствительные к пенициллину Streptococci sensitive to penicillin	Стрептококки, резистентные к пенициллину Streptococci resistant to penicillin
Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Диклоксациллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Dicloxacillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day		
Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Диклоксациллин 1 г 4 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Dicloxacillin 1 g 4 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, линезолид 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, linezolid 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Moxifloxacin 400 mg 1 time a day, rifampicin 600 mg 2 times a day
Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Moxifloxacin 400 mg 1 time a day, rifampicin 600 mg 2 times a day			Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, линезолид 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, linezolid 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day
Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day			Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	
Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day			Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	

Примечание. CoNS (coagulase-negative staphylococci) — коагулазонегативные стафилококки; MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) — метициллин-чувствительные стафилококки.

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; MSSA — methicillin-sensitive *S. aureus*.

амбулаторной парентеральной терапии в фазе продолжения рекомендуется лечение теми же АБП, которые использовались в критической фазе; внутривенное

введение АБП требует обеспечения амбулаторного контроля инфузионных приспособлений. Для амбулаторного завершения лечения ИЭ (кроме случаев,

вызванных грамотрицательными бактериями и энтерококком, резистентным к ванкомицину) перспективным и удобным представляется использование далбаванцина — бактерицидного гликопептида, который можно вводить внутривенно 1 раз в неделю до полного завершения 4–6-недельного курса лечения [13, 25]. Важно обратить внимание на то, что после выписки из стационара амбулаторное лечение предусматривает ежедневное наблюдение медицинской сестрой и осмотр врачом 1–3 раза в неделю [14].

Значительную сложность представляет курация внутривенных наркоманов с ИЭ, который чаще всего в таких случаях правосторонний. Вопрос перевода на пероральную терапию пациентов данной группы стоит наиболее остро ввиду частых случаев отказа пациентов от длительной внутривенной АБТ. По результатам исследований последних лет у стабильных больных ИЭ наркоманов, которые отказываются соблюдать полный курс внутривенной терапии антибиотиками в стационаре, при отсутствии показаний к хирургическому лечению и осложнений для сохранения общей продолжительности терапии экспертами Американской ассоциации кардиологов в 2022 г. оправдан переход на пероральные антибиотики, например, в соответствии с чувствительностью возбудителя, на комбинированную терапию, которая применялась в исследовании РОЕТ: ципрофлоксацин в дозе 750 мг 2 раза в сутки с рифампицином 300 мг 3 раза в сутки (при MSSA ИЭ) или линезолид 600 мг с рифампицином 600 мг 2 раза в сутки (при MRSA ИЭ) [38]. Короткий двухнедельный курс терапии антибиотиками допустим только в случаях неосложненного изолированного трикуспидального ИЭ, вызванного MSSA, с размерами вегетаций <2 см, у больных без нарушений иммунитета, не соблюдающих стационарный режим, но не рекомендуется рутинно, так как его эффективность недостаточно подтверждена [38].

Проблемы и перспективы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Помимо трудности соблюдения баланса между эффективностью и побочными явлениями длительной терапии комбинациями АБП в высоких дозах, уникальные проблемы АБТ ИЭ обусловлены особенностями возбудителей и патогенеза заболевания, способствующими длительному выживанию микроорганизмов даже на фоне лечения АБП.

Образование микроорганизмами биопленки — толерантность к антибактериальной терапии

Как уже было отмечено, одним из критических факторов патогенеза ИЭ является образование бактериями (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *S. viridans* и др.) биопленок, что особенно затрудняет лечение на протезах клапанов и внутрисердечных

устройствах [38]. Биопленки — это сложные многоклеточные сообщества бактерий, прикрепленных друг к другу или к поверхностям и погруженных в матрикс из синтезированных ими полимерных молекул, включая полисахариды, белки, липиды и внеклеточную ДНК [39]. Матрикс содержит ферменты, инактивирующие антибиотики, создает физический барьер, который препятствует их проникновению и ограждает бактерии от воздействия защитных иммунных механизмов больного. Гипометаболическое состояние бактерий в биопленке позволяет им избегать действия бактерицидных антибиотиков различными путями, способствуя фенотипической толерантности к лечению и персистенции инфекции. Толерантные микробы не являются устойчивыми (т.е. они все еще чувствительны к подавлению роста лекарственным средством), но избегают медикаментозного уничтожения и могут возобновить рост после прекращения лечения АБП, что диктует необходимость длительной терапии для полной стерилизации инфицированных сердечных клапанов [14]. Для эрадикации толерантных бактерий предпочтительно применение комбинаций АБП. В случаях ИЭ клапанных протезов включение в комбинацию АБП рифампицина после исчезновения бактериемии (планктонных форм микроорганизмов) обосновано его предполагаемым синергическим с бактерицидными АБП действием по отношению к «спящим» бактериям в составе биопленок, что может объяснять снижение частоты рецидивов бактериемии, отмеченное при применении рифампицина, хотя отдельные исследования ставят этот эффект под сомнение [40–42].

Структура биопленок и особенности патогенности бактерий, способных к их образованию, обеспечивают более высокую устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам по сравнению со штаммами, не образующими биопленок [43]. Таким образом, можно сделать вывод, что преодоление защитных свойств биопленки поможет снизить толерантность многих бактерий к действию уже существующих АБП и стать плацдармом для разработки новых методов терапии ИЭ.

Резистентность возбудителей инфекционного эндокардита к антибиотикам

Глобальная проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам особенно актуальна при ИЭ. Практическое значение в первую очередь имеет формирование резистентности к АБП его частых типичных возбудителей — стафилококков (*S. aureus*, CoNS) и энтерококков. Еще в 60-х годах прошлого века были выявлены штаммы *S. aureus*, резистентные к антистафилококковому β -лактаму. Резистентность этого микроорганизма к метициллину определяется комплексом эндогенных и приобретенных факторов и кодируется рядом генов [43]. У MRSA, кроме того, часто

имеются гены, способствующие развитию устойчивости к другим антибиотикам, поэтому в клинических условиях MRSA характеризуются множественной резистентностью ко всем β -лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам и карбапенемам), макролидам, линкозаминам, аминогликозидам, тетрациклинам. Полирезистентность могут обладать также метициллин-устойчивые *S. epidermidis*, пенициллин-резистентные стрептококки (*Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*) и энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*). MRSA нередко становятся возбудителями внутрибольничных инфекций и все чаще — причиной инфекций, приобретенных вне стен медицинских учреждений, в том числе ИЭ, не связанного с внебольничной медицинской помощью, и ИЭ у инъекционных наркоманов [44, 45]. При ИЭ, ассоциированном с медицинскими вмешательствами, по данным международного исследования ICE (International Collaboration on Endocarditis), высокая частота MRSA наблюдалась как при внутрибольничном (57 %), так и при внебольничном (41 %) инфицировании ($p = 0,014$) [46]. Преобладание MRSA — до 72–90 % — описано при стафилококковом ИЭ у инъекционных наркоманов [47, 48]. По данным ESC-EORP EURO-ENDO регистра (European Society of Cardiology — Euro-Observational Research Program European Endocarditis Registry), в Европе MRSA были возбудителями ИЭ в 7,2 % случаев, а метициллин-резистентные CoNS — в 6,1 % [8].

В отношении ванкомицина, который долгое время считался 1-й линией защиты от MRSA и других грамположительных кокков, обычно выделяют штаммы ванкомицин-резистентных *S. aureus* (vancomycin-resistant, VRSA), с промежуточной чувствительностью (vancomycin-intermediate, VISA), а также гетерогенные ванкомицин-резистентные штаммы (hetero-VRSA, hetero-VISA) [45]. Резистентность к ванкомицину появилась около 35 лет назад сначала среди CoNS, *E. faecium* и *E. faecalis*, а затем и *S. aureus* [49]. Комплексный анализ 65 культур MRSA, выделенных из крови больных ИЭ и включенных в базу данных ICE, выявил фенотип hetero-VISA более чем в 1/4 случаев. У больных с таким фенотипом возбудителя чаще, чем в случаях, вызванных не hetero-VISA, наблюдались персистирующая бактериемия (у 68,4 % против 37,0 %; $p = 0,029$) и сердечная недостаточность (у 47,4 % против 19,6 %; $p = 0,033$), однако летальность в этих группах существенно не различалась (42,1 % против 34,8 %; $p = 0,586$) [50]. В настоящее время в России отмечается сохранение высокой чувствительности *S. aureus* к ванкомицину, даптомицину, линезолиду, тигециклину; проблема резистентности к ванкомицину до последнего времени ограничивается распространением ванкомицин-резистентных энтерококков у больных специализированных гематологических и онкологических стационаров [51, 52].

Другие особенности микроорганизмов и патогенеза инфекционного эндокардита, способствующие длительному выживанию возбудителей

Прилипание, фиксация и инвазия некоторых микроорганизмов в эндотелий сердца и на поверхность искусственных материалов (протезы клапанов, кардиостимуляторы) объясняются способностью бактерий выделять специфические адгезины и связывать фибронектин. Возможны и другие неспецифические факторы прикрепления: электростатические силы и гидрофобность [53]. Для возбудителей ИЭ типична резистентность к микробицидным белкам тромбоцитов, что еще больше способствует их выживанию [54]. Современные представления об участии иммунотромбоза в патогенезе ИЭ вызывают интерес к противоречивой роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в прогрессировании заболевания [55]. Внеклеточные ловушки служат для захвата и уничтожения бактерий в кровотоке, однако избыточная стимуляция бактериями и активированными тромбоцитами нетоза может способствовать повреждению эндотелия, прогрессированию воспаления и тромбообразованию с увеличением размеров вегетаций, что выявлено в экспериментальных исследованиях [56]. Научные исследования, целью которых является определение способов изолирования положительных эффектов нетоза от отрицательных, продолжаются.

Новые подходы к антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Новые антибактериальные препараты в терапии инфекционного эндокардита

К новым антибиотикам, потенциально пригодным для терапии ИЭ, относятся АБП группы липогликопептидов (далбаванцин, оритаванцин, телаванцин) и цефалоспорины 5-го поколения (цефтаролин, цефтобипрол).

В 2022 г. С. Hidalgo-Tenorio и соавт. опубликовали результаты исследования по использованию далбаванцина в составе комплексной терапии с другими АБП для элиминации возбудителей ИЭ. Эффективность схем составила 95,9 % [57].

Длительно действующий полусинтетический липогликопептид оритаванцин способен действовать против MRSA, VISA, VRSA, *S. aureus*, устойчивых к даптомицину, ванкомицин-резистентных энтерококков, стрептококков (включая *Streptococcus dysgalactiae*, *anginosus*, *intermedius*, *constellatus*) и определенных грамположительных анаэробных бактерий (*Clostridium difficile*, *perfringens*; *Peptostreptococcus* spp. и *Propionibacterium* spp.) [57, 58]. Данные о применении оритаванцина при ИЭ ограничены, в самой крупной серии сообщается об успешном лечении 5 случаев ИЭ, связанного с внутривенной наркоманией [59].

Еще один потенциальный препарат для лечения ИЭ — телаванцин — липогликопептидный антибиотик,

обладающий бактерицидной активностью. Имеет двойной механизм действия: ингибирование синтеза клеточной стенки и нарушение барьерной функции клеточной мембраны [60].

Особое внимание как перспективная группа АБП для терапии ИЭ привлекают цефалоспорины 5-го поколения. Результаты исследований, посвященных такому использованию цефтобипрола, демонстрируют его высокую эффективность. В исследовании ERADICATE 2022 г. авторы показали, что этот препарат не уступает даптомицину по показателям смертности, микробиологической эрадикации и возникновению осложнений, связанных с бактериемией, в том числе у пациентов с ИЭ [61].

Другой препарат из группы цефалоспоринов 5-го поколения, цефтаролин, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) и Европейским агентством лекарственных средств для лечения острых инфекций кожи и внебольничной пневмонии и обладает бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [57]. В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового обсервационного ретроспективного когортного исследования CAPTURE, в котором цефтаролин применяли при ИЭ, вызванном грамположительными микроорганизмами. Терапия данным АБП была признана эффективной в отношении грамположительной флоры, в том числе MRSA, при использовании при любой линии лечения в монорежиме или в составе комбинации препаратов [62].

В настоящее время в РФ одобрено применение далбаванцина, телаванцина и цефтаролина лишь в качестве антибиотиков против инфекций кожи и мягких тканей, но не в качестве препаратов, входящих в перечень разрешенных для терапии ИЭ. Зарубежные исследования и разрешение в США и Европейском Союзе использования новых АБП в терапии ИЭ дают надежду на скорое начало применения данных антибиотиков и в РФ. Их использование способно увеличить выживаемость пациентов с ИЭ и уменьшить продолжительность их пребывания в стационаре.

Перспектива применения в терапии инфекционного эндокардита препаратов и методов с выявленным антимикробным эффектом, не входящих в группу антибиотиков

Тикагрелор. В опубликованном в 2014 г. сравнительном исследовании PLATO (сравнение применения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом) было показано, что пациенты в группе тикагрелора имели меньший риск смерти, связанной с инфекцией, чем пациенты группы клопидогрела [63]. Тикагрелор способен подавлять 2 ключевых фактора вирулентности *S. aureus* (выработку

токсина и бактериальную адгезию), а также нетоз, рост вегетаций и тем самым разрушение клапанов [64, 65].

Антигистаминные препараты терфенадин и лоратадин. Исследования данных препаратов против *S. aureus* и других микроорганизмов на сегодняшний день были проведены только *in vitro*. В 2019 г. N. Cutrona и соавт. показали, что лоратадин значительно замедляет образование биопленок *S. aureus* и *S. epidermidis*, а также усиливает действие β -лактамов антибиотиков в отношении MRSA и ванкомицина в отношении MRSA и VRSA [66]. В 2014 г. были опубликованы данные о том, что терфенадин активен против MRSA за счет ингибирования бактериальной топоизомеразы II [67].

Фаготерапия. Бактериофаги – это вирусы бактерий, обладающие способностью специфически проникать в бактериальные клетки, репродуцироваться в них и вызывать в большинстве случаев разрушение (лизис) бактерий. В 2020 г. была опубликована серия клинических случаев, где 8 пациентам от 13 до 66 лет с иммуносупрессией после трансплантации органов, инфекцией сосудистых трансплантатов, имплантированных медицинских устройств и хирургических ран наряду со стандартной АБТ в качестве «терапии последней надежды» вводились бактериофаги. У 7 из 8 пациентов удалось достичь результата в виде уничтожения микроорганизмов-мишеней без серьезных побочных эффектов [68]. Терапия бактериофагами на данный момент не получила достаточной поддержки со стороны рандомизированных контролируемых исследований, что препятствует ее широкому применению в клинической практике. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что использование бактериофагов является перспективным методом терапии инфекционных заболеваний и может дополнять АБТ при лечении ИЭ.

Гипербарическая оксигенация. С учетом того, что гипербарическая оксигенация, согласно рекомендациям 10-го Европейского консенсуса по гипербарической медицине, показана при анаэробных и смешанных бактериальных инфекциях, она может быть вариантом дополнительной терапии у некоторых пациентов с ИЭ с целью улучшения долгосрочных исходов и снижения смертности [69].

Потенциальные положительные эффекты гипербарической оксигенации при бактериальных инфекциях [70]:

- снижение уровня тканевой гипоксии;
- подавление образования биопленок;
- снижение количества провоспалительных цитокинов и адгезинов;
- повышение уровня факторов роста и противовоспалительных цитокинов;
- замедление роста и снижение вирулентности микроорганизмов.

В 2016 г. опубликованы результаты доклинического исследования, проведенного на мышинных моделях с ИЭ аортального клапана. Показано, что комбинация гипербарической оксигенации и терапии линезолидом более эффективна с точки зрения уменьшения количества бактериальных колоний, чем монотерапия АБП [71].

Заключение

Лечение ИЭ должно проводиться в соответствии с действующими рекомендациями экспертов. При этом необходимо тщательно учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенности возбудителя, имеющиеся факторы риска.

Знание особенностей микроорганизмов и специфики их взаимодействия с организмом человека, выяснение этапов патогенеза ИЭ важны также для разработки новых и усовершенствования уже существующих способов лечения.

Микроорганизмы успешно приспосабливаются к жизни в «тяжелых условиях», создаваемых при введении в кровоток различных АБП, вырабатывая устойчивость к ним. Антибиотикорезистентность является своеобразным камнем преткновения в борьбе с ИЭ, так как не оставляет способов элиминировать возбудитель. Современные направления в лечении ИЭ — поиск путей преодоления толерантности и резистентности микроорганизмов к имеющимся АБП, создание новых антибиотиков, с которыми микроорганизмы ранее не сталкивались и не успели приобрести защиту, и применение новых методов терапии.

Совокупное действие АБП, как «традиционных», так и «новых», а также применение препаратов, не относящихся к антибактериальным, возможно, позволят увеличить выживаемость и снизить частоту осложнений у пациентов с ИЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2022;27(10):5233. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
2. Шевченко Ю.Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 976 с.
Shevchenko Yu.L. Infectious endocarditis. Handbook of cardiology in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system. Ed.: E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014. 976 p. (In Russ.).
3. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A. et al. Hospital clinic infective endocarditis investigators. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty first century. Curr Infect Dis Rep 2017;19(5):21. DOI: 10.1007/s11908-017-0574-9
4. Sheppard M.N. Infective endocarditis. Diagn Histopathol 2022;28(4):199–208. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2022.01.003
5. Escrhuella-Vidal F., Berbel D., Fernández-Hidalgo N. et al. GAMES investigators. Impact of intermediate susceptibility to penicillin on antimicrobial treatment and outcomes of endocarditis caused by viridans and gallolyticus group streptococci. Clin Infect Dis 2023;77(9):1273–81. DOI: 10.1093/cid/ciad375
6. Musci T., Grubitzsch H. Healthcare-associated infective endocarditis-surgical perspectives. J Clin Med 2022;11(17):4957. DOI: 10.3390/jcm11174957
7. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. International collaboration on endocarditis — prospective cohort study (ICE-PCS) investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis — prospective cohort study. Arch Intern Med 2009;169(5):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
8. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al. URO-ENDO investigators. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J 2019;40(39):3222–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
9. Chen H., Zhan Y., Zhang K. et al. The global, regional, and national burden and trends of infective endocarditis from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. Front Med (Lausanne) 2022;9:774224. DOI: 10.3389/fmed.2022.774224
10. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. Кардиология 2021;61(1):87–97. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Infective endocarditis with unknown etiology: possibilities of conquering and role of microbiologistics. Kardiologiya = Cardiology 2021;61(1):87–97. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218
11. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;62(1–2):30–4. DOI: 10.24411/0235-2990-2017-00027
Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnic A.V. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2017;62(1–2):30–4. (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2017-00027
12. Wang A., Gaca J.G., Chu V.H. Management considerations in infective endocarditis: a review. JAMA 2018;320(1):72–83. DOI: 10.1001/jama.2018.7596
13. Nienaber J.J., Sharma Kuinkel B.K., Clarke-Pearson M. et al. International collaboration on endocarditis microbiology investigators. Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. J Infect Dis 2011;204(5):704–13. DOI: 10.1093/infdis/jir389
14. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44(39):3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193

15. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132(15):1435–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
16. Fernández-Hidalgo N., Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(9):728–33. DOI: 10.1016/j.rec.2013.05.002
17. Ambrosioni J., Hernández-Meneses M., Durante-Mangoni E. et al. International Collaboration for Endocarditis (ICE) investigators. Epidemiological changes and improvement in outcomes of infective endocarditis in Europe in the twenty-first century: an International Collaboration on Endocarditis (ICE) prospective cohort study (2000–2012). *Infect Dis Ther* 2023;12(4):1083–101. DOI: 10.1007/s40121-023-00763-8
18. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Кашенцева Н.А., Моритс В. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. *Клиницист* 2021;15(1–4):20–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Kashentseva N.A., Morits V. Infective endocarditis caused by Gram-negative bacteria. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651
19. Revest M., Egmann G., Cattori V., Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(5):523–30. DOI: 10.1586/14787210.2016.1164032
20. Pérez A., Gato E., Pérez-Llarena J. et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1244–52. DOI: 10.1093/jac/dkz030
21. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177–207. DOI: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001
22. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111(23):e394–434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564
23. Rajani R., Klein J.L. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin Med (Lond)* 2020;20(1):31–5. DOI: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1
24. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387(10021):882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
25. Baddour L.M., Weimer M.B., Wurcel A.G. et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(14):e187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
26. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(3):325–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
27. Котова Е.О., Кобалава Ж.Д. Практические подходы к анти-микробной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2024;20(1): 85–102. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006
Kotova E.O., Kobalava Zh.D. Practical approaches to antimicrobial therapy for infective endocarditis in the context of national and European clinical guidelines. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2024;20(1):85–102. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006
28. Ших Е.В., Морозова Т.Е., Дроздов В.Н. и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis*. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019;15(4):586–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592
Shikh E.V., Morozova T.E., Drozdov V.N. et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis, caused by *Enterococcus faecalis*. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):586–92. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592
29. Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2016;18(4):270281.
Popov D.A., Zubareva N.A., Dehnic A.V. Evidence based review on daptomycin use in the treatment of Grampositive infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2016;18(4):270281. (In Russ.).
30. Kouijzer J.J.P., Noordermeer D.J., van Leeuwen W.J. et al. Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: a review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:995508. DOI: 10.3389/fcell.2022.995508
31. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Леонтьева Н.П. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный редким возбудителем *Burkholderia cepacia*. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):317–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Leont'eva N.P. et al. Infective endocarditis caused by a rare agent *Burkholderia cepacia*. *Arhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018;8(4):317–22. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322
32. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(1):153–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):153–64. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14
33. Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(5):415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312
34. Perica S.J.M., Llopis J., Gonzalez-Ramallo V. et al. Spanish Collaboration on Endocarditis – Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) investigators. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES cohort. *Clin Infect Dis* 2019;69(10):1690–700. DOI: 10.1093/cid/ciz030
35. Rajaratnam D., Rajaratnam R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis – model of care. *Antibiotics* 2023;12(8):355. DOI: 10.3390/antibiotics12020355
36. Bundgaard H., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Long-term outcomes of partial oral treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(14):1373–4. DOI: 10.1056/NEJMc1902096
37. Pries-Heje M.M., Wiingaard C., Ihlemann N. et al. Five-year outcomes of the partial oral treatment of endocarditis (POET) trial. *N Engl J Med* 2022;386(6):601–2. DOI: 10.1056/NEJMc2114046
38. Baddour L.M., Weimer M.B., Wurcel A.G. et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(14):e187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
39. Xia Y., Hu Z., Jin Q. et al. Structural characteristics, functions, and counteracting strategies of biofilms in *Staphylococcus aureus*. *Comput Struct Biotechnol J* 2025;27:488–500. DOI: 10.1016/j.csbj.2025.01.021
40. Thwaites G.E., Scarborough M., Szubert A. et al. United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive

- rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391(10121):668–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32456-X
41. Le Bot A., Lecomte R., Gazeau P. et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. Clin Infect Dis 2021;72(9): e249–55. DOI: 10.1093/cid/ciaa1040
42. Guo Y., Song G., Sun M. et al. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:107. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107
43. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov 2003;2(2):114–22. DOI: 10.1038/nrd1008
44. Inagaki K., Lucar J., Blackshear C., Hobbs C.V. Methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: nationwide estimates of 30-day readmission, in-hospital mortality, length of stay, and cost in the United States. Clin Infect Dis 2019;69(12):2112–8. DOI: 10.1093/cid/ciz123
45. Crociani P., Schivazappa L. Epidemiology of infective endocarditis in intravenous drug users. G Ital Cardiol (Rome) 2022;23(11): 845–53. (In Italian). DOI: 10.1714/3900.38824
46. Benito N., Miro J.M., de Lazzari E. et al. ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med 2009;150(9):586–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004
47. Уланова В.И., Мазуров В.И. Инфекционный эндокардит. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007. 128 с. Ulanova V.I., Mazurov V.I. Infectious endocarditis. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2007. 128 p.
48. Gupta R., Kaushal V., Goyal A. et al. Changing microbiological profile and antimicrobial susceptibility of the isolates obtained from patients with infective endocarditis – the time to relook into the therapeutic guidelines. Indian Heart J 2021;73(6):704–10. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.10.013
49. Schwalbe R.S., Stapleton J.T., Gilligan P.H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987;316(15):927–31. DOI: 10.1056/NEJM198704093161507
50. Brilliantova A.N., Kliasova G.A., Mironova A.V. et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. Int J Antimicrob Agents 2010;35(2):177–81. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006
51. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. Аналитический отчет (утвержден Методическим верификационным центром по вопросам антимикробной резистентности. Референтс-центр по клинической фармакологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации) 2024. Доступно по: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf?ysclid=mcf5c3rbsk91565965
The state of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation. Analytical report 2024. Available at: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf?ysclid=mcf5c3rbsk91565965
52. Li G., Walker M.J., De Oliveira D.M.P. Vancomycin resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. Microorganisms 2022;11(1):24. DOI: 10.3390/microorganisms11010024
53. Fong I.W. New perspectives of infections in cardiovascular disease. Curr Cardiol Rev 2009;5(2):87–104. DOI: 10.2174/157340309788166679
54. Fowler V.G. Jr, McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. J Infect Dis 2000;182(4):1251–4. DOI: 10.1086/315812
55. Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки – перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. Российский кардиологический журнал 2024;29(7):5624. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5624
56. Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Kobalava Zh.D. et al. Neutrophil extracellular traps as a promising marker of poor prognosis in operated patients with infective endocarditis. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2024;29(7):5624. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2024-5624
57. Jung C.J., Yeh C.Y., Hsu R.B. et al. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. Circulation 2015;131(6):571–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432
58. Hidalgo-Tenorio C., Sadyrbaeva-Dolgova S., Enríquez-Gómez A. et al. EN-DALBACEN study group. EN-DALBACEN 2.0 Cohort: real-life study of dalbavancin as sequential/consolidation therapy in patients with infective endocarditis due to Gram-positive cocci. Int J Antimicrob Agents 2023;62(3):106918. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106918
59. Oliva A., Cogliati Dezza F., Cancelli F. et al. New antimicrobials and new therapy strategies for endocarditis: weapons that should be defended. J Clin Med 2023;12(24):7693. DOI: 10.3390/jcm12247693
60. Terrero Salcedo D.A., El-Herte R., Granada M. Oritavancin for the treatment of infective endocarditis due to Gram-positive organism. Ann Case Rep: ACRT-202 2018;(10):1–4. DOI: 10.29011/2574-7754/100102
61. Damodaran S.E., Madhan S. Telavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic. J Pharmacol Pharmacother 2011;2(2):135–7. DOI: 10.4103/0976-500X.81918
62. Holland T.L., Cosgrove S.E., Doernberg S.B. et al. Ceftobiprole compared to daptomycin with or without optional aztreonam for the treatment of complicated *Staphylococcus aureus* (SAB): results of a phase 3, randomized, double-blind trial (ERADICATE). N Engl J Med 2023;389(15):1390–401. DOI: 10.1056/NEJMoa2300220
63. Destache C.J., Guervil D.J., Kaye K.S. Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. Int J Antimicrob Agents 2019;53(5):644–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.014
64. Storey R.F., James S.K., Siegbahn A. et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. Platelets 2014;25(7):517–25. DOI: 10.3109/09537104.2013.842965
65. Oury C., Meyers S., Jacques N. et al. Protective effect of ticagrelor against infective endocarditis induced by virulent *Staphylococcus aureus* in mice. JACC Basic Transl Sci 2023;8(11):1439–53. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.02.003
66. Мангилева Т.А., Казанцева О.А., Драненко Н.Ю. и др. Воспаление и тромбообразование при постперикардитомном синдроме. Кардиологический вестник 2023;18(3):23–8. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231803123
67. Mangileva T.A., Kazantseva O.A., Dranenko N.Yu. et al. Inflammation and thrombosis in post-pericardiotomy syndrome. Kardiologicheskii vestnik = Russian Cardiology Bulletin 2023;18(3):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231803123
68. Cutrona N., Gillard K., Ulrich R. et al. From antihistamine to anti-infective: loratadine inhibition of regulatory PASTA kinases in staphylococci reduces biofilm formation and potentiates β -lactam antibiotics and vancomycin in resistant strains of *Staphylococcus aureus*. ACS Infect Dis 2019;5(8):1397–410. DOI: 10.1021/acsinfecdis.9b00096
69. Perlmutter J.L., Forbes L.T., Krysan D.J. et al. Repurposing the antihistamine terfenadine for antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*. J Med Chem 2014;57(20):8540–62. DOI: 10.1021/jm5010682
70. Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C. et al. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery.

- Antibiotics (Basel) 2020;9(5):232.
DOI: 10.3390/antibiotics9050232
69. Mathieu D., Marroni A., Kot J. Correction to Mathieu D., Marroni A., Kot J.: 10th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47(1):24–32.
DOI: 10.28920/dhm47.1.24-32
70. Lerche C.J., Schwartz F., Pries-Heje M.M. et al. Potential advances of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in infective endocarditis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:805964.
DOI: 10.3389/fcimb.2022.805964
71. Özkan M.T., Vural A., Çiçek Ö.F. et al. Is hyperbaric oxygen or ozone effective in experimental endocarditis? *J Surg Res* 2016;202(1):66–70.
DOI: 10.1016/j.jss.2015.12.006

Вклад авторов

А.А. Клименко: окончательное утверждение рукописи;
Е.О. Зайнутдинова, М.О. Анищенко, В. Мориц: написание и редактирование статьи;
Н.А. Демидова, Н.С. Чипигина: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: manuscript final approval;
E.O. Zainutdinova, M.O. Anishchenko, V. Morits: article writing and editing;
N.A. Demidova, N.S. Chipigina: concept and design of the study, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Е.О. Зайнутдинова / E.O. Zainutdinova: <https://orcid.org/0009-0007-4140-6276>
М.О. Анищенко / M.O. Anishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0899>
В. Мориц / V. Morits: <https://orcid.org/0000-0001-5675-9487>
Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Н.А. Демидова является научным редактором журнала «Клиницист» с 2012 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician journal since 2023 but is not related to the decision to publish the article. N.A. Demidova has been the scientific editor of the Clinician journal since 2012 but is not related to the decision to publish the article. This article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ МИГРЕНИ

С.С. Масуева^{1,2}, М.В. Замерград¹⁻³, С.П. Грачев^{1,4}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 109240 Москва, ул. Яузская, 11/6;

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

³ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Седа Салаховна Масуева masuevass@gmail.com

Вестибулярная мигрень (ВМ) – часто встречающаяся, но все еще недостаточно диагностируемая форма мигрени. Распространенность ВМ, по данным различных популяционных исследований, составляет около 3 %. Как и другие формы мигрени, ВМ чаще встречается у женщин, особенно перименопаузального возраста. Помимо того, что головная боль и головокружение являются наиболее частыми жалобами на приеме у невролога, согласно последним статистическим данным, ВМ выступает самой распространенной причиной эпизодических головокружений. В настоящее время не существует ни одного инструментального диагностического метода, который мог бы подтвердить наличие или отсутствие ВМ. Диагностические критерии данного заболевания, разработанные совместно Международным обществом головной боли и Обществом Барани, позволяют диагностировать вероятную или достоверную ВМ, основываясь исключительно на клинических и анамнестических данных. Терапия ВМ складывается из тех же этапов, что и при мигрени в целом: купирование приступов и профилактическая терапия, направленная на уменьшение их выраженности и частоты. Однако исследований эффективности классической противомигренозной терапии в отношении ВМ все еще недостаточно, и на сегодняшний день в медицинском сообществе отсутствуют общепринятые рекомендации по лечению данного заболевания. Несмотря на это, благодаря накопленному опыту предыдущих лет, возможности терапии ВМ довольно обширны и могут эффективно применяться в рутинной клинической практике врача-невролога.

Ключевые слова: мигрень, вестибулярная мигрень, мигрень-ассоциированное головокружение, головная боль, головокружение, неустойчивость, вестибулярные нарушения, вестибулопатия

Для цитирования: Масуева С.С., Замерград М.В., Грачев С.П. Современные подходы к диагностике и лечению вестибулярной мигрени. Клиницист 2025;19(2):61–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K741>

Modern approaches to diagnosis and treatment of vestibular migraine

S.S. Masueva^{1,2}, M.V. Zamergrad¹⁻³, S.P. Grachev^{1,4}

¹I.V. Davydovskiy City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 11/6 Yauzskaya Naberezhnaya, Moscow 109240, Russia;

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

³Russian Gerontological Scientific and Clinical Center of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 16 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Seda Salakhovna Masueva masuevass@gmail.com

Vestibular migraine (VM) is a common but underdiagnosed form of migraine. The incidence of VM according to various population studies is about 3 %. Like other forms of migraines, VM is more common in women, especially of peri- and postmenopausal age. Apart from headaches and dizziness being the most frequent complaints to neurologists, according to the latest statistical data VM is also the most common cause of episodic vertigo. Currently, there aren't any

instrumental diagnostic methods that could confirm presence or absence of vestibular migraine. Diagnosis of this disease is based on results of clinical examination and anamnesis of the patient. Diagnostic criteria, jointly developed by the International Headache Society and the Barany Society, make it possible to diagnose probable or definitive vestibular migraine based exclusively on clinical and anamnestic data. Therapy of VM is based on the same principles as other migraines: relief of attacks and preventive therapy aimed at reducing the severity and frequency of the attacks. However, there are not enough studies on the effectiveness of classical antimigraine therapy in vestibular migraine, and currently in the medical community there are no generally accepted guidelines on treatment of this disease. Despite this, due to the accumulated experience of previous years, possibilities of vestibular migraine therapy are quite extensive and can be effectively applied in routine clinical practice of a neurologist.

Keywords: migraine, vestibular migraine, migraine-associated vertigo, headache, dizziness, vertigo, instability, vestibular disorder, vestibulopathy

For citation: Masueva S.S., Zamergrad M.V., Grachev S.P. Modern approaches to diagnosis and treatment of vestibular migraine. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):61–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K741>

Введение

Клиническое сочетание мигрени и головокружения все чаще становится предметом повестки неврологов. В литературе можно встретить различные названия такого сочетания: мигренозное головокружение, ассоциированная с мигренью вестибулопатия, мигрень-ассоциированное головокружение и т.д. Однако в последнем, 3-м пересмотре Международной классификации головной боли в качестве объединяющего мигренозные и вестибулярные симптомы было принято название «вестибулярная мигрень» (ВМ) [1].

ВМ — это отдельный вид мигрени, при котором помимо головной боли на первый план выходят симптомы, имеющие непосредственное отношение к повреждению вестибулярной системы и возникающие с различной периодичностью. Это могут быть ощущения мнимого вращения/движения собственного тела или окружающих предметов в пространстве, нарушения пространственной ориентации без искажения восприятия движения, неустойчивости при ходьбе, укачивания и т.д. [2]. По данным различных популяционных исследований, распространенность ВМ среди взрослого населения составляет около 3 % [3, 4]. В целом сочетание мигрени и вестибулярных нарушений встречается достаточно часто. Так, в исследовании пациентов с мигренью с помощью шкалы оценки головокружения (dizziness handicap inventory, DHI) обнаружено наличие тех или иных вестибулярных симптомов более чем у 2/3 больных по сравнению с 12 % в контрольной группе. Особенно часто они наблюдались у пациентов с мигренозной аурой или хронической мигренью [5].

Обычно заболевание дебютирует с типичной формы мигрени и лишь спустя годы приступы головной боли трансформируются в головокружения: ВМ диагностируется в среднем через 8,4 года с момента начала простой (или классической) мигрени [3, 6]. Как и другие формы мигрени, ВМ чаще встречается у женщин, особенно пери- и постменопаузального возраста [7].

Помимо того, что головная боль и головокружение являются одними из наиболее распространенных жалоб на приеме у невролога, по последним статистическим данным, ВМ выступает самой частой причиной эпизодических головокружений [8]. Таким образом, утверждение, что своевременная диагностика и адекватное лечение ВМ имеют крайне важное практическое значение в ежедневной рутине врача-невролога, не будет преувеличением.

Принципы диагностики

На сегодняшний день не существует ни одного инструментального диагностического метода, позволяющего подтвердить наличие ВМ. Диагностика этого заболевания строится на данных клинического осмотра и анамнеза пациента. Для постановки диагноза достоверной ВМ Обществом Барани и Международным обществом головной боли совместно разработаны диагностические критерии ВМ, представленные в табл. 1 [1].

Существуют также дополнительные критерии Общества Барани [9], которые позволяют диагностировать вероятную ВМ и которые более актуальны в клинической практике (табл. 2).

Клиническая картина

Вестибулярные симптомы при ВМ возникают преимущественно в межприступный период головной боли, лишь у 1/4 пациентов головокружение и боль совпадают по времени: головокружение может появиться за несколько часов до начала или в дебюте головной боли [10]. Продолжительность вестибулярных приступов варьируется от нескольких минут до нескольких часов, реже — дней. Головокружение при ВМ может быть различным: спонтанным, позиционным, визуально-индуцированным, вращательным и невращательным, с ощущением укачивания или повышенной чувствительностью к движению [11]. Головокружение часто усиливается или провоцируется движением головы, особенно это характерно для

Таблица 1. Критерии диагностики достоверной вестибулярной мигрени

Table 1. Diagnostic criteria for definitive vestibular migraine

Кри- терий Criteria	Описание Description
А	По крайней мере 5 эпизодов с вестибулярными симптомами умеренной или выраженной интенсивности (умеренная интенсивность — симптомы мешают, но не препятствуют повседневной деятельности; выраженная интенсивность — симптомы препятствуют повседневной деятельности), длящиеся от 5 мин до 72 ч: спонтанное, позиционное, визуально-индуцированное головокружение, головокружение, индуцированное движением головы, тошнота и рвота, вызванные движением головы At least 5 episodes with vestibular symptoms of moderate or severe intensity (moderate intensity: symptoms interfere with but do not prohibit daily activities; severe intensity: daily activities cannot be continued) lasting 5 min to 72 hours: spontaneous, positional, visually-induced, head-motion induced vertigo; head-motion induced nausea and vomiting
Б	Наличие мигрени или мигрени с аурой в настоящее время или в анамнезе в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3 Current or previous history of migraine with or without aura according to the International Classification of Headache Disorders 3 (ICHD-3)
В	Хотя бы половина эпизодов ассоциирована как минимум с 1 из 3 характеристик мигрени: • головная боль как минимум с 2 из 4 признаков: односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или выраженная интенсивность, усиливается при обычной физической нагрузке; • фото- и фонофобия; • зрительная аура At least 1/2 of episodes is associated with a minimum of 1 of 3 migraine features: • headache with at least 2 of 4 signs: one-sided localization, pulsating nature, moderate or severe intensity, intensifies with normal physical activity; • photo- and phonophobia; • visual aura
Г	Нет данных, свидетельствующих о наличии другого заболевания из Международной классификации головной боли 3, или другого вестибулярного заболевания Not better accounted for by another diagnosis from the International Classification of Headache Disorders 3 or another vestibular disorder

пациентов более молодого возраста, тогда как в пожилом возрасте преобладают спонтанные вестибулярные симптомы [12]. Как и при обычной мигрени, провоцирующими факторами ВМ могут стать употребление алкоголя, недостаток сна, длительное голодание или эмоциональный стресс. Пациенты с ВМ часто имеют семейный анамнез как мигрени, так и различных

Таблица 2. Критерии диагностики вероятной вестибулярной мигрени
Table 2. Diagnostic criteria for probable vestibular migraine

Кри- терий Criteria	Описание Description
А	По крайней мере 5 эпизодов с вестибулярными симптомами длительностью от 5 мин до 72 ч At least 5 episodes with vestibular symptoms of moderate or severe intensity, lasting 5 min to 72 hours
Б	Соблюдение только 1 из критериев Международной классификации головной боли 3, Б или В Only one of the International Classification of Headache Disorders 3 criteria B or C for vestibular migraine is fulfilled
В	Нет данных, свидетельствующих о наличии другого заболевания из Международной классификации головной боли 3, или другого вестибулярного заболевания Not better accounted for by another diagnosis from the International Classification of Headache Disorders 3 or another vestibular disorder

вестибулярных расстройств. Y.H. Cha и соавт. в исследовании проанализировали данные 208 пациентов, в течение 2 лет обращавшихся в неврологическую клинику с эпизодическими спонтанно возникающими вестибулярными симптомами, не ассоциированными с нарушениями слуха. У 87 % из них согласно диагностическим критериям Международной классификации головной боли 3 была диагностирована мигрень. В 70 % случаев эти пациенты отмечали, что иногда (а у некоторых — каждый раз) вестибулярным приступам сопутствуют аура, фото- или фонофобия [13]. Похожие статистические данные встречаются и в различных популяционных исследованиях Европы [10, 14]. Очевидно, вестибулярные приступы при мигрени являются своего рода эквивалентом головной боли, как и зрительная аура, которая обычно ассоциирована с головной болью, но иногда может возникать изолированно.

Помимо головокружения, у пациентов с ВМ возникают и другие вестибулярные симптомы: нередко больные жалуются на ощущение неустойчивости, нескоординированности движений, «ватности в голове», укачивания, тошноты [15]. Описано немало случаев наличия слуховых симптомов у таких пациентов, особенно это касается субъективного шума в ушах: он наблюдается почти у половины больных ВМ и в каждом 3-м случае носит пульсирующий характер [16].

Неврологическое и нейровестибулярное исследование у пациентов с вестибулярной мигренью

Как правило, неврологическое и нейровестибулярное исследование у пациентов с ВМ не выявляют каких-либо специфических изменений ни во время приступа, ни в межприступный период. Однако небольшие

неспецифические отклонения могут присутствовать. Так, почти у половины больных встречается нарушение плавного слежения глазами [17, 18]. Что касается нистагма, при ВМ он может быть как центральным, так и периферическим. В одном из недавних исследований центральный спонтанный нистагм наблюдался у 71,3 % пациентов с ВМ во время приступа головокружения (в 49,5 % случаев он был горизонтальным, а в 21,8 % — вертикальным) и в 15 % случаев в межприступный период [11]. Похожие результаты были получены и в других, более ранних работах [18, 19].

Другим вариантом нистагма при ВМ является центральный позиционный нистагм, по разным данным, он встречается в 50–70 % случаев во время вестибулярного приступа и примерно у 15 % пациентов в межприступном периоде [3, 11]. Для него характерны низкая скорость, отсутствие латентного периода, атипичность (может быть горизонтальным, вертикальным, чисто торсионным, бьющим к ниже- или к вышележащему уху) и отсутствие эффекта от репозиционных маневров [20]. Также в некоторых исследованиях было отмечено появление позиционного нистагма у больных ВМ в пробе со встряхиванием головы (head shaking test) и при зрительной депривации (в очках Френзеля) [21, 22].

Инструментальные методы исследования вестибулярной системы

Постурография, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы, оценка субъективной зрительной вертикали и другие методы при ВМ малоинформативны, и их результаты зачастую оказываются противоречивыми. Например, в одних работах авторы отмечают у пациентов задержку или полное отсутствие вестибулярных вызванных миогенных потенциалов, снижение амплитуды ответа, тогда как в других они были симметричными, имели нормальные латентность и амплитуду [23–26]. В исследовании субъективной зрительной вертикали у пациентов с ВМ также не выявлено значимых отклонений от нормы по сравнению с контрольной группой [27].

Подходы к терапии

Результаты большинства крупных исследований показали, что при ВМ эффективны те же препараты, что и при мигрени в целом. Лечение ВМ также состоит из 2 этапов: купирования приступов и их профилактики. Показания для назначения профилактической медикаментозной терапии следующие:

- выраженная интенсивность приступов, снижающая качество жизни больного;
- частота вестибулярной симптоматики от 4 дней в месяц;
- низкая эффективность средств для купирования приступа;
- желание пациента [28].

Купирование приступов

Терапия приступов складывается из комбинации 2 групп лекарственных средств: применяемых для симптоматического лечения головокружения (вестибулярные супрессанты и противорвотные средства) и обычной мигрени (триптаны).

В качестве вестибулярных супрессантов на сегодняшний день преимущественно используются антигистаминные средства и бензодиазепины. В вестибулярной системе в разной степени представлены все виды гистаминовых рецепторов, однако в клинической практике для купирования острого головокружения используют только H1-блокаторы. Это дименгидринат (50 мг внутрь до 4 раз в сутки), дифенгидрамин (25–50 мг внутрь 2–3 раза в сутки или 10–50 мг внутримышечно), прометазин и меклозин (25 мг внутрь 2–3 раза в сутки). Бензодиазепины также обладают выраженной эффективностью в отношении острого вестибулярного синдрома, но следует помнить, что для уменьшения вероятности развития побочных эффектов используются бензодиазепины короткого действия в малых дозах. Среди них лоразепам в дозе 0,5–1 мг 2 раза в сутки либо 1 мг сублингвально для более быстрого достижения вестибулосупрессорного эффекта, диазепам (2 мг 2 раза в сутки внутрь или 10 мг внутримышечно однократно) или клоназепам (0,25–0,5 мг 3 раза в сутки внутрь) [28, 29].

Противорвотные средства направлены в первую очередь на купирование вегетативной симптоматики (тошноты и рвоты), часто сопутствующей острому головокружению. Их рекомендуется использовать совместно с вестибулярными супрессантами, поскольку они потенцируют действие последних, и эффект таким образом наступает быстрее. Можно выделить следующие группы противорвотных препаратов: блокаторы дофаминовых D2-рецепторов (метоклопрамид 10 мг внутрь или внутримышечно, домперидон 10–20 мг сублингвально до 3 раз в сутки), фенотиазины (прометазин 25 мг 2–3 раза в сутки, тиэтилперазин 6,5 мг внутримышечно или ректально в виде суппозитория), а также блокаторы серотониновых 5-HT₃-рецепторов (ондансетрон 4 мг 2 раза в сутки сублингвально или внутримышечно), назначение которых особенно оправдано в случае тяжелой неукротимой рвоты [29, 30].

Среди частых побочных эффектов всех перечисленных групп препаратов можно отметить сонливость, у противорвотных средств — возможные дискинезии и экстрапирамидные нарушения, а у бензодиазепинов при длительном применении — еще и лекарственную зависимость. В целом важным правилом при назначении любых вестибулолитиков является их непродолжительный прием (2–3 дня), что поможет избежать нежелательных эффектов и развития лекарственной зависимости впоследствии.

Несмотря на широкое применение триптанов при классической мигрени, в отношении ВМ исследований

их эффективности все еще недостаточно. В одном из таких исследований оценивалась эффективность золмитриптана в дозе 2,5 мг, в другом — ризатриптана в дозе 10 мг [31, 32]. Ни в 1-м, ни во 2-м случае не было получено однозначного заключения об эффективности препаратов при вестибулярных приступах у пациентов с ВМ по сравнению с группами плацебо. Кроме того, при лечении ризатриптаном пациенты чаще отмечали появление таких побочных эффектов, как повышенная утомляемость, слабость, сонливость [32]. Имеются также данные небольших исследований о потенциальной эффективности суматриптана и алмотриптана при ВМ [33, 34].

Эффективность и безопасность симптоматического лечения приступов ВМ, в частности вестибулярного головокружения, в целом повышаются при использовании комбинированных препаратов, влияющих на разные компоненты патогенеза вестибулярных симптомов. Примером может служить препарат Арлеверт, содержащий 2 активных компонента: 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината. Последний подавляет рвоту и головокружение, воздействуя на хеморецепторную триггерную зону в области IV желудочка, т.е. главным образом на центральную вестибулярную систему. Циннаризин, благодаря своей способности блокировать кальциевые каналы, подавляет поступление кальция в вестибулярные сенсорные клетки, тем самым действуя как вестибулолитическое средство на уровне периферической вестибулярной системы. В результате Арлеверт в равной степени эффективен и при приступе ВМ и, например, при периферических вестибулярных расстройствах, таких как болезнь Меньера и вестибулярный нейронит. Эффективность комбинации циннаризина и дименгидри-

ната превышает таковую каждого из препаратов в отдельности. Подтверждение тому — результаты ряда опубликованных исследований [35, 36]. В то же время дозы этих активных веществ в комбинированном препарате ниже, чем в монопрепаратах. Поэтому на фоне применения данной комбинации количество побочных эффектов не увеличивается. Среди них наиболее распространенные — сухость во рту, сонливость и утомляемость.

Профилактическая терапия вестибулярной мигрени

Если приступы у больного случаются редко, необходимость в медикаментозной профилактике ВМ отсутствует. Достаточно объяснить пациенту природу его заболевания и рассказать о важности немедикаментозных профилактических мер, таких как соблюдение режимов сна и питания, наличие в ежедневной рутине дозированной физической активности и избегание по возможности физических и эмоциональных перегрузок. В питании значимы отсутствие длительных голодных промежутков и ограничение потребления продуктов, содержащих тирамин: пиво, шоколад, красное вино, орехи, твердые сорта сыра и т.д. Однако при частых и/или тяжелых вестибулярных приступах без медикаментозной профилактики не обойтись, поскольку в таких случаях качество жизни больного может сильно страдать.

Масштабных контролируемых исследований по эффективности тех или иных профилактических лекарственных средств в отношении ВМ практически нет. Подбор терапии при этом варианте заболевания основан на эмпирических клинических данных, а также на имеющейся информации о лечении мигрени в целом. Наиболее эффективными и широко применяемыми

Таблица 3. Препараты для медикаментозной профилактики вестибулярной мигрени

Table 3. Medications for drug prevention of vestibular migraine

Препарат Drug	Доза, mg/day Dose, mg/day	Побочные действия Side effects
Пропранолол Propranolol	40–160	Артериальная гипотензия, брадикардия, бронхоспазм Arterial hypertension, bradycardia, bronchospasm
Метопролол Metoprolol	50–150	
Топирамат Topiramate	50–100	Сонливость, когнитивные нарушения Sleepiness, cognitive impairment
Ламотриджин Lamotrigine	100	Сонливость, дисфункция желудочно-кишечного тракта, кожная сыпь Sleepiness, gastrointestinal tract dysfunction, rash
Вальпроевая кислота Valproic acid	600–900	Сонливость, угнетение сознания Sleepiness, depression of consciousness
Амитриптилин Amitriptyline	25–75	Сонливость, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела, нарушение сердечной проводимости Sleepiness, orthostatic hypotension, increased body weight, heart conduction defect

препаратами для профилактики ВМ на сегодняшний день являются β -блокаторы, противоэпилептические средства и трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Антагонисты кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP), будучи противомигренозными лекарствами нового поколения, потенциально могут эффективно использоваться и при ВМ, однако для их широкого применения в клинической практике требуется проведение большего количества исследований [37].

Существенных различий в эффективности профилактики ВМ у отдельных лекарственных средств нет, поэтому выбор препарата осуществляют в зависимости от особенностей конкретного пациента, наличия у него сопутствующей соматической патологии и с учетом ожидаемых побочных реакций (подробные данные о дозировках и возможных побочных эффектах представлены в табл. 3) [38–43].

Существуют и дополнительные препараты, которые могут быть использованы в лечении ВМ в комбинации с основными для наступления более быстрого

эффекта от терапии. Так, в небольшом исследовании была показана способность ацетазоламида в дозе 500 мг/сут в течение 3 мес снижать частоту приступов ВМ [44]. Блокатор кальциевых каналов циннаризин эффективен в качестве вспомогательной терапии при ВМ, его прием в дозе 75 мг/сут на протяжении 3 мес способен почти в 4 раза снизить количество приступов ВМ [45].

Заключение

Современные подходы к диагностике и терапии ВМ все еще плохо сформулированы в связи с отсутствием достаточного количества масштабных контролируемых исследований и невозможностью по этой причине разработать общепринятые рекомендации. Однако благодаря имеющейся многочисленной информации и эмпирическим данным в отношении лечения мигрени в целом, а также постоянно появляющимся новым небольшим исследованиям в этой области, возможности лечения пациентов с ВМ весьма обширны и эффективно применяются уже сегодня в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
2. Bisdorff A., Von Brevern M., Lempert T., Newman-Toker D.E. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res* 2009;19(1–2): 1–13. DOI: 10.3233/VES-2009-0343
3. Calhoun A.H., Ford S., Pruitt A.P., Fisher K.G. The point prevalence of dizziness or vertigo in migraine and factors that influence presentation. *Headache* 2011;51(9):1388–92. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01970
4. Kang B.C., Kim T., Kwon J.K. Prevalence of vestibular migraine in an otolaryngologic clinic: preliminary clinical diagnosis *versus* diagnosis according to the strictly applied Bárány criteria. *J Vestib Res* 2023;33(2):137–42. DOI: 10.3233/VES-220112
5. Carvalho G.F., Vianna-Bell F.H., Florencio L.L. et al. Presence of vestibular symptoms and related disability in migraine with and without aura and chronic migraine. *Cephalalgia* 2019;39(1):29–37. DOI: 10.1177/0333102418769948
6. Huang T.C., Wang S.J., Kheradmand A. Vestibular migraine: an update on current understanding and future directions. *Cephalalgia* 2020;40(1):107–21. DOI: 10.1177/0333102419869317
7. Celebisoy N., Kısabay Ak A., Ezdemir H.N. et al. Vestibular migraine, demographic and clinical features of 415 patients: a multicenter study. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;215:107201. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107201
8. Strupp M., Długaiczek J., Ertl-Wagner B.B. et al. Vestibular disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(17):300–10. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0300
9. Lempert T., Olesen J., Furman J. et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2022;32(1):1–6. DOI: 10.3233/VES-201644
10. Teggi R., Colombo B., Albera R. et al. Clinical features, familial history, and migraine precursors in patients with definite vestibular migraine: the VM-phenotypes projects. *Headache* 2018;58(4): 534–44. DOI: 10.1111/head.13240
11. Young A.S., Nham B., Bradshaw A.P. et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia* 2021;41(10):1039–52. DOI: 10.1177/03331024211006042
12. Wattiez A.S., O'Shea S.A., Ten Eyck P. et al. Patients with vestibular migraine are more likely to have occipital headaches than those with migraine without vestibular symptoms. *Headache* 2020;60(8):1581–91. DOI: 10.1111/head.13898
13. Cha Y.H., Lee H., Santell L.S., Baloh R.W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia* 2009;29(5):550–5. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01770
14. Guerra-Jiménez G., Arenas Rodríguez A., Falcón González J.C. et al. Epidemiology of vestibular disorders in the otoneurology unit. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)* 2017;68(6):317–22. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.01.007
15. Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol* 2016;263(1):82–9. DOI: 10.1007/s00415-015-7905-2
16. Perez-Carpena P., Lopez-Escamez J.A. Do we need to reconsider the classification of vestibular migraine? *Expert Rev Neurother* 2021;21(5):503–16. DOI: 10.1080/14737175.2021
17. Casani A.P., Sellari-Franceschini S., Napolitano A. et al. Otoneurologic dysfunctions in migraine patients with or without vertigo. *Otol Neurotol* 2009;30(7):961–7. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181b4e780
18. Radtke A., von Brevern M., Neuhauser H. et al. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology* 2012;79(15):1607–14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826e264f
19. Von Brevern M., Zeise D., Neuhauser H. et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain* 2005;128(2): 365–74. DOI: 10.1093/brain/awh351
20. Carmona S., Zalazar G.J., Fernandez M. et al. Atypical positional vertigo: definition, causes, and mechanisms. *Audiol Res* 2022;12(2):152–61. DOI: 10.3390/audiolres12020018
21. Polensek S.H., Tusa R.J. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurotol* 2010;15(4):241–6. DOI: 10.1159/000255440

22. Jeong S.H., Oh S.Y., Kim H.J. et al. Vestibular dysfunction in migraine: effects of associated vertigo and motion sickness. *J Neurol* 2009;257(6):905–12. DOI: 10.1007/s00415-009-5435-5
23. Baier B., Stieber N., Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular migraine. *J Neurol* 2009;256(9):1447–54. DOI: 10.1007/s00415-009-5132-4
24. Bolding M.I., Ljøstad U., Mygland A., Monstad P. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: vEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* 2011;31(11):1211–9. DOI: 10.1177/0333102411409074
25. Taylor R.L., Zagami A.S., Gibson W.P. et al. Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: characteristics in vestibular migraine that enable separation from Meniere's disease. *Cephalalgia* 2012;32(3):213–25. DOI: 10.1177/0333102411434166
26. Kandemir A., Çelebisoy N., Köse T. Cervical vestibular evoked myogenic potentials in primary headache disorders. *Clin Neurophysiol* 2013;124(4):779–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.09.027
27. Kandemir A., Çelebisoy N., Köse T. Perception of verticality in patients with primary headache disorders. *J Int Adv Otol* 2014;10(2):38–43. DOI: 10.5152/iao.2014.25
28. Замерград М.В. Лечение вестибулярной мигрени. Эффективная фармакотерапия 2021;17(29):32–6. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-29-32-36
Zamergrad M.V. Vestibular migraine treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2021;17(29):32–6. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-29-32-36
29. Масуева С.С., Замерград М.В. Принципы медикаментозного лечения острого вестибулярного головокружения. *Медицинский алфавит* 2020;1(11):32–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-11-32-35
Masueva S.S., Zamergrad M.V. Drug treatment of acute vertigo. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;1(11):32–5. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-11-32-35
30. Smyth D., Britton Z., Mordin L. et al. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain* 2022;145(11):3741–54. DOI: 10.1093/brain/awac264
31. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60(5):882–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3
32. Baloh R.W. Rizatriptan for episodic dizziness in vestibular migraine. Updated 4 November 2021. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02447991>
33. Maione A. Migraine-related vertigo: diagnostic criteria and prophylactic treatment. *Laryngoscope* 2006;116(10):1782–6. DOI: 10.1097/01.mlg.0000231302.77922.c5
34. Cassano D., Pizza V., Busillo V. P074. Almotriptan in the acute treatment of vestibular migraine: a retrospective study. *J Headache Pain* 2015;16(1):A114. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A114
35. Schremmer D., Bogner-Steinberg I., Baumann W., Pytel J. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in treatment of vertigo. *Clin Drug Investig* 1999;18:355–68. DOI: 10.2165/00044011-199918050-00003
36. Scholtz A.W., Steindl R., Burchardi N. et al. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig* 2012;32(6):387–99. DOI: 10.2165/11632410-000000000-00000
37. Ramón C., Cernuda-Morollón E., Pascual J. Calcitonin gene-related peptide in peripheral blood as a biomarker for migraine. *Curr Opin Neurol* 2017;30(3):281–6. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000440
38. Liu F., Ma T., Che X. et al. The Efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Front Neurol* 2017;8:524. DOI: 10.3389/fneur.2017.00524
39. Salviz M., Yuce T., Acar H. et al. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Laryngoscope* 2016;126(1):169–74. DOI: 10.1002/lary.25445
40. Lempert T., von Brevern M. Vestibular migraine. *Neurol Clin* 2019;37(4):695–706. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.06.003
41. Von Brevern M., Lempert T. Vestibular migraine: treatment and prognosis. *Semin Neurol* 2020;40(1):83–6. DOI: 10.1055/s-0039-3402067
42. Li G., Xu J., Zhou X. et al. The efficacy of topiramate and flunarizine hydrochloride for prophylactic treatment of vestibular migraine. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2021;35(9):784–795. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.004
43. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями. *Медицинский совет* 2017;(1):33–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37
Antonenko L.M., Parfenov V.A. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice* 2017;(1):33–7. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37
44. Çelebisoy N., Gökçay F., Karahan C. et al. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(10):2947–51. DOI: 10.1007/s00405-015-3874-4
45. Taghdiri F., Togha M., Razezghi Jahromi S., Refaiean F. Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study. *Springerplus* 2014;3:231. DOI: 10.1186/2193-1801-3-231

Вклад авторов

С.С. Масуева: основное участие в написании текста статьи;
М.В. Замерград: написание и редактирование текста статьи;
С.П. Грачев: написание текста статьи.

Authors' contributions

S.S. Masueva: main writing of the article;
M.V. Zamergrad: article writing and editing;
S.P. Grachev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Масуева / S.S. Masueva: <https://orcid.org/0000-0003-2643-2699>
М.В. Замерград / M.V. Zamergrad: <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>
С.П. Грачев / S.P. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.05.2025. **Принята к публикации:** 04.06.2025. **Опубликована онлайн:** 25.08.2025.

Article submitted: 05.05.2025. **Accepted for publication:** 04.06.2025. **Published online:** 25.08.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K736>

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ СЛУХА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОТКРЫТОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Ивонина¹, К.И. Сафонова²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654000 Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5;

²Областной сурдологический центр Консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница»; Россия, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Контакты: Наталья Анатольевна Ивонина nan64@mail.ru

Цель исследования – выявление сенсоневральной тугоухости и шума в ушах у пациентов с хронической ишемией головного мозга на амбулаторном приеме и оценка применения нейротропной терапии у этой категории пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с хронической ишемией головного мозга, имеющих нарушения слуха различной степени, шум в ушах, вестибулярный, церебрастенический синдром и обратившихся на амбулаторный прием к неврологу. Всем пациентам проводилась оценка состояния по шкалам: VAS (Visual Analog Scales) – визуально-аналоговая шкала шума в ушах, ВАШ-Г – визуально-аналоговая шкала головокружения, THI (Tinnitus Handicap Inventory) – субъективная шкала оценки тяжести шума в ушах, MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20) – шкала тяжести астении. Всем пациентам исследуемой группы было проведено лечение препаратом целлекс (действующее вещество: полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) на фоне комплексной терапии в виде 2 курсов терапии с интервалом 20 дней. До начала лечения, после окончания 1-го и 2-го курсов лечения проводилось тестирование по соответствующим шкалам и опросникам, а также отоневрологическое и аудиологическое обследование.

Результаты. В исследуемой группе пациентов были выявлены разная степень сенсоневральной тугоухости, высокий коморбидный фон, у большинства имелся субъективный шум различной интенсивности, а также церебрастенический и умеренно выраженный вестибулярный синдромы. После проведенного комплексного лечения было отмечено статистически значимое субъективное улучшение слуха и разборчивости речи, а также значительное уменьшение показателей по шкалам субъективной оценки шума и головокружения, уменьшение общей, физической и психической астении. Наиболее статистически значимая разница положительных изменений была отмечена после повторного курса терапии.

Заключение. Положительными результатами данного исследования можно считать снижение тяжести и выраженности симптомов сенсоневральной тугоухости, достигшее статистически значимого улучшения после 2-го курса терапии, уменьшение проявлений шума в ушах, астении, ощущения головокружения и неустойчивости на фоне проведения нейротропной терапии препаратом целлекс. Предпочтение в этой ситуации необходимо отдавать препаратам с мультимодальным механизмом действия, потенциально влияющим на различные уровни нарушений при сосудистой патологии головного мозга, в том числе слухового анализатора, а также способствующим процессам нейропластичности головного мозга.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, шум в ушах, астенический синдром, хроническая ишемия головного мозга, нейротропная терапия, целлекс

Для цитирования: Ивонина Н.А., Сафонова К.И. Применение нейротропной терапии у пациентов с нарушением слуха при хронической ишемии головного мозга: открытое неконтролируемое исследование. Клиницист 2025;19(2): 68–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K736>

Neurotropic therapy in patients with hearing impairment with chronic cerebral ischemia: an open, uncontrolled study

N.A. Ivonina¹, K.I. Safonova²

¹Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia;

²Regional Sign Language Center of the Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 130 Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630000, Russia

Contacts: Natal'ya Anatol'evna Ivonina nan64@mail.ru

Aim. To identify sensorineural hearing loss and ear noise in patients with chronic cerebral ischemia on an outpatient basis, and to evaluate the experience of using combined neurotropic therapy in this category of patients.

Material and methods. The study included 50 patients with chronic cerebral ischemia (CIG), with hearing impairments of varying degrees, ear noise, vestibular, cerebro-asthenic syndrome, and who had an outpatient appointment with a neurologist. All patients underwent a scale assessment of VAS – a visually analog scale of ear noise, VAS-G – a visually analog scale of dizziness, THI – a subjective scale for assessing the severity of ear noise, MFI-20 – a scale of severity of asthenia. All patients in the study group were treated with cellex on the background of complex therapy in the form of two courses of therapy with an interval of 20 days. Before the start of treatment, after the end of the first and second courses of treatment, testing was carried out according to appropriate scales and questionnaires, as well as otoneurological and audiological examinations.

Results. In the study group of patients, a varying degree of sensorineural hearing loss was detected, as well as a high comorbid background, with most patients experiencing subjective noise of varying intensity, as well as moderately pronounced vestibular syndrome and cerebral asthenic syndrome. After the complex treatment, there was a statistically significant subjective improvement in hearing and speech intelligibility, as well as a statistically significant decrease in indicators on the scales of subjective assessment of noise and dizziness, a decrease in general, physical and mental asthenia. The most statistically significant difference in positive changes was noted after a second course of therapy.

In conclusion, the positive results of this study can be considered a decrease in the severity and severity of symptoms of sensorineural hearing loss, which achieved statistically significant improvement after the second course of therapy, a decrease in the manifestations of ear noise, a decrease in asthenia, a decrease in the feeling of dizziness and instability against the background of neurotropic therapy with cellex. In this situation, preference should be given to drugs with a multimodal mechanism of action, potentially affecting various levels of disorders in vascular pathology of the brain, including the auditory analyzer, as well as contributing to the processes of neuroplasticity of the brain.

Keywords: sensorineural hearing loss, ear noise, asthenic syndrome, chronic cerebral ischemia, neurotropic therapy, cellex

For citation: Ivonina N.A., Safonova K.I. Neurotropic therapy in patients with hearing impairment with chronic cerebral ischemia: an open, uncontrolled study. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):68–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K736>

Введение

Частыми признаками хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) являются прогрессирующие нарушения функции слуха, сопровождающиеся ушным шумом, вестибулярными нарушениями, неустойчивостью, а также астеническим синдромом [1].

В этиологии патологического процесса во внутреннем ухе, а именно периферических кохлеовестибулярных нарушений у пациентов с ХИГМ, ведущая роль отводится ухудшению кровоснабжения лабиринта за счет ишемии, обусловленной микроциркуляторными расстройствами на фоне изменений реологических свойств крови, а также проявлений атеросклероза [2]. Предрасполагает к сосудистым нарушениям во внутреннем ухе особенность его кровоснабжения: внутренняя слуховая артерия является конечной и не имеет анастомозов. Поэтому значительные изменения в кровоснабжении приводят к гипоксии волосковых

клеток и их гибели [3]. Кроме того, сенсоневральная тугоухость часто сопровождается ушным шумом [4]. Шум может быть как основной, так и второстепенной жалобой пациента [5]. Пациенты с ХИГМ имеют и так называемый церебрастенический синдром, который проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, нарушением сна, снижением способности к длительному умственному и физическому напряжению.

С учетом присущей пациентам с ХИГМ высокой полиморбидности и низкой приверженности эффект лечебных мероприятий достигается тщательным индивидуальным подбором комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов. С целью снижения фармакологической нагрузки на организм целесообразно использовать препараты, обладающие мультимодальными свойствами. В связи с этим несомненный интерес представляет поиск новых возможностей лекарственной терапии пациентов с ХИГМ

и сопутствующим поражением внутреннего уха [6]. Значительные перспективы имеет нейрометаболическая терапия, включающая применение лекарственных препаратов, оказывающих непосредственное влияние на обмен веществ в головном мозге [7]. Особый интерес вызывают комплексные пептидные препараты, обладающие способностью стимулировать восстановительные процессы в нервной системе вследствие активации ее пластичности [8]. Представителем комплексных пептидных препаратов является Целлекс® (действующее вещество: полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) — оригинальная разработка отечественных исследователей. В отличие от других полипептидных препаратов, целлекс изготавливается из эмбрионов на ранних сроках гестации, что обеспечивает сочетание высокой эффективности и безопасности применения его компонентов [9]. Нейротрофины целлекса обеспечивают модуляцию нейропластичности, а нормализация белкового синтеза, восстановление баланса нейротрансмиттеров и энергетического метаболизма способствуют ангиогенезу и васкулогенезу. Значительное содержание ангиотрофинов позволяет восстанавливать кровоснабжение пострадавшей на различных этапах и вследствие различных событий нервной ткани путем прямой активации ангиогенеза [10]. При этом целлекс содержит не фрагменты или «обломки» полипептидов (например, полученные вследствие гидролиза), а полноценные, нативные (т.е. с сохраненной структурой) белковые молекулы, что отличает данный препарат от других лекарственных средств и позволяет рассматривать его как препарат первого выбора для базовой нейрорепаративной и нейротрофической цели в процессе проведения реабилитационного лечения пациентов с ХИГМ [11]. Результаты зарубежных исследований последних лет показали, что такие препараты, как антиоксиданты, нейротрофины и иммуномодуляторы, играют значительную роль в защите функции улитки и слухового нерва [12]. В последнее время применяется трансплантация стволовых клеток для лечения сенсоневральной тугоухости при ХИГМ. Трансплантация стволовых клеток может восстанавливать типы клеток в поврежденной области за счет миграции и дифференциации стволовых клеток и имеет потенциал для терапевтического применения. Хотя эффективность трансплантации стволовых клеток требует дальнейших исследований и подтверждения, она имеет многообещающие перспективы развития [13].

В связи с вышеуказанными данными о нейротрофическом механизме действия целлекса было проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности применения препарата у пациентов с ХИГМ, имеющих снижение слуха, шум в ушах и астенический синдром.

Цель исследования — оценка применения комбинированной нейротропной терапии у больных ХИГМ

и с сенсоневральной тугоухостью, субъективным шумом в ушах и астеническим синдромом, выявленными на амбулаторном приеме.

Материал и методы

Методом сплошной выборки в исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с нейросенсорной тугоухостью на фоне ХИГМ. Это были пациенты амбулаторного приема двух клинических баз: медицинского центра «Алмед» (Новокузнецк) и сурдологического центра консультативно-диагностической поликлиники Новосибирской областной клинической больницы. На базе медицинского центра «Алмед» было обследовано 38 пациентов (20 женщин и 18 мужчин), в сурдологическом центре консультативно-диагностической поликлиники Новосибирской областной клинической больницы — 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин). Все пациенты прошли оториноларингологическое, аудиологическое и отоневрологическое обследование, у всех оценивали гемостатические и гемодинамические параметры, проводили компьютерную томографию височных костей, по показаниям — магнитно-резонансную томографию головного мозга и шейного отдела позвоночника, назначали консультации специалистов (терапевт, кардиолог, эндокринолог и др.). Для верификации ХИГМ устанавливали факторы сердечно-сосудистого риска, определяли биохимические показатели (уровень гликемии, концентрации в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, креатинина, мочевины), использовали результаты инструментального обследования (ультразвуковая доплерография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография). Фоновые заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, дислипидемия, метаболический синдром) встречались одинаково часто в обеих группах.

Все 50 пациентов имели снижение слуха по сенсоневральному типу (у 22 процесс был односторонним, у 28 — двусторонним), наличие субъективного шума в ушах отмечали 43 пациента, из них у 31 шум был основной жалобой, характеризовался высокой степенью интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) шума в ушах. Спонтанные субъективные вестибулярные расстройства в виде несистемного головокружения, нарушений статики и координации наблюдались у 36 пациентов. Характерной особенностью при сборе жалоб и обследовании пациентов было слабовыраженное проявление вегетативных реакций при выполнении вестибулярных нагрузочных проб. При этом у большинства ($n = 48$) имелся церебрастенический синдром в виде повышенной утомляемости, слабости, нарушения сна, снижения способности к длительному умственному и физическому напряжению.

Кроме того, у пациентов с церебрастеническим синдромом наблюдались частая смена настроения, повышенная раздражительность, быстрая истощаемость и пониженная мотивация.

Критерии включения:

- возраст от 40 до 75 лет;
- сосудистое поражение головного мозга в рамках ХИГМ (дисциркуляторная энцефалопатия), верифицированное клинико-инструментальными методами;
- наличие хронической сенсоневральной тугоухости различной степени (I–III);
- наличие субъективного шума в ушах, вестибулярного синдрома и церебрастенического синдрома.

Критерии невключения:

- возраст моложе 40 лет или старше 75 лет;
- наличие выраженных когнитивных нарушений (показатель по шкале MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) <24 баллов);
- неспособность объективно заполнять соответствующие шкалы и опросники;
- наличие поражений внутреннего уха инфекционного, токсического или травматического генеза;
- наличие эпилепсии или эпилептического синдрома;
- одновременный прием других нейротропных препаратов.

Пациенты получали целлекс по 1,0 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, после перерыва продолжительностью 20 дней всем пациентам исследуемой группы проводили повторный курс инъекций целлекса по 1,0 мл 1 раз в день на протяжении 10 дней.

Все больные до назначения препарата целлекс получали максимально стандартизованную терапию, назначаемую в соответствии с характером и тяжестью имеющейся цереброваскулярной патологии и включавшую антиагреганты, антигипертензивные, липидснижающие и сахароснижающие препараты. Суточные дозы препаратов соответствовали указанным в клинических рекомендациях лечения соответствующих заболеваний и подбирались индивидуально на основании результатов клинико-инструментального обследования и рекомендаций профильных специалистов (кардиолог, эндокринолог и др.).

Проводили клиническое неврологическое обследование пациентов, использовали шкалы и опросники:

- VAS-T – визуально-аналоговая шкала шума в ушах;
- ВАШ-Г – визуально-аналоговая шкала головокружения;
- ТНН – субъективная шкала оценки тяжести шума в ушах;
- MFI-20 – шкала тяжести астении.

Оценивали переносимость лечения и регистрировали побочные эффекты. Обследование проводили

до начала лечения препаратом целлекс, через 20 дней после окончания 1-го курса лечения и в динамике через 1 мес после окончания 2-го курса лечения.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Microsoft Excel для Window XP и IBM SPSS Statistics, определяли парный *t*-критерий Стьюдента для средних величин двух независимых выборок при динамическом наблюдении, статистически значимые различия определяли при 0,95 уровне вероятного безошибочного суждения, или $p < 0,05$. Определяли коэффициент корреляции (*r*) Пирсона между признаками, тесноту связи по шкале Чеддока, коэффициент детерминации и ошибку аппроксимации. Для оценки изменчивости признака в динамике наблюдения исследуемой группы определяли коэффициент χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса.

Результаты

Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $59,26 \pm 1,22$ года. Преобладали женщины – 27 (54 %) пациентов, мужчин было 23 (46 %). 45 пациентов (90 %) имели коморбидную патологию (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.) и 5 (10 %) не имели таковой. У пациентов также имело место сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска, наиболее частыми из которых оказались артериальная гипертония, сахарный диабет и дислипидемия.

Нарушения слуха наблюдались у всех 50 пациентов. Степень снижения слуха была от I до III степени, до лечения в среднем составила $1,840 \pm 0,087$; после 1-го курса: $1,740 \pm 0,085$, *t*-критерий 2,33; после 2-го курса лечения: $1,520 \pm 0,077$, *t*-критерий 4,802 (значения, соответствующие $p < 0,01$).

Отмечено уменьшение степени сенсоневральной тугоухости после 1-го курса терапии, но по *t*-критерию не достигающее статистической значимости. После окончания 2-го курса терапии результат улучшения стал статистически значимым.

Ниже приводятся данные шкал, тестирование по которым было проведено пациентам до начала лечения, после 1-го курса лечения и через 1 мес после окончания 2-го курса лечения препаратом целлекс (табл. 1). Отмечается, что после 1-го курса лечения статистически значимых изменений по субъективной шкале головокружения не наблюдалось, после 2-го курса терапии показатели ВАШ значительно улучшились, что подтверждалось и более уверенным выполнением вестибулярных нагрузочных проб при осмотре пациентов. По субъективной шкале шума в ушах и в 1-м, и во 2-м исследованиях пациентами было отмечено значительное снижение уровня субъективного шума, что чрезвычайно важно для этой категории пациентов.

Для уточнения статистически значимых изменений было проведено исследование критерия χ^2 МакНемара

Таблица 1. Оценка субъективной шкалы головокружения (ВАШ-Г) и шкалы субъективного шума (VAS-T) в исследуемой группе пациентов

Table 1. Assessment of the subjective vertigo scale (VAS-G) and the subjective noise scale (VAS-T) in the study group of patients

Шкала Scale	Средние значения до лечения Average values before treatment	Средние значения после 1-го курса терапии Average values after the 1 st course of therapy	t-критерий t-criterion	Средние значения после 2-го курса терапии Average values after the 2 st course of therapy	t-критерий t-criterion
ВАШ-Г VAS-G	3,66 ± 0,123	3,44 ± 0,139	2,40	3,16 ± 0,95	5,22*
VAS-T	4,84 ± 0,126	3,68 ± 0,119	9,74*	3,36 ± 0,146	11,24*

*Значения, соответствующие $p < 0,01$.

*Value corresponding to $p < 0.01$.

Таблица 2. Данные шкалы субъективной оценки астении у исследуемой группы

Table 2. Data of the scale of subjective assessment of asthenia in the study group

Характеристика Characteristic	Средний балл до лечения Average score before treatment	Средний балл после 1-го курса лечения Average score after the 1 st course of treatment	t-критерий t-criterion	Средний балл после 2 курсов лечения Average score after 2 courses of treatment	t-критерий t-criterion
Общая астения General asthenia	14,780 ± 0,309	13,420 ± 3,36	5,081*	12,440 ± 0,339	7,366*
Пониженная активность Reduced activity	11,680 ± 0,272	11,640 ± 0,269	0,078	10,600 ± 0,242	7,903*
Снижение мотивации Decreased motivation	11,940 ± 0,243	11,500 ± 0,249	2,955**	11,020 ± 0,272	5,798*
Физическая астения Physical asthenia	13,000 ± 0,214	12,600 ± 0,254	2,135	12,380 ± 0,221	4,866*
Психическая астения Mental asthenia	14,580 ± 0,267	14,260 ± 0,263	2,364	14,220 ± 0,280	2,909**

*Значения, соответствующие $p < 0,01$.

**Значение, соответствующие $p > 0,01$, но $< 0,05$.

*Values corresponding to $p < 0.01$.

**Values corresponding to $p > 0.01$, but < 0.05 .

(в данном случае наличие или отсутствие субъективного шума) до лечения и после проведения 1-го курса лечения препаратом целлекс.

У 43 пациентов до лечения отмечался значительный субъективный шум, после 1-го курса лечения наличие шума подтвердили 34 пациента, уменьшение интенсивности шума — 16 пациентов, что можно оценить как статистически значимый результат изменения признака: χ^2 МакНемара составил 3,857, $p = 0,05$.

Также применяли субъективную шкалу оценки тяжести шума в ушах — ТНІ. Исследование проводили на всех 3 этапах лечения. Были получены следующие результаты (в баллах): средние значения до лечения: $50,420 \pm 0,940$; средние значения после 1-го курса лечения: $48,120 \pm 0,910$, t -критерий 4,826; средние значения после 2-го курса лечения: $46,480 \pm 6,055$, t -критерий 6,979 (значения, соответствующие $p < 0,01$).

Важно отметить, что для шкал VAS-T и ТНІ был определен коэффициент корреляции (r) Пирсона, что-

бы оценить, насколько субъективные данные, полученные в ходе исследования пациентов, в этих 2 шкалах имеют корреляцию. Были получены объективные данные о тесной связи показателей этих шкал: коэффициент корреляции составил 0,814, связь между исследуемыми признаками прямая, теснота связи по шкале Чеддока высокая, при этом коэффициент Стьюдента был равен 8,403 при $p < 0,001$. Соответственно, статистически значимо изменяемые признаки, оцениваемые по обоим шкалам, доказывают объективность полученных данных при динамическом наблюдении пациентов до лечения, после 1-го и после 2-го курсов лечения.

Пациентам было проведено исследование по субъективной шкале MFI-20 — шкале тяжести астении (табл. 2).

Уменьшение выраженности церебрастенического синдрома было статистически значимо только после проведения повторного курса лечения препаратом целлекс. При исследовании после 1-го курса терапии

не отмечалось значительных изменений показателей пониженной активности, снижения мотивации, психической и физической астении, хотя показатели общей астении значительно уменьшились. В результате проведения повторного курса лечения практически по всем показателям шкалы астении отмечались статистически значимые положительные изменения в исследуемой группе пациентов.

Обсуждение

Как и следовало ожидать, исходя из представлений о механизме действия, эффект от применения препарата целлекс регистрируется не сразу, проявляясь через 1 мес после окончания курса терапии. При этом после 2-го курса лечения различия по сравнению с исходным уровнем приобретают в большинстве показателей статистически значимый характер ($p < 0,001-0,05$). Отсроченное наступление эффекта является вполне закономерным, если учитывать постепенную реализацию регенеративных процессов в нервной системе. Проведение повторного курса терапии способствует увеличению и сохранению полученного положительного эффекта — результаты опросников и шкал статистически значимо превышают соответствующие показатели, зарегистрированные до начала исследования и после окончания 1-го курса терапии.

Эффективность лечения оценивалась по выраженности субъективной симптоматики (острота слуха, шум в ушах, головокружение, нарушение статики и координации, степень астении), по данным специальных опросников и шкал, а также методом отоневрологического обследования.

Показано, что положительная динамика как минимум по 5 критериям (уменьшение интенсивности шума в ушах, улучшение остроты слуха и разборчивости речи, уменьшение выраженности церебростенического синдрома, уменьшение степени головокружения и тенденция к компенсации в покое вестибулярной функции) зарегистрирована у большинства пациентов. Клинический эффект подтверждался результатами аудиологического и отоневрологического обследования. Подавляющее число больных отметили улучшение общего самочувствия и настроения, повышение активности в повседневной жизни, нормализацию сна. Все пациенты хорошо переносили лечение, побочных явлений и аллергических реакций в процессе применения препарата целлекс не зарегистрировано.

В проведенных ранее исследованиях эффективности применения препарата целлекс в лечении пациентов с ХИГМ было продемонстрировано достижение статистически значимых положительных эффектов в отношении двигательной функции, легких и умеренных когнитивных нарушений, регресса депрессивных эпизодов [14]. В исследованиях, оценивающих возможности повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта, убедительно доказано стати-

стически значимое улучшение степени восстановления неврологических функций: двигательных, чувствительных, координаторных, когнитивных, повышение показателей бытовой адаптации и психоэмоционального статуса пациентов [15, 16].

Опираясь на полученный положительный опыт предыдущих исследователей в лечении пациентов с ХИГМ, имеющих сопутствующие симптомы нарушения слуха, шум в ушах, вестибулярный и церебростенический синдром, в настоящем открытом неконтролируемом исследовании была предпринята попытка изучения изменчивости каждого из вышеуказанных симптомов в группах наблюдения на фоне комплексного лечения, включающего препарат целлекс. После отмеченного очевидного положительного эффекта на начальном этапе лечения и при благоприятном профиле переносимости препарата было принято решение провести повторный курс лечения пациентов исследуемой группы для получения более значимых статистических данных. Наблюдение пациентов в настоящее время продолжается в обоих медицинских центрах, планируется расширить группу наблюдения пациентов, а также сформировать задачи по проведению более объемного исследования с включением группы контроля. Очевидно, что полученные результаты настоящего исследования как клинического опыта свидетельствуют об эффективности применения целлекса у пациентов с ХИГМ, имеющих сенсоневральную тугоухость. Дальнейшие исследования позволят уточнить режим дозирования препарата, выбрать оптимальные комбинации с другими лекарственными препаратами в зависимости от особенностей клинической картины заболевания.

Заключение

Нами получено свидетельство высокой частоты встречаемости нарушений слуха по типу сенсоневральной тугоухости у пациентов с ХИГМ. Кроме того, эти пациенты отмечают наличие субъективного шума в ушах, вестибулярную гипорефлексию, различную степень церебростенического синдрома. Пациенты, имеющие высокий коморбидный фон, представляют собой сложную группу для выбора адекватного и эффективного метода лечения. На основании имеющихся данных современной отечественной и зарубежной литературы для лечения пациентов с ХИГМ был предложен препарат целлекс для получения сбалансированного мультимодального нейротрофического действия на все механизмы патологического процесса. Результаты проведенного исследования убедительно доказывают значимую эффективность применения препарата с прямым нейротрофическим действием у пациентов с ХИГМ, имеющих сенсоневральную тугоухость различной степени, а также субъективный шум в ушах, вестибулярный и астенический синдром, в режиме монотерапии или как компонент комплексной терапии на всех этапах лечения и реабилитации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Левина М.А. Этиопатогенетические аспекты нейросенсорных нарушений слуха. Российский вестник оториноларингологии 2015;80(6):77–81. DOI: 10.17116/otorino201580677-81
Levina M.A. The etiopathogenetic aspects of sensorineural impairment of hearing. Rossiiskii vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology 2015;80(6):77–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino201580677-81
2. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Нейросенсорная тугоухость в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(2):10–4.
Parfenov V.A., Antonenko L.M. Sensorineural hearing loss in neurological practice. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2017;9(2):10–4. (In Russ.).
3. Berjis N., Moeinimehr M., Hashemi S.M. Endothelial dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss. Adv Biomedl Res 2016;5:5. DOI: 10.4103/2277-9175.174978
4. Носкова В.В., Храбриков А.Н. Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор нейросенсорной тугоухости. Российский оториноларингологический вестник 2024;89(1):21–7.
Noskova V.V., Khrabrikov A.N. Endothelial dysfunction as a pathogenetic factor of sensorineural hearing loss. Rossiiskiy otorinolaringologicheskii vestnik = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology 2024;89(1):21–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20248901121
5. Sarant J., Harris D., Mangoni A.A., Mcevoy M. Hearing loss and circulating markers of endothelial dysfunction. Hearing J 2018;71(5):8–9. DOI: 10.1097/01.HJ.0000533798.71848.74
6. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Байбакова Е.В. Субъективный шум в ухе: современные тенденции и перспективы. Вестник оториноларингологии 2019;84(6):54–60.
Kunelskaya N.L., Levina Yu.V., Baibakova E.V. Subjective ear noise: current trends and prospects. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2019;84(6):54–60. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20198406154
7. Золотова Т.В., Дубинская Н.В., Давыдова А.П. Современные аспекты патогенетического лечения нейросенсорной тугоухости. Вестник оториноларингологии 2020;85(3):6–10.
Zolotova T.V., Dubinskaya N.V., Davydova A.P. Modern aspects of pathogenetic treatment of sensorineural hearing loss. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2020;85(3):6–10. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino2020850316
8. Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Нервные болезни 2017;(3):18–22.
Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Modern neuroprotection in the complex treatment of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2017;(3):18–22. (In Russ.).
9. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых нарушений в остром периоде ишемического инсульта с использованием нейропротекторной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(9-2):60–3.
DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63
Belskaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A. Possibilities of correction of speech disorders in the acute period of ischemic stroke using neuroprotective therapy. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(9-2):60–3. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63
10. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Ханмурзаева С.Б. и др. Результаты оценки эффективности препарата Целлекс у пациентов с заболеваниями мелких сосудов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(1):67–74.
Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B. et al. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2023;123(1):67–74. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312301167
11. Абусева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение Целлекса у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Нервные болезни 2016;(2):29–34.
Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. The use of Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2016;(2):29–34. (In Russ.).
12. Baumgartner J.E., Baumgartner L.S., Baumgartner M.E. et al. Progenitor. cell therapy for acquired pediatric nervous system injury: Traumatic brain injury and acquired sensorineural hearing loss. Stem Cells Transl Med 2021;10(2):164–80.
DOI: 10.1002/sctm.20-0026
13. Mady O.M., Ezzat W.F., Askoura A.M. Stem cell therapy in sensorineural hearing loss: a systematic review. Egypt J Otolaryngol 2023;39(1):153.
DOI: 10.1186/s4363-023-00452-w
14. Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Чубыкин В.И. Эффективность и безопасность применения препарата Целлекс для лечения пациентов с когнитивными нарушениями с хронической ишемией головного мозга — результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(5):108–16. DOI: 10.17116/jnevro2023123051108
Shchukin I.A., Koltsov I.A., Fidler M.S., Chubykin V.I. Efficacy and safety of the drug Cellex for the treatment of patients with cognitive impairment with chronic cerebral ischemia — results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2023;123(5):108–16. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2023123051108
15. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г., Петрова М.М., Можейко Е.Ю. Нейрорепаляция: современные взгляды на проблему. Фарматека 2014;(13):24–8.
Prokopenko S.V., Shanina E.G., Petrova M.M., Mozheyko E.Yu. Neuroreparation: modern views on the problem. Farmateka = Pharmateca 2014;(13):24–8. (In Russ.).
16. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные расстройства и возможности терапии препаратом Целлекс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(5):38–45. DOI: 10.17116/jnevro20161165138-42
Kulesh A.A., Shestakov V.V. Post-stroke cognitive disorders and possibilities of therapy with Cellex. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(5):38–45. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161165138-42

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники АНО «Медицинский центр «Алмед»» и Сурдологическому центру консультативно-диагностической поликлиники Областной клинической больницы г. Новосибирска за предоставленные материалы.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the clinic Medical Center “Almed” in Novokuznetsk and the Surdological Center of the Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital for provided materials.

Вклад авторов

Н.А. Ивонина: анализ литературы, разработка дизайна исследования, обработка данных, научное руководство;

К.И. Сафонова: подбор и анализ данных.

Authors' contributions

N.A. Ivonina: literature analysis, design of the study, data processing, scientific supervision;

K.I. Safonova: data selection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Ивонина / N.A. Ivonina: <https://orcid.org/0000-0002-8713-4532>

К.И. Сафонова / K.I. Safonova: <https://orcid.org/0009-0007-5342-675X>

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол и проведение исследования были одобрены локальным этическим комитетом исследовательского отдела АНО «Медицинский центр «Алмед». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol and the conduct of the study were approved by the local Ethics Committee of the research department of the Medical Center “Almed”. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.