

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 50 (8) • 2022 —

Хронический гломерулонефрит и беременность:
предикторы преждевременных родов

Влияние ожирения на исходы COVID-19
у госпитализированных пациентов

Результаты системной тромболитической терапии
ишемического инсульта у женщин и мужчин в зависимости
от наличия факторов риска инсульта

Развитие трех эндокринопатий на фоне
терапии ниволумабом

Клиническое наблюдение рецидивирующей
болевого офтальмоплегической невропатии
у пациентки 49 лет

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 50 • № 8 • 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Губина Д.В., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г.

**Хронический гломерулонефрит и беременность:
предикторы преждевременных родов 463**

Маркова Т.Н., Анчутин А.А., Бодранец А.А.

**Влияние ожирения на исходы COVID-19
у госпитализированных пациентов 471**

Котов С.В., Белкина С.Н., Исакова Е.В., Котов А.С.

**Результаты системной тромболитической терапии
ишемического инсульта у женщин и мужчин
в зависимости от наличия
факторов риска инсульта 481**

Клинические наблюдения

Глибка А.А., Мазурина Н.В., Гриднев Д.И.,

Саранцева К.А., Трошина Е.А.

**Развитие трех эндокринопатий
на фоне терапии ниволумабом 490**

Рябченко А.Ю.

**Клиническое наблюдение рецидивирующей
болевого офтальмоплегической невропатии
у пациентки 49 лет 497**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

Журнал индексируется в Russian Science
Citation Index на платформе Web of Science

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.23 – Дерматовенерология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки) – с 13.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 8 • 2022

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

- D.V. Gubina, E.I. Prokopenko, I.G. Nikol'skaya*
Chronic glomerulonephritis and pregnancy: predictors of preterm birth 463
- T.N. Markova, A.A. Anchutina, A.A. Bodranets*
The impact of obesity on COVID-19 outcomes in hospitalized patients 471
- S.V. Kotov, S.N. Belkina, E.V. Isakova, A.S. Kotov*
The results of systemic thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in women and men depending on the stroke risk factors 481

Clinical Cases

- A.A. Glibka, N.V. Mazurina, D.I. Gridnev, K.A. Sarantseva, E.A. Troshina*
Development of three endocrinopathies under nivolumab therapy 490
- A.Yu. Ryabchenko*
A clinical observation of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy in a 49-year old female patient 497

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

The journal is indexed by Russian Science Citation
Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Хронический гломерулонефрит и беременность: предикторы преждевременных родов

Губина Д.В.¹ • Прокопенко Е.И.^{1,2} • Никольская И.Г.²

Актуальность. Наличие у беременных хронической болезни почек (ХБП), одним из этиологических факторов которой служит хронический гломерулонефрит (ХГН), повышает частоту неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений гестации, включая преждевременные роды (ПР). Будучи основной причиной младенческой заболеваемости и смертности, ПР имеют большую медико-социальную значимость.

Цель – выявить клинические предикторы и создать прогностическую модель ПР у беременных с ХГН.

Материал и методы. В ретроспективно-проспективное исследование включены 122 пациентки с ХГН, у которых 128 беременностей закончились родами в период с января 2009 по ноябрь 2022 г. На фоне ХБП стадии 1 протекали 88 беременностей, стадии 2 – 15, 3а – 21, 3б – 3, стадии 4 – 1. В группу срочных родов (срок гестации 37 недель и более) вошли 109 пациенток (115 беременностей), в группу ПР (наступили в срок 22 недели – 36 недель

6 дней) – 13 пациенток (13 беременностей). У пациенток обеих групп оценены особенности нефрологического и акушерского анамнеза, определено наличие протеинурии и артериальной гипертензии исходно и во время беременности, осложнений данной беременности: преэклампсии и тяжелой преэклампсии, анемии, инфекций мочевыводящих путей, острого повреждения почек на фоне ХБП, фетоплацентарной недостаточности, истмико-цервикальной недостаточности. С помощью бинарной логистической регрессии построена модель прогноза ПР у женщин, страдающих ХГН.

Результаты. Частота ПР в общей когорте пациенток с ХГН составила 10,2%. Только в 2 случаях из 13 (15,4%) ПР были спонтанными, у остальных 11 беременных (84,6%) – индуцированными по показаниям со стороны матери и/или плода. Выявлено 6 независимых предикторов ПР: индекс массы тела, стадия ХБП, неразвивающиеся беременности в анамнезе, протеинурия во время беременности ≥ 1 г/сут, преэклампсия и фетоплацентарная недоста-

точность. Чувствительность прогностической модели составила 76,9%, специфичность – 99,1%, диагностическая эффективность – 96,9%, положительная предсказательная значимость – 90,9%, отрицательная предсказательная значимость – 97,4%.

Заключение. Прогнозирование ПР и целенаправленное воздействие на модифицируемые факторы, связанные с ПР, могут улучшить исход беременности у пациенток с ХГН.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Губина ДВ, Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Хронический гломерулонефрит и беременность: предикторы преждевременных родов. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):463–470. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-059.

Поступила 12.12.2022; доработана 21.12.2022; принята к публикации 28.12.2022; опубликована онлайн 29.12.2022

Наличие хронической болезни почек (ХБП) у беременных значимо повышает риск осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов, при этом у немалой доли пациенток ХБП выявляется в период гестации впервые [1, 2]. Хронический гломерулонефрит (ХГН) нередко становится причиной ХБП у женщин детородного возраста. Среди морфологических форм ХГН при беременности обычно регистрируют IgA-нефропатию [3]. В XXI в. доля благоприятных исходов беременности в когорте пациенток с ХГН превышает 90% [4], однако при гломерулонефрите

высока частота артериальной гипертензии (АГ) в период гестации – 76%, развития преэклампсии (ПЭ) – 29%, преждевременных родов (ПР) – 75% [5]. В систематическом обзоре исходов беременности при IgA-нефропатии шансы досрочных родов по сравнению с женщинами без ХГН были выше в 3,37 раза [6]. Будучи основной причиной младенческой заболеваемости и смертности, ПР остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, ставящей под угрозу здоровье будущего поколения [7].

Выявление факторов, связанных с досрочным родоразрешением у пациенток с ХГН, и их



учет в клинической практике могут улучшить качество оказания комплексной медицинской помощи беременным с хроническими гломерулярными заболеваниями. В этой связи целью исследования было выявление клинических предикторов и создание прогностической модели ПР у беременных с ХГН.

Материал и методы

В исследование включены 122 пациентки с ХГН, у которых в период с января 2009 по ноябрь 2022 г. произошло 128 родов. Каждая беременность, закончившаяся родами, рассматривалась как независимый случай. Пациентки находились на амбулаторном наблюдении и/или стационарном лечении в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского. Ведение пациенток на этапе планирования беременности, во время гестации и в послеродовом периоде осуществляли совместно нефролог и акушер-гинеколог.

Исследование было наблюдательным поперечным ретроспективно-проспективным. В ретроспективную часть включили пациенток с ХГН, имевших роды в январе 2009 – октябре 2021 г. Анамнестические и клинические данные, информация об исходе беременности у пациенток в ретроспективной части были получены из карт амбулаторного наблюдения, историй родов и историй развития новорожденных. В проспективную группу вошли пациентки с этим же диагнозом, которые наблюдались в связи с беременностью и были родоразрешены в период с ноября 2021 по ноябрь 2022 г. включительно (рис. 1).

Проведение клинического исследования одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на заседании от 28.10.2021 (протокол № 16). Все пациентки подписали информированное согласие на обследование (лечение), использование их медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

Критериями включения в анализ служили наличие у пациентки первичного ХГН и желанной беременности, закончившейся родами. Критериями невключения были гломерулонефрит в рамках системных заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты, ХГН у пациенток с ВИЧ-инфекцией или вирусными гепатитами), ХБП стадии 5, наличие трансплантированной почки, многоплодная беременность, достижение беременности с помощью

Губина Дарья Владимировна – врач-нефролог консультативно-диагностического отделения, мл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 326 66 46. E-mail: penzevad@yandex.ru

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; врач-нефролог научно-консультативного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>. E-mail: renalnephron@gmail.com

Никольская Ирина Георгиевна – д-р мед. наук, ученый секретарь²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>. E-mail: nikolskaya.55@bk.ru

вспомогательных репродуктивных технологий. Критериями исключения были уход из-под наблюдения и завершение беременности до 22 недель гестации (ранние потери).

Все участницы исследования были разделены на две группы: 109 пациенток, у которых было 115 беременностей, вошли в группу срочных родов (срок гестации 37 недель и более), 13 женщин (13 беременностей) – в группу ПР, наступивших в срок 22 недели – 36 недель 6 дней.

Средний возраст женщин объединенной когорты на момент родов составлял $29,9 \pm 5,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $26,2$ ($15,1$ – $41,3$) $\text{кг}/\text{м}^2$, продолжительность ХБП – 11 (0–31) лет. На фоне ХБП стадии 1 протекали 88 беременностей, стадии 2 – 15, 3а – 21, 3б – 3, стадии 4 – 1. Женщинам с поздними стадиями ХБП и уровнем креатинина до беременности, превышающим $200 \text{ мкмоль}/\text{л}$, на основании приказа Минздравсоцразвития России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» предлагалось прерывание беременности. Все эти пациентки подписали официальный отказ от прерывания беременности по медицинским показаниям.

У 100 пациенток диагноз ХГН был установлен клинически, у 22 из 122 (18,0%) с помощью морфологического исследования дополнительно определена форма гломерулонефрита: наличие IgA-нефропатии констатировано у 14 женщин, болезни минимальных изменений – у 2, фокально-сегментарного гломерулосклероза – у 4, мембранопролиферативного гломерулонефрита – у 2 пациенток.

Все пациентки согласно действующим клиническим рекомендациям получали антиагреганты с целью профилактики ПЭ – ацетилсалициловую кислоту в дозе $150 \text{ мг}/\text{сут}$ с 12-й по 36-ю неделю беременности или дипиридамол при непереносимости ацетилсалициловой кислоты; при 95 из 128 (74,2%) беременностей женщины получали также гепарин в профилактических дозах (нефракционированный или низкомолекулярный) для профилактики тромбозомболических событий и ассоциированных с плацентой осложнений.

Пациентки с повышением артериального давления (АД) во время беременности получали антигипертензивные препараты, разрешенные к применению у беременных (метилдопа, нифедипин продленного действия или амлодипин, метопролол или бисопролол), в виде монотерапии или в комбинациях в зависимости от тяжести АД и ответа на терапию.

У пациенток обеих групп была проведена сравнительная оценка особенностей

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

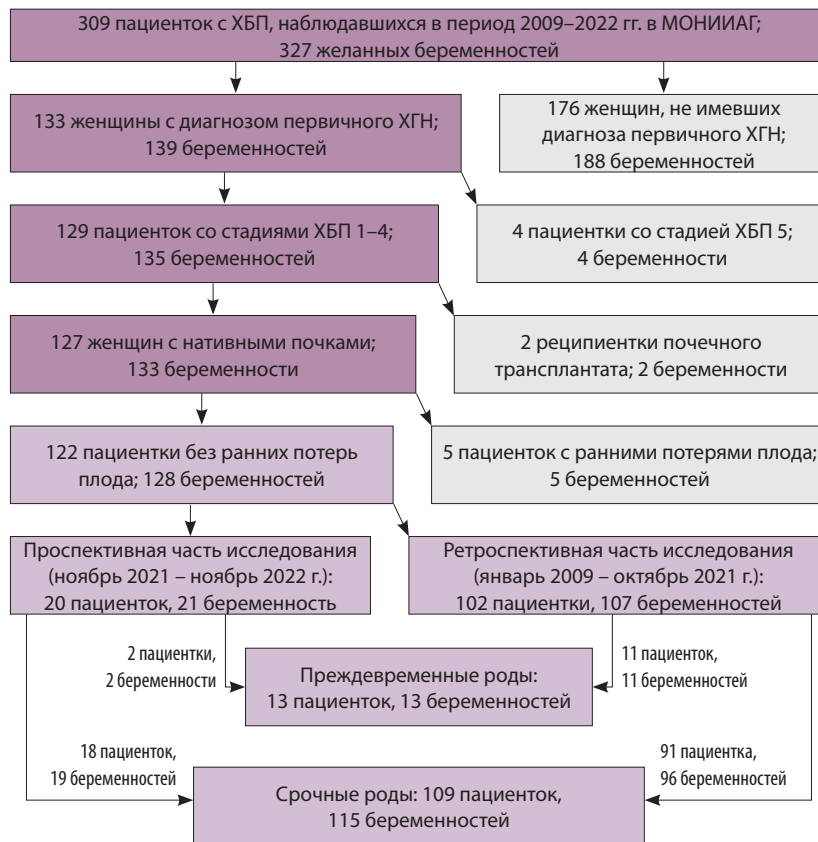


Рис. 1. Дизайн исследования; МОНИИАГ – Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, ХБП – хроническая болезнь почек, ХГН – хронический гломерулонефрит

нефрологического и акушерского анамнеза, наличия протеинурии и АГ исходно и во время беременности, осложнений данной беременности: ПЭ и тяжелой ПЭ, анемии, инфекций мочевыводящих путей, острого повреждения почек на фоне ХБП, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), истмико-цервикальной недостаточности. С помощью бинарной логистической регрессии построена модель прогноза ПР у женщин, страдающих ХГН.

Статистический анализ выполнялся в программе BioStat v.7, AnalystSoft Inc. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение; показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как «медиана (минимум – максимум)»; качественные показатели – в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Сравнения групп пациентов по показателям с нормальным распределением проводились с использованием Т-критерия для двух независимых выборок

без предположения равенства дисперсий; показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи U-критерия (критерий Манна – Уитни) для двух независимых выборок. Для оценки значимости различий качественных признаков (долей в группах) использовали точный критерий Фишера либо критерий χ^2 Пирсона. Для построения прогностической модели применена бинарная логистическая регрессия. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота ПР в общей когорте беременных с ХГН составила 10,2% (13 из 128). Только в 2 случаях из 13 (15,4%) ПР были спонтанными, у остальных 11 беременных (84,6%) – индуцированными по показаниям со стороны матери и/или плода.

Благоприятный исход гестации наблюдался при 126 из 128 (98,4%) беременностей. Два ребенка погибли – один, родившийся с экстремально низкой массой тела, в раннем неонатальном периоде (экстренное кесарево сечение выполнено в 24 недели гестации из-за присоединения тяжелой ПЭ), второй, рожденный в 36 недель и развивающийся впоследствии нормально, в возрасте 1 года от осложнений вакцинации.

В группе срочных родов средний срок гестации при родоразрешении составил $38,9 \pm 1,2$ недели, в группе ПР – $33,8 \pm 3,6$ недели. Среди пациенток группы ПР экстремально ранние ПР (22 недели – 27 недель 6 дней) произошли у 1 женщины из 13 (7,7%), ПР (32 недели – 33 недели 6 дней) – у 4 (30,8%), поздние ПР (34 недели – 36 недель 6 дней) – у 8 (61,5%) женщин. ПР в сроки 28 недель – 31 неделя 6 дней не было.

Проведено сравнение клинических и анамнестических данных пациенток двух групп: не выявлено различий по возрасту, длительности ХБП, числу беременностей в анамнезе, паритету, наличию в анамнезе ПР, прерывания беременности по медицинским показаниям, тяжелой ПЭ, кесарева сечения, перинатальной смерти ребенка, при данной беременности – инфекции мочевыводящих путей и истмико-цервикальной недостаточности (табл. 1). Вместе с тем пациентки с ПР имели значимо более низкий ИМТ, более тяжелые стадии ХБП; в данной группе было больше женщин с неразвивающимися беременностями в анамнезе, исходной протеинурией и протеинурией в период гестации 1 г/сут и выше, с исходной АГ, с повышенным АД во время беременности, с анемией, ПЭ и тяжелой ПЭ, ФПН, острым повреждением почек у матери при данной беременности.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом, у которых беременность завершилась срочными или преждевременными родами (до 37 недель гестации)

Показатель		Всего в группе исследования (n = 128)	Срочные роды (n = 115)	Преждевременные роды (n = 13)	Значение <i>p</i>
Возраст на момент родов, годы		29,9 ± 5,5	29,9 ± 5,7	30,2 ± 4,2	0,819
ИМТ, кг/м ²		26,2 (15,1–41,3)	26,8 (15,1–41,3)	23,2 (18,7–29,1)	0,008
Стадия ХБП	1	88	85	3	< 0,001
	2	15	14	1	
	3а	21	15	6	
	3б	3	1	2	
	4	1	0	1	
Стаж ХБП, годы		11 (0–31)	12 (0–31)	5 (2–25)	0,187
Исходная протеинурия ≥ 1 г/сут, абс. (%)		24 (18,8)	17 (14,8)	7 (53,8)	0,003
Протеинурия ≥ 1 г/сут в период гестации, абс. (%)*		31 (24,2)	23 (20,0)	8 (61,5)	0,003
Исходная АГ, абс. (%)		52 (40,6)	43 (37,4)	9 (69,2)	0,037
АГ в период гестации, абс. (%)*		61 (47,7)	51 (44,3)	10 (76,9)	0,038
Всего беременностей в анамнезе		1 (0–16)	1 (0–16)	1 (0–4)	0,742
Паритет (число родов в анамнезе)		0 (0–5)	0 (0–5)	1 (0–1)	0,632
Неразвивающиеся беременности в анамнезе, абс. (%)		15 (11,7)	11 (9,6)	4 (30,8)	0,047
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%)		2 (1,6)	2 (1,7)	0	1,000
Прерывание беременностей по медицинским показаниям в анамнезе, абс. (%)		5 (3,9)	5 (4,3)	0	1,000
Неудачные желанные беременности в анамнезе		0 (0–6)	0 (0–6)	0 (0–2)	0,539
Перинатальная смерть ребенка в анамнезе, абс. (%)		4 (3,1)	3 (2,6)	1 (7,7)	0,352
КС в анамнезе, абс. (%)		16 (12,5)	13 (11,3)	3 (23,1)	0,208
Тяжелая ПЭ в анамнезе, абс. (%)		4 (3,1)	3 (2,6)	1 (7,7)	0,352
ПЭ, абс. (%)*		29 (22,7)	22 (19,1)	7 (53,8)	0,010
Тяжелая ПЭ, абс. (%)*		2 (1,6)	0	2 (15,4)	0,010
Анемия, абс. (%)*		59 (46,1)	49 (42,6)	10 (76,9)	0,036
Истмико-цервикальная недостаточность, абс. (%)*		14 (10,9)	14 (12,2)	0	0,358
Инфекция мочевыводящих путей, абс. (%)*		26 (20,3)	21 (18,3)	5 (38,5)	0,137
ОПП у матери, абс. (%)*		11 (8,6)	6 (5,2)	5 (38,5)	0,002
Фетоплацентарная недостаточность, абс. (%)*		35 (27,3)	27 (23,5)	8 (61,5)	0,007

АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, КС – кесарево сечение, ОПП – острое повреждение почек, ПЭ – преэклампсия, ХБП – хроническая болезнь почек
Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение или медианы (минимум – максимум)

* Во время данной беременности



С целью выявления независимых предикторов ПР был проведен регрессионный анализ и построена прогностическая модель.

На первом этапе моделирования из демографического, гинекологического, акушерского анамнестических пулов данных, а также из пула данных о течении настоящей беременности в качестве исходных переменных прогностической модели были отобраны 16 показателей, для которых выполнялись следующие условия: абсолютное значение коэффициента корреляции показателя с ПР было не ниже 0,1, а уровень двусторонней значимости этой корреляции не превышал 0,2. С помощью таких расширенных критериев отбора мы старались избежать широко распространенного чрезмерного отбрасывания переменных для многофакторного анализа по результатам предварительного однофакторного с критерием значимости выше 0,05. Три из 16 отобранных показателей имели порядковую (стадия ХБП) или интервальную (ИМТ, стаж ХБП) шкалу, остальные 13 показателей были номинальными бинарными переменными.

На втором этапе была отброшена одна переменная со сравнительно низкой относительно ПР частотой встречаемости – «тяжелая ПЭ» (частота 1,6%). Был также отброшен показатель «стаж ХБП», поскольку он не был известен для 40 из 128 беременностей. Оставшиеся переменные были изучены на мультиколлинеарность. Коллинеарными считались переменные, для которых модуль коэффициента корреляции превышал значение 0,75. Такими переменными оказались две пары показателей: «протеинурия выше 1 г/сут в анамнезе» и «протеинурия выше 1 г/сут в период гестации» (коэффициент корреляции 0,85); «АГ в анамнезе» и «АГ в период гестации» (коэффициент корреляции 0,835). Были отброшены анамнестические переменные, поскольку частоты встречаемости для них оказались ниже соответствующих частот протеинурии и АГ в период гестации. Таким образом, на втором этапе осталось 12 независимых переменных.

Необходимо отметить, что число наблюдений, на которых происходит обучение прогностической модели, существенно влияет на процесс обучения: малое число случаев в исследовании снижает мощность метода и увеличивает погрешности прогноза. В нашем исследовании рассматривались 128 родов, среди которых имелись 13 случаев ПР (частота 10,2%). По разным оценкам, на таком числе событий можно обучать модель, включающую в себя от 1 до 6 предикторов.

Следующим этапом моделирования стало обучение модели с последовательным удалением

незначимых предикторов. Незначимым считается предиктор, исключение (или включение) которого из модели не приводит к значительному увеличению (снижению) ошибок прогнозирования. Этот этап был реализован программно, применялся обратный пошаговый метод исключения переменных с использованием статистики отношения правдоподобия.

После исключения слабо влияющих факторов в модели осталось 6 независимых переменных, а формула расчета вероятности ПР у пациенток с ХГН приобрела следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$Z = -0,16 \times \text{ИМТ} + 1,11 \times \text{ХБПст} + 2,83 \times \text{НБ} + 1,76 \times \text{ПУ} + 1,58 \times \text{ПЭ} + 1,41 \times \text{ФПН} - 2,87,$$

где ИМТ – индекс массы тела в кг/м², ХБПст – стадия ХБП (от 1 до 4, стадия 3а=3, стадия 3б=3,5), НБ – неразвивающаяся беременность в анамнезе (была – 1, не было – 0), ПУ – протеинурия ≥ 1 г/сут в период гестации (да – 1, нет – 0), ПЭ – преэклампсия при данной беременности (да – 1, нет – 0), ФПН – фетоплацентарная недостаточность при данной беременности (да – 1, нет – 0). В табл. 2 приведены характеристики полученной модели логистической регрессии.

Для определения прогностического порога вероятности ПР был использован ROC-анализ. Площадь под кривой AUC (англ. area under the curve) = 0,912, что свидетельствует о высокой точности модели (рис. 2).

Основываясь на максимальной диагностической эффективности (точности) модели, значение порога активации было выбрано равным 0,492: если значение p , рассчитанное по вышеприведенной формуле, оказывается большим или равным 0,492, предполагается наступление ПР. Чувствительность модели составила 76,9%, специфичность – 99,1%, диагностическая эффективность – 96,9%, положительная предсказательная значимость модели – 90,9%, отрицательная предсказательная значимость – 97,4%.

Обсуждение

Возможность прогнозирования ПР привлекает исследователей во всем мире как своей сложностью, так и клинической значимостью, поскольку именно с досрочным родоразрешением во многом связаны младенческая смертность и проблемы периода ранней адаптации новорожденных [7]. Нередко ПР становятся причиной низкой массы тела новорожденного, а она, в свою очередь, ассоциирована с риском развития в будущем



сахарного диабета 2-го типа, ожирения, АГ и ХБП [8, 9].

В ранее проведенных исследованиях были установлены многочисленные факторы риска ПР: анамнестические, социально-экономические, обусловленные гинекологическими заболеваниями, экстрагенитальной патологией, а также такие особенности течения настоящей беременности, как проживание в отдаленных районах, возраст до 20 или старше 40 лет, употребление алкоголя, низкий уровень витамина D в крови, ПЭ и оперативное родоразрешение в анамнезе, привычное невынашивание беременности в анамнезе, наличие ранее существовавшего или гестационного СД, АГ, дефицит массы тела, ожирение, анемия, уровень ассоциированного с беременностью плацентарного белка А в первом триместре беременности менее 5%, инфекции, стресс, депрессия, биомаркеры спонтанных ПР (плацентарный альфа-микроглобулин-1, фибронектин, фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста, провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и интерлейкин-8) и др. [10–12]. Неоднократно создавались прогностические модели ПР (чаще всего для общей популяции беременных, реже – для женщин с прегестационным сахарным диабетом), в том числе с применением искусственного интеллекта [13–16]. Однако мы не нашли в литературе моделей прогнозирования ПР у пациенток с ХГН.

Особенностью нашего исследования была высокая частота индуцированных ПР (84,6% всех ПР), преимущественно из-за развития ПЭ или декомпенсированной ФПН, при этом известно, что перинатальные исходы при индуцированных ПР хуже по сравнению со спонтанными ПР [17]. По-видимому, именно из-за значительной доли индуцированных ПР истмико-цервикальная недостаточность не стала независимым предиктором досрочного родоразрешения в нашем исследовании. Риск ПР в нашем исследовании был повышен у женщин с более низким ИМТ. Мы предполагали, что предиктивное значение низкого ИМТ связано со снижением массы тела в поздних стадиях ХБП, однако в окончательной модели этот предиктор остался в качестве независимого. В модель вошли два немодифицируемых фактора риска – стадия ХБП и неразвивающиеся беременности в анамнезе, а также 3 условно модифицируемых фактора – протеинурия ≥ 1 г/сут в период гестации, ПЭ и ФПН. Протеинурия, превышающая физиологический уровень, при беременности у пациенток с ХГН может быть обусловлена несколькими причинами – гестационным увеличением потери белка с мочой, активностью ХГН

Таблица 2. Характеристики логистической регрессионной модели

Предиктор	Отношение шансов	95% ДИ	Значение <i>p</i>
ИМТ	0,851	0,736–0,984	0,029
Стадия ХБП	3,045	1,210–7,666	0,018
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	16,97	2,134–134,9	0,007
Протеинурия в период гестации ≥ 1 г/сут	5,832	1,046–32,52	0,044
Преэклампсия	4,839	1,144–20,48	0,032
Фетоплацентарная недостаточность	4,111	0,960–17,60	0,057

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек

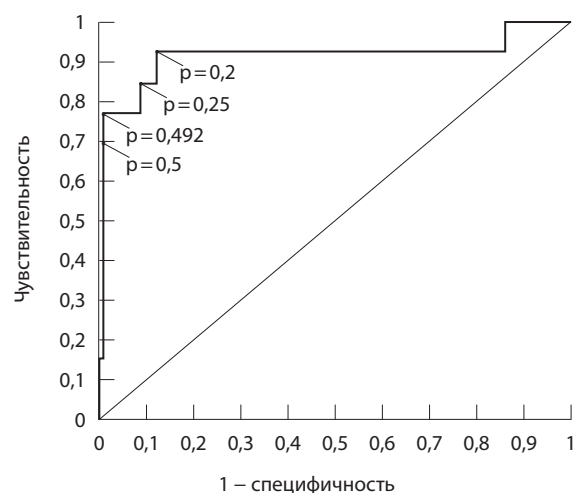


Рис. 2. ROC-кривая модели прогнозирования преждевременных родов у пациенток с хроническим гломерулонефритом. AUC (area under the curve, площадь под кривой) = 0,912 (95% доверительный интервал 0,788–1,000); $p < 0,0001$

и/или присоединением ПЭ. На данные факторы можно повлиять планированием беременности, патогенетическим и нефропротективным лечением на этапе прегравидарной подготовки, как и профилактикой осложнений, ассоциированных с плацентой, с помощью антиагрегантов/антикоагулянтов, а также коррекции АД.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, не у всех женщин диагноз ХГН был подтвержден морфологически. Во-вторых, к ограничениям можно отнести относительно небольшое число пациенток, включенных в анализ. В-третьих, каждая беременность рассматривалась как уникальный случай, при этом



в исследование были включены по 2 беременностей у 6 женщин. Тем не менее полученная модель может обладать удовлетворительной прогностической мощностью. В будущем, безусловно, желательна внешняя валидация прогностической модели независимой стороной.

Заключение

Проведенное исследование показало, что независимыми предикторами ПР у пациенток с ХГН выступают низкий ИМТ, более тяжелые стадии

ХБП, наличие неразвивающихся беременностей в анамнезе, протеинурия ≥ 1 г/сут при данной беременности, ПЭ и ФПН.

Прогнозирование ПР с помощью полученных предикторов позволяет выявлять пациенток группы высокого риска досрочного родоразрешения, при этом целенаправленное воздействие на модифицируемые факторы, связанные с ПР (протеинурия ≥ 1 г/сут, ПЭ, ФПН), может способствовать пролонгированию беременности и улучшению ее исходов у пациенток с ХГН. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.В. Губина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Е.И. Прокопенко – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования,

статистическая обработка данных, редактирование рукописи; И.Г. Никольская – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Прокопенко за помощь в статистической обработке данных.

Литература / References

- Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1182–1194. doi: 10.1097/AOG.0000000000003256.
- Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1):119–130. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.006.
- Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862–1872. doi: 10.2215/CJN.00130117.
- Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Губина ДВ. Беременность у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в эру профилактики ассоциированных с плацентой осложнений. Обзор литературы и анализ исходов 120 беременностей в одном центре. *Нефрология и диализ.* 2021;23(4):526–538. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538. [Prokopenko EI, Nikolskaya IG, Gubina DV. [Pregnancy in women with primary chronic glomerulonephritis in the era of prevention of placenta-associated complications. A review and analysis of outcomes of 120 pregnancies in one center]. *Nephrology and dialysis.* 2021;23(4):526–538. Russian. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538.]
- Madej A, Mazanowska N, Cyganek A, Pazik J, Pietrzak B. Neonatal and Maternal Outcomes among Women with Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2020;51(7):534–541. doi: 10.1159/000508600.
- Piccoli GB, Kooij IA, Attini R, Montersino B, Fasio F, Gerbino M, Biolcati M, Cabiddu G, Versino E, Todros T. A Systematic Review on Materno-Foetal Outcomes in Pregnant Women with IgA Nephropathy: A Case of "Late-Maternal" Preeclampsia? *J Clin Med.* 2018;7(8):212. doi: 10.3390/jcm7080212.
- Радзинский ВЕ, Костин ИН, Оленев АС, Гагаев ЧГ, Парыгина АН, Гаврилова АА, Гагаев ДЧ, Дамирова КФ, Кузнецова ОА, Смирнова ТВ. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема. *Акушерство и гинекология.* 2018;(53):55–64. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13909. [Radzinsky VE, Kostin IN, Olenov AS, Gagaev ChG, Parygina AN, Gavrilova AA, Gagaev DCh, Damirova KF, Kuznetsova OA, Smirnova TV. [Preterm delivery is an unsettled world problem]. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(53):55–64. Russian. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13909.]
- Zhao H, Song A, Zhang Y, Zhen Y, Song G, Ma H. The association between birth weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J.* 2018;65(9):923–933. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0072.
- Grillo MA, Mariani G, Ferraris JR. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:769734. doi: 10.3389/fmed.2021.769734.
- Яковлева ОВ, Глухова ТН. Сравнительная эффективность предикторов преждевременных родов. *Лечащий врач.* 2019;(3):52–55. [Yakovleva OV, Glukhova TN. [Comparative efficiency of preterm birth predictors]. *Lechaschi Vrach [Attending Physician].* 2019;(3):52–55. Russian.]
- Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Heggie R, Wotherspoon L, Boyd K, Aucott L, Morris RK, Dorling J, Jackson L, Chandiramani M, David A, Khalil A, Shennan A, Baaren GV, Hodgetts-Morton V, Lavender T, Schuit E, Harper-Clarke S, Mol B, Riley RD, Norman J, Norrie J. A prognostic model, including quantitative fetal fibronectin, to predict preterm labour: the QUIDS meta-analysis and prospective cohort study. *Health Technol Assess.* 2021;25(52):1–168. doi: 10.3310/hta25520.
- Nowak AL, Anderson CM, Mackos AR, Neiman E, Gillespie SL. Stress During Pregnancy and Epigenetic Modifications to Offspring DNA: A Systematic Review of Associations and Implications for Preterm Birth. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2020;34(2):134–145. doi: 10.1097/JPN.0000000000000471.
- Meertens LJE, van Montfort P, Scheepers H CJ, van Kuijk SMJ, Aardenburg R, Langenveld J, van Dooren IMA, Zwaan IM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation.



- Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(8):907–920. doi: 10.1111/aogs.13358.
14. Gupta R, Khoury JC, Altaye M, Jandarov R, Szczesniak RD. Assessing the Relationship between Gestational Glycemic Control and Risk of Preterm Birth in Women with Type 1 Diabetes: A Joint Modeling Approach. *J Diabetes Res.* 2020;2020:3074532. doi: 10.1155/2020/3074532.
 15. Regasa MT, Hinkosa L, Besho M, Bekele T, Bekuma TT, Tsegaye R, Hirko GF, Markos J, Wakari A. Predictors of preterm birth in Western Ethiopia: A case control study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0247927. doi: 10.1371/journal.pone.0247927.
 16. Sharifi-Heris Z, Laitala J, Airola A, Rahmani AM, Bender M. Machine Learning Approach for Preterm Birth Prediction Using Health Records: Systematic Review. *JMIR Med Inform.* 2022;10(4):e33875. doi: 10.2196/33875.
 17. Tita AT, Doherty L, Roberts JM, Myatt L, Levengo KJ, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr,

Mercer BM, Peaceman A, Ramin SM, Carpenter MW, Iams J, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade GR, Sorokin Y; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Indicated Compared with Spontaneous Preterm Birth in Healthy Nulliparas: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Am J Perinatol.* 2018;35(7):624–631. doi: 10.1055/s-0037-1608787.

Chronic glomerulonephritis and pregnancy: predictors of preterm birth

D.V. Gubina¹ • E.I. Prokopenko^{1,2} • I.G. Nikol'skaya²

Background: Chronic kidney disease (CKD) in pregnant women, with one of its most important causes being chronic glomerulonephritis (CGN), increases the incidence of adverse perinatal outcomes and gestational complications, including preterm birth (PB). Being the main cause of infant morbidity and mortality, PB has serious medical and social significance.

Aim: To identify clinical predictors and develop a predictive model of PB in pregnant women with CGN.

Materials and methods: A retrospective/prospective study included 122 CGN patients, whose 128 pregnancies resulted in childbirth from January 2009 to November 2022. Eighty-eight pregnancies were in the patients with CKD stage 1, 15 in stage 2, 21 in stage 3a, 3 in stage 3b, and one in stage 4. One hundred and nine (109) patients (115 pregnancies) delivered on term (at least 37 weeks of gestation) and were included into the group of term deliveries, whereas 13 women with 13 pregnancies had PB within the range of 22 weeks to 36 weeks 6 days. In the patients of both groups, we assessed nephrological and obstetric history, proteinuria and arterial hypertension at baseline and during pregnancy, complications of the index pregnancy, such as preeclampsia (PE) and severe PE, anemia, urinary tract infections, acute kidney injury, placental insufficiency, and cervical insufficiency. Binary logistic

regression was used for prediction modeling of PB in women with CGN.

Results: The proportion of PB in total cohort of the CGN patients was 10.2%. PB was spontaneous only in 2/13 (15.4%) cases, while in the rest of 11 pregnancies (84.6%) the delivery was induced due to maternal and fetal indications. Six independent predictors of PB were identified: body mass index, CKD stage, history of non-developing pregnancies, proteinuria during pregnancy ≥ 1 g/day, PE and placental insufficiency. The predictive model had sensitivity of 76.9%, specificity 99.1%, diagnostic efficiency 96.9%, positive predictive value 90.9%, and negative predictive value – 97.4%.

Conclusion: Predicting PB and targeting modifiable factors associated with PB may improve pregnancy outcomes in patients with CGN.

Key words: pregnancy, preterm delivery, chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease

For citation: Gubina DV, Prokopenko EI, Nikol'skaya IG. Chronic glomerulonephritis and pregnancy: predictors of preterm birth. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(8):463–470. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-059.

Received 12 December 2022; revised 21 December 2022; accepted 28 December 2022; published online 29 December 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

D.V. Gubina, the study concept and design, data collection and management, text writing; E.I. Prokopenko, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, text editing; I.G. Nikol'skaya, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Alexander V. Prokopenko for his assistance with statistical analysis.

Darya V. Gubina – Nephrologist, Consultative and Diagnostic Department; Junior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 326 66 46. E-mail: penzevad@yandex.ru

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; Nephrologist, Scientific and Advisory Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>. E-mail: renalnephron@gmail.com

Irina G. Nikol'skaya – MD, PhD, Scientific Secretary²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>. E-mail: nikolskaya.55@bk.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ul. Pokrovka 22a, Moscow, 101000, Russian Federation



Оригинальная статья

Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов

Маркова Т.Н.^{1,2} • Анчутина А.А.^{1,2} • Бодранец А.А.¹

Маркова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета¹, заведующая отделением эндокринологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>. E-mail: markovt18@yandex.ru

Анчутина Анастасия Алексеевна – старший лаборант кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета¹, врач-эндокринолог отделения эндокринологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>.
✉ 123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация.
Тел.: +7 (988) 251 34 76.
E-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru

Бодранец Ангелина Александровна – клиническийординатор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7893>.
E-mail: angelishka95@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»; 123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

Актуальность. Ожирение считается фактором риска неблагоприятных исходов у больных COVID-19. Однако в ряде исследований, включая анализ Федерального регистра больных сахарным диабетом (Российская Федерация), не было установлено статистически значимого влияния ожирения на летальный исход при COVID-19. Вопрос о роли ожирения, рассчитанного по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), как фактора риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции остается дискуссионным.

Цель – оценить влияние ожирения на тяжесть течения и исходы коронавирусной инфекции в российской популяции госпитализированных больных.

Материал и методы. В рамках одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования проанализированы данные 367 пациентов с диагнозом COVID-19 (подтвержден методом полимеразной цепной реакции), госпитализированных в стационар в период с апреля 2020 по ноябрь 2021 г. Первую группу составили 185 больных, имеющих ожирение (ИМТ (кг/м²) ≥ 30), вторую – 182 пациента без ожирения (ИМТ < 30). Оценивали распространенность сопутствующих заболеваний, клинико-лабораторные показатели, результаты компьютерной томографии. Дополнительно проводилось определение ОТ (n = 100).

Результаты. В российской популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 ожирение (ИМТ ≥ 30) не влияло на повышение шанса смертельного исхода как в общей выборке

(отношение шансов (ОШ) 1,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,92, p = 0,164), так и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (ОШ 1,0; 95% ДИ 0,59–1,7, p = 0,997) и без диабета (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,71–2,39, p = 0,392), но увеличивало шанс тяжелого течения COVID-19 в 1,7 раза (95% ДИ 1,13–2,59, p = 0,010). Наличие морбидного и абдоминального ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации диабета незначимо влияло на смертельный исход. Показатель ОТ ≥ 101 см вне зависимости от пола повышал шанс летального исхода в 4,9 раза (95% ДИ 1,45–16,42, p = 0,012).

Заключение. Ожирение не оказывало значимого влияния на смертность, но повышало шанс тяжелого течения COVID-19. Абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 101 см) было более значимым фактором прогнозирования летального исхода, чем показатель ИМТ.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, окружность талии, индекс массы тела, летальный исход

Для цитирования: Маркова ТН, Анчутина АА, Бодранец АА. Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):471–480. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-060.

Поступила 18.12.2022; доработана 26.12.2022; принята к публикации 30.12.2022; опубликована онлайн 30.12.2022

С начала пандемии коронавирусной инфекции общее количество подтвержденных случаев заболевания составило 648 млн с совокупной смертностью 6,6 млн [1]. Неоднократно подтверждалась высокая распространенность среди пациентов с COVID-19 сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета (СД) и ожирения [2, 3]. Коморбидная патология способствует более тяжелому течению

коронавирусной инфекции с повышенным риском развития летального исхода. В метаанализе, проведенном А. Кумар и соавт., объединившем 16 003 пациентов, СД повышал вероятность тяжелой формы COVID-19 в 2,8 раза, а риск смертельного исхода – в 1,9 раза [4].

Однако вопрос о влиянии ожирения на течение коронавирусной инфекции остается дискуссионным. С одной стороны, в ряде



исследований отмечено увеличение риска тяжелого течения COVID-19 при наличии ожирения вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Ожирение повышало риски поступления в отделение интенсивной терапии на 74%, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – на 66%, вероятность неблагоприятного исхода с увеличением смертности – на 48% [5, 6]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в больницах Парижа, выявлена следующая закономерность: при ИМТ от 30 до 35 смертность возрастала в 1,9 раза, от 35 до 40 – в 2,8 раза, ≥ 40 – в 2,6 раза [7]. С другой стороны, в метаанализе данных 46 исследований X. Zhao и соавт. показали, что ожирение – значимый фактор риска только для тяжелого исхода COVID-19, но не для смертности, тогда как ИМТ ≥ 35 связан с достоверным повышением летального исхода в 3,8 раза [8]. В английском популяционном когортном исследовании риск смерти возрастал при ИМТ 35–39 в 1,2 раза и ИМТ $\geq 40,0$ в 1,6 раза в группе больных СД 2-го типа и COVID-19 [9]. При анализе Федерального регистра больных сахарным диабетом (Российская Федерация) выявлено отсутствие достоверного влияния ожирения (ИМТ ≥ 30) на вероятность развития смерти при COVID-19, а летальность в группе пациентов с ИМТ > 40 была в 1,5–2,5 раза выше по сравнению с группами с нормальной массой тела и ИМТ 25–29, но так же без достижения статистической значимости [10]. М. Khalangot и соавт. установили отсутствие влияния ожирения (ИМТ ≥ 30) на шансы смерти, однако показали, что окружность талии (ОТ) более 105 см увеличивала смертность в 8,9 раза [11].

Неоднозначность опубликованных к настоящему времени данных о влиянии ожирения и особенностей распределения жировой ткани на смертность при коронавирусной инфекции определила цель настоящего исследования – оценить влияние ожирения, диагностированного по ИМТ и ОТ, на тяжесть течения и исходы коронавирусной инфекции в российской популяции госпитализированных больных.

Материал и методы

С апреля 2020 по ноябрь 2021 г. проводилось одностороннее наблюдательное динамическое ретроспективное двухвыборочное сравнительное исследование пациентов, госпитализированных в стационары ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», перепрофилированные для оказания помощи больным коронавирусной инфекцией (рис. 1).

Критериями включения в исследование были: диагноз COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции; возраст более 18 лет; вирусные изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Из исследования исключались пациенты с отрицательным результатом мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2 по данным полимеразной цепной реакции, отсутствием поражения легких вирусного генеза по данным КТ, имеющие иммунодефицитные состояния, тяжелые онкологические заболевания с продвинутыми стадиями метастазирования (T4N3M1), трансплантированные органы, а также получающие заместительную почечную терапию.

У всех пациентов оценивали распространенность сопутствующих заболеваний, антропометрические данные на момент госпитализации в стационар (рост, масса тела, ИМТ), клинико-лабораторные показатели в динамике – при поступлении и на 7-е сутки госпитализации: сатурацию кислорода, глюкозу плазмы натощак (ГПН), уровень лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена, Д-димера, интерлейкина-6 (ИЛ-6). У 100 участников дополнительно оценивали ОТ, данные КТ органов грудной клетки в динамике (на 7-е сутки госпитализации), анализировали получаемую терапию коронавирусной инфекции.

В исследуемых группах оценивалась степень тяжести коронавирусной инфекции, а также неблагоприятные исходы: госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в ИВЛ, смерть. Анализировали динамику изменения клинико-лабораторных параметров при поступлении и на 7-е сутки госпитализации, влияние пола на неблагоприятный исход среди пациентов с ожирением, а также определяли «критические точки» ИМТ и ОТ, прогнозирующие неблагоприятный исход COVID-19.

Всего проанализированы 883 участника, у которых верифицированы гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²), онкологические заболевания, болезни органов дыхания и ожирение с ИМТ ≥ 30 без подразделения на степени ожирения, с проведением оценки прогностических факторов риска летального исхода в данной группе. Среди всех участников 382 пациента имели СД 2-го типа, 501 пациент был без СД. Из основной выборки выделены

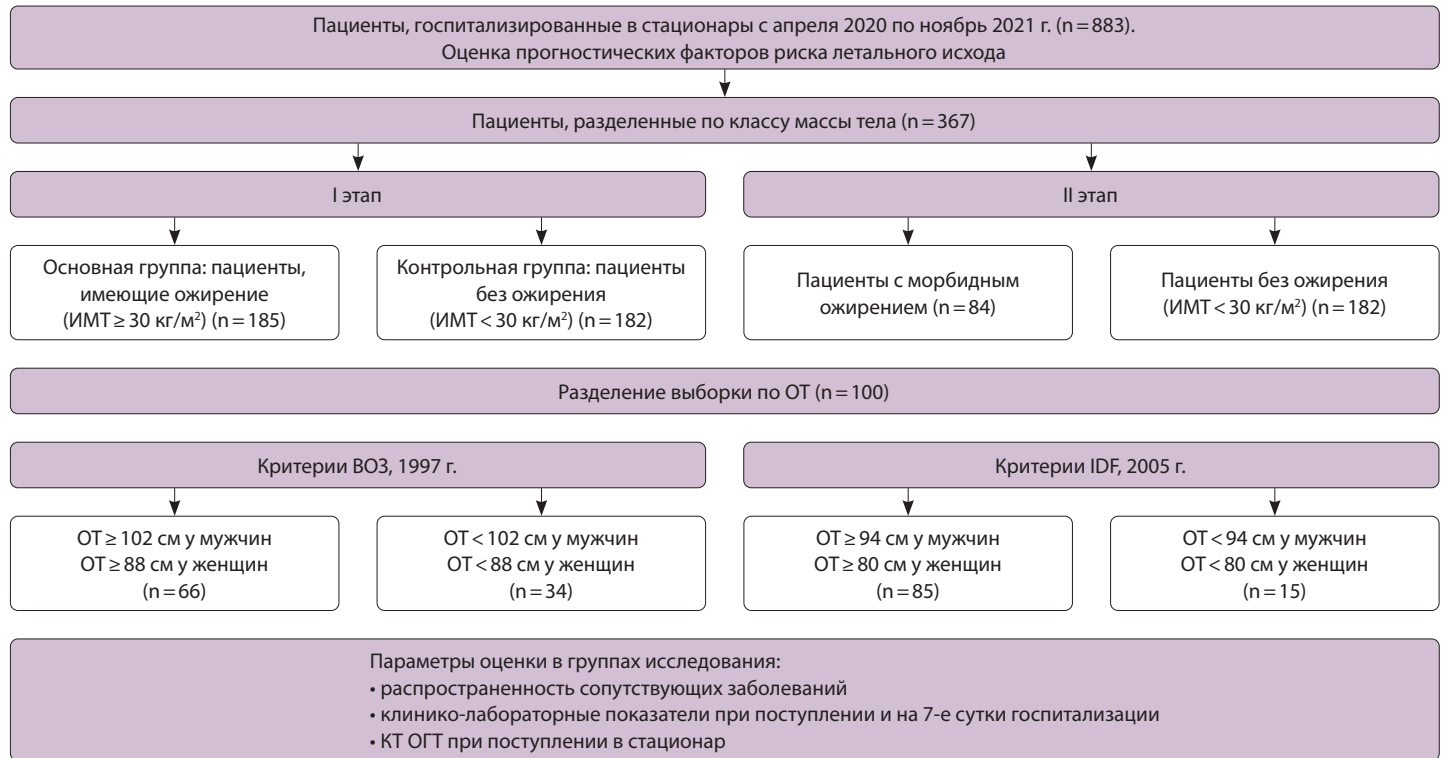


Рис. 1. Дизайн исследования; IDF – англ. International Diabetes Federation (Международная федерация диабета), ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, ИМТ – индекс массы тела, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ОТ – окружность талии

также 367 участников, которые были распределены по классу массы тела в группу с ожирением (ИМТ ≥ 30) – 185 участников и в группу без ожирения (ИМТ < 30) – 182 человека. Дополнительно проводился анализ в группах больных с морбидным ожирением (n=84) и без ожирения (ИМТ < 30) (n=182) [12]. Разделение выборки по ОТ на группы осуществлялось согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1997) по высокому риску развития метаболических осложнений, связанных с ожирением, а именно: для мужчин ≥ 102 см, для женщин ≥ 88 см [13], а также по критериям Международной федерации диабета (англ. International Diabetes Federation, IDF, 2005): для мужчин ≥ 94 см, для женщин ≥ 80 см [14].

ИМТ рассчитывали как отношение массы тела в килограммах, разделенной на рост в метрах в квадрате (кг/м²). Ожирение определялось как ИМТ ≥ 30 , а морбидное ожирение – как ожирение с ИМТ ≥ 35 при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением, или ожирение с ИМТ ≥ 40 вне зависимости от осложнений [12]. Определение ГПН проводили глюкозооксидазным методом. Уровень лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, СРБ, ЛДГ, фибриногена, Д-димера

в крови определяли по стандартной методике, ИЛ-6 – иммунохемилюминесцентным методом. Степень поражения легких по данным КТ устанавливали согласно следующим критериям: минимальный объем поражения легочной ткани (<25%) – КТ-1; средний объем поражения (25–50%) – КТ-2; значительный объем поражения (50–75%) – КТ-3; субтотальный (> 75%) – КТ-4. Все пациенты получали стандартную терапию согласно актуальным на момент исследования временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Критерии степени тяжести COVID-19, показания к переводу в ОРИТ, критерии выписки из стационара также определялись с учетом вышеуказанных рекомендаций [15].

Этическая экспертиза исследования не проводилась в связи с его ретроспективным характером и использованием рутинных методов диагностики и лечения. Дополнительное медикаментозное вмешательство вне протокола ведения пациентов отсутствовало.

Статистический анализ базы данных осуществлялся в программе IBM SPSS Statistics v.26 и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Количественные показатели представляли



Сравнение групп с ожирением (индекс массы тела ≥ 30) и без ожирения (индекс массы тела < 30) по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Группа с ожирением (n = 185)	Группа без ожирения (n = 182)	Значение p
ИМТ	34,9 [32,1–40,1]	26,0 [23,3–27,9]	< 0,001
Рост, см	165 [160–170]	168 [162–175]	0,060
Масса тела, кг	98 [85–110,5]	72 [64–81]	< 0,001
SpO ₂ при поступлении, %	95 [93–97]	95 [93–97]	0,060
SpO ₂ на 7-е сутки, %	96 [92–97]	96 [94–98]	0,034
ГПН при поступлении, ммоль/л	7,6 [5,9–11,0]	6,5 [5,7–8,8]	0,001
ГПН на 7-е сутки, ммоль/л	7,2 [5,5–10,4]	6,3 [5,3–9,1]	0,012
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,2 [4,6–7,9]	5,6 [4,5–7,6]	0,288
Лейкоциты на 7-е сутки, 10 ⁹ /л	6,1 [4,8–9,8]	6,7 [5,0–9,4]	0,699
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,2 [0,8–1,9]	1,1 [0,7–1,6]	0,013
Лимфоциты на 7-е сутки, 10 ⁹ /л	1,2 [0,8–1,7]	1,2 [0,7–1,6]	0,364
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	3,9 [3,0–5,5]	4,0 [2,6–5,5]	0,580
Нейтрофилы на 7-е сутки, 10 ⁹ /л	4,1 [2,9–7,5]	4,6 [2,9–7,3]	0,454
СРБ при поступлении, мг/л	61,8 [24,2–127,4]	59,4 [24,9–109,8]	0,477
СРБ на 7-е сутки, мг/л	10,1 [3,6–24,7]	8,2 [3,2–38,8]	0,842
ЛДГ при поступлении, Ед/л	324,0 [252,6–399,3]	297,6 [240,2–426,4]	0,276
ЛДГ на 7-е сутки, Ед/л	314,5 [250,9–446,0]	304,9 [232,2–431,8]	0,185
Фибриноген при поступлении, г/л	6,6 [5,7–7,9]	6,8 [5,6–7,5]	0,394
Фибриноген на 7-е сутки, г/л	4,6 [3,0–6,0]	4,2 [2,8–5,8]	0,412
Д-димер при поступлении, нг/мл	400,0 [263,0–720,0]	428,0 [245,0–765,0]	0,906
Д-димер на 7-е сутки, нг/мл	390,0 [251,0–875,5]	460,0 [227,0–900,0]	0,388
ИЛ-6, пг/мл	47,6 [17,9–218,0]	33,4 [24,4–68,8]	0,871

SpO₂ – сатурация кислорода, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25–Q75])

в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]), различия вычислялись с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели описывали как процент (абс.). Оценка различий качественных показателей выполнена с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы < 5 . С помощью анализа ROC-кривых для ИМТ и ОТ получены точки отсечения (англ. cut-off) с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки степени повышения риска тяжелого течения и смертельного исхода использовали метод отношения шансов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей выборке пациентов (n = 883) медиана ИМТ составила 30,4 [25,8–35,2]. Распространенность ожирения среди госпитализированных пациентов с COVID-19 (n = 883) была достаточно высока и составила 38,8% (343 пациента), однако не выявлено влияния данного показателя (ИМТ $\geq 30,0$) на повышение шанса смертельного исхода при коронавирусной инфекции (отношение шансов (ОШ) 1,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,92, $p = 0,164$). Необходимо отметить, что СД 2-го типа в исследуемой выборке пациентов (n = 883) был одним из значимых факторов и повышал шанс смертельного исхода в 1,7 раза (95% ДИ 1,13–2,42, $p = 0,009$). В числе других достоверных факторов, повышающих шансы летального исхода при COVID-19, были: наличие ГБ – в 4,2 раза (95% ДИ 2,27–7,76, $p < 0,001$), ХСН – в 2,3 раза (95% ДИ 1,50–3,50, $p = 0,001$), ИБС – в 2,1 раза (95% ДИ 1,37–3,10, $p < 0,001$), ХБП (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) – в 3,2 раза (95% ДИ 2,14–4,79, $p < 0,001$), онкологического заболевания – в 2,7 раза (95% ДИ 1,66–4,31, $p < 0,001$). Мужской пол (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,89–1,90, $p = 0,170$), болезни органов дыхания (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,53–2,02, $p = 0,918$) не имели статистически значимого влияния на летальный исход COVID-19 (рис. 2).

Отмечалось закономерное преобладание пациентов с ожирением в группе больных СД 2-го типа (n = 382), в отличие от больных без диабета (n = 501) (57,3 против 24,8%, $p < 0,001$), однако не получено статистически значимого повышения шанса смерти при ИМТ ≥ 30 как в первой (ОШ 1,0; 95% ДИ 0,59–1,7, $p = 0,997$), так и во второй (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,71–2,39, $p = 0,392$) когорте пациентов.

На следующем этапе проанализированы данные в зависимости от наличия ожирения. Всего

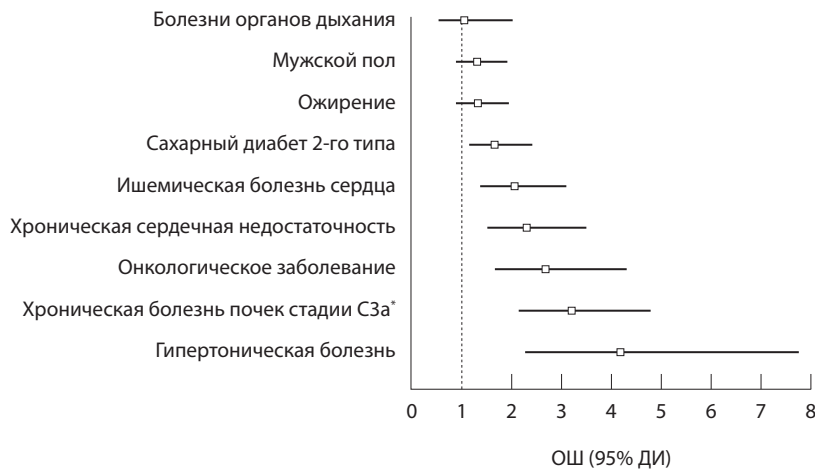


Рис. 2. Влияние сопутствующих заболеваний на риск развития летального исхода при COVID-19; ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов; *скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²

в анализ включено 367 участников. Из них пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 30) составили первую группу наблюдения ($n = 185$), а участники без ожирения (ИМТ < 30) – вторую ($n = 182$).

В исследуемых группах имелись гендерные различия – в группе с ожирением преобладали женщины. В первой группе доля мужчин составила 29,2%, а во второй – 43,4%; доля женщин в первой группе – 70,8%, во второй – 56,6% ($p = 0,005$). Пациенты с ожирением имели более молодой возраст (медиана возраста в первой группе 62 года против 66 лет во второй группе, $p = 0,005$). У больных с ожирением закономерно преобладала распространенность таких сопутствующих заболеваний, как ГБ (81,6 против 63,2%, $p < 0,001$), ИБС (25,4 против 16,5%, $p = 0,036$), СД (58,9 против 35,2%, $p < 0,001$), патология органов дыхания (11,9 против 4,4%, $p = 0,019$). По наличию ХСН (21,6 против 15,4%, $p = 0,124$), онкологическим заболеваниям (10,8 против 16,5%, $p = 0,113$), ХБП (93,5 против 95,1%, $p = 0,525$) исследуемые группы не различались.

Пациенты с ожирением имели более низкие показатели сатурации кислорода на 7-е сутки госпитализации, более высокие уровни ГПН как при поступлении, так и на 7-е сутки пребывания в стационаре, отличались преобладанием уровня лимфоцитов при поступлении по сравнению с группой без ожирения. Однако по маркерам воспалительной реакции (СРБ, ЛДГ, Д-димер, фибриноген, ИЛ-6) группы не имели статистически значимых различий (таблица).

По результатам КТ группы наблюдения различались только по доле пациентов, имевших КТ-3, с преобладанием в первой

группе – 29,7 против 19,2% ($p = 0,019$). По длительности госпитализации также не получено значимых различий (10 койко-дней в обоих случаях, $p = 0,829$). Группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии COVID-19: генно-инженерными биологическими препаратами (62,7 против 61,5%, $p = 0,818$), глюкокортикостероидами (ГКС) (32,4 против 36,8%, $p = 0,378$).

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 преобладали в группе без ожирения (44,9 против 58,2%), однако в группе с ожирением имелась обратная зависимость: тяжелое течение имели 55,1 против 41,8% пациентов во второй группе ($p = 0,010$). Ожирение повышало шанс тяжелого течения COVID-19 в 1,7 раза (95% ДИ 1,13–2,59). Однако по доле переведенных в ОРИТ пациентов (23,8 против 19,8%, $p = 0,353$), нуждающихся в ИВЛ (14,6 против 13,2%, $p = 0,697$), а также по смертельным исходам (21,1 против 18,1%, $p = 0,477$) больные COVID-19 с ожирением и без ожирения не различались.

Сравнение групп больных с морбидным ожирением ($n = 84$) и без ожирения (ИМТ ≤ 30 , $n = 182$) также не имело значимых различий по доле смертельных исходов (20,2 против 18,1%, $p = 0,683$) и по числу пациентов, переведенных в ОРИТ (21,4 против 19,8%, $p = 0,756$) и на ИВЛ (10,7 против 13,2%, $p = 0,570$). Тем не менее у больных с морбидным ожирением чаще было тяжелое течение инфекции (56,0 против 41,8%, $p = 0,031$; ОШ 1,8; 95% ДИ 1,05–2,97).

Таким образом, ожирение, диагностированное по ИМТ, утяжеляло течение коронавирусной инфекции, но не было фактором риска летального исхода.

С целью выбора оптимального значения ИМТ, влияющего на прогноз COVID-19, был использован анализ ROC-кривых. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC (англ. area under the curve – площадь под кривой) $= 0,58 \pm 0,03$ (95% ДИ 0,52–0,64), модель статистически значима ($p = 0,008$). Пороговое значение ИМТ, разделяющее пациентов по тяжести течения COVID-19, составляло 29 кг/м². При ИМТ ≥ 29 прогнозировался высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции. Однако полученная модель имела низкие показатели чувствительности и специфичности – 63 и 51% соответственно (рис. 3). Следует отметить, что при прогнозировании вероятности перевода в ОРИТ (AUC $= 0,515 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,45–0,59), $p = 0,677$), на ИВЛ (AUC $= 0,484 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,40–0,57), $p = 0,714$), а также смертельного исхода (AUC $= 0,520 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,45–0,59), $p = 0,607$)

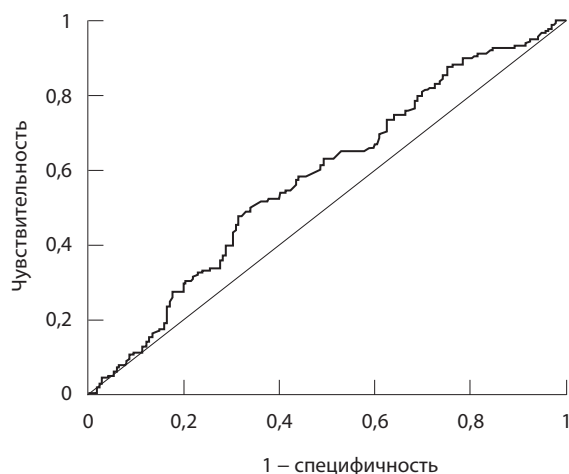


Рис. 3. ROC-кривая оценки прогностического значения индекса массы тела на тяжесть течения COVID-19

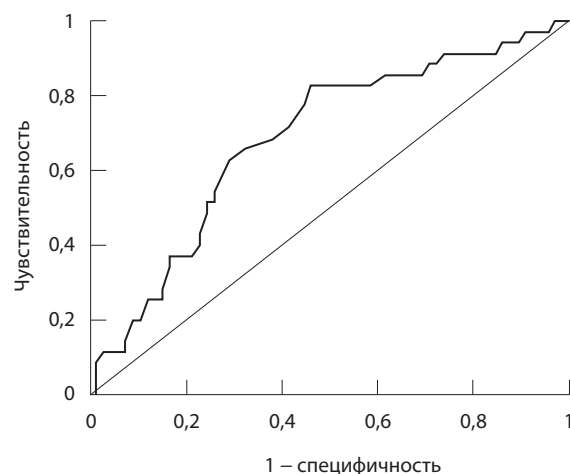


Рис. 4. ROC-кривая оценки прогностического значения окружности талии на вероятность тяжелого течения COVID-19

в зависимости от ИМТ статистически значимых моделей анализа ROC-кривых получено не было. Следовательно, согласно анализу ROC-кривых, при ИМТ $\geq 29,0$ прогнозировался высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Проведен анализ влияния пола на неблагоприятный исход среди пациентов с ожирением ($n = 185$). Когорта больных была разделена на группу мужчин с ожирением ($n = 54$) и группу женщин с ожирением ($n = 131$). Мужчины с ожирением характеризовались более молодым возрастом (медиана возраста у мужчин 58 лет против 63 лет у женщин, $p = 0,001$). По сопутствующим заболеваниям исследуемые группы не имели различий, как и по тяжести течения COVID-19 ($p = 0,367$), количеству переведенных в ОРИТ пациентов ($p = 0,066$), нуждающихся в ИВЛ ($p = 0,253$), смертельным исходам ($p = 0,807$). Следовательно, не отмечалось статистически значимого влияния пола у больных с ожирением на исходы коронавирусной инфекции.

Изучено воздействие абдоминального ожирения на исходы COVID-19. Выборка разделялась на группу с абдоминальным ожирением по критериям ВОЗ (ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, $n = 66$) и группу контроля (ОТ < 102 см у мужчин и < 88 см у женщин, $n = 34$). Тяжелое течение COVID-19 преобладало у больных с абдоминальным ожирением (42,4% vs 20,6%, $p = 0,030$), как и доля переведенных в ОРИТ (27,3% vs 8,8%, $p = 0,039$). В первой группе наблюдалась тенденция к увеличению количества пациентов на ИВЛ (19,7 против 5,9%, $p = 0,081$) и более высокой частоте смертельных исходов (21,2 против 5,9%, $p = 0,081$), однако без статистической значимости.

При разделении выборки согласно критериям абдоминального ожирения IDF первую группу (с ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) составили 85 человек и вторую группу (с ОТ < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин) – 15. Получено статистически значимое преобладание переведенных в ОРИТ пациентов в первой группе (24,7 против 0%, $p = 0,036$). Однако по тяжелому течению (38,8 против 13,3%, $p = 0,078$), количеству больных на ИВЛ (17,7 против 0%, $p = 0,118$), смертельным исходам (18,8 против 0%, $p = 0,120$) значимых различий не отмечалось.

Далее у 100 пациентов был проведен анализ ROC-кривых зависимости вероятности летального исхода от ОТ (см). Данная модель оказалась статистически незначимой ($AUC = 0,631 \pm 0,07$ (95% ДИ 0,49–0,77), $p = 0,098$). Дальнейшее изучение взаимосвязи тяжести течения COVID-19 от ОТ, с точкой отсечения, равной 101 см, показало высокую вероятность тяжелого течения инфекции ($p = 0,002$), с характеристиками $AUC = 0,69 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,58–0,79), чувствительностью 66%, специфичностью 68% (рис. 4).

При разделении выборки на группу пациентов с ОТ ≥ 101 см ($n = 44$) и группу контроля с ОТ < 101 см ($n = 56$) вне зависимости от пола получены следующие результаты. Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,462$) и возрасту ($p = 0,093$). В первой группе доля сопутствующих заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением, была ожидаемо выше: ГБ (90,9 против 73,2%, $p = 0,038$), ИБС (27,3 против 10,7%, $p = 0,039$), ХСН (29,6 против 10,7%, $p = 0,022$), СД 2-го типа (68,2 против 48,2%, $p = 0,045$). Наблюдались различия по данным КТ органов грудной клетки при



поступлении: КТ-1 чаще регистрировали в группе с $ОТ < 101$ см (50,0 против 69,6%, $p = 0,046$), а КТ-2 – в группе с $ОТ \geq 101$ см (45,5 против 25,0%, $p = 0,032$). В отношении КТ-3 группы не различались (4,6 против 5,4%, $p = 1,0$). На 7-е сутки госпитализации изменения в легких, соответствовавшие КТ-1, также отмечены у большинства пациентов группы контроля (29,6 против 57,1%, $p = 0,006$), а по КТ-2 (36,4 против 21,4%, $p = 0,099$), КТ-3 (18,2 против 14,3%, $p = 0,784$), КТ-4 (15,9 против 5,4%, $p = 0,101$) группы не имели различий.

Пациенты с $ОТ \geq 101$ см характеризовались более низкими показателями сатурации кислорода как при поступлении (95 против 96%, $p = 0,038$), так и на 7-е сутки госпитализации (93 против 96%, $p = 0,003$), отличались повышенным уровнем ГПН (8,9 против 7,5 ммоль/л, $p = 0,017$ и 10,1 против 7,2 ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно), Д-димера (486,0 против 340,0 нг/мл, $p = 0,010$ и 579,5 против 360,0 нг/мл, $p = 0,027$ соответственно) в двух точках измерения, имели более высокие значения маркеров воспалительной реакции на 7-е сутки: лейкоцитов ($10,1 \times 10^9/\text{л}$ против $8,5 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,022$), нейтрофилов ($8,2 \times 10^9/\text{л}$ против $6,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,013$), СРБ (4,4 против 2,6 мг/л, $p = 0,027$), ЛДГ (358,2 против 271,0 ЕД/л, $p = 0,002$), а также более выраженную лимфопению ($0,9 \times 10^9/\text{л}$ против $1,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,021$).

Группы были сопоставимы по длительности госпитализации (12 против 11 койко-дней, $p = 0,122$), получаемой терапии генно-инженерными биологическими препаратами (88,6 против 89,3%, $p = 1,0$), ГКС (95,5 против 96,4%, $p = 1,0$). Однако пациентам с $ОТ \geq 101$ см требовались большие дозы тоцилизумаба (324 против 200 мг, $p = 0,025$).

Участники с $ОТ \geq 101$ см в сравнении с группой контроля характеризовались более тяжелым течением COVID-19 (52,3 против 21,4%, $p = 0,001$), большей долей пациентов, переведенных в ОРИТ (36,4 против 8,9%, $p = 0,001$), нуждающихся в ИВЛ (25,0 против 7,1%, $p = 0,022$). Смертность в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй, – 27,3 и 7,1% соответственно ($p = 0,012$). Наличие $ОТ \geq 101$ см у пациентов с COVID-19 независимо от пола повышало шансы тяжелого течения инфекции в 4,0 раза (95% ДИ 1,68–9,59), перевода в ОРИТ в 5,8 раза (95% ДИ 1,93–17,6), потребности в ИВЛ в 4,3 раза (95% ДИ 1,27–14,8), а летального исхода – в 4,9 раза (95% ДИ 1,45–16,42). Следовательно, среди пациентов с ожирением и COVID-19 более значимым фактором, влияющим на смертность, является $ОТ \geq 101$ см, по сравнению с показателем ИМТ.

Обсуждение

Распространенность ожирения среди госпитализированных пациентов с COVID-19, по результатам проведенного нами исследования, составила 38,8%. По данным других исследований ожирение имели от 35,3 до 41,7% больных коронавирусной инфекцией [3, 16].

Ряд авторов доказывают повышенный риск тяжелого течения и смертельного исхода, госпитализации в ОРИТ и потребности в ИВЛ у пациентов с ожирением и COVID-19, с возрастанием данных рисков при увеличении ИМТ [6, 7]. Наше исследование выявило влияние ожирения, рассчитанного на основании ИМТ, только на увеличение шанса тяжелого течения COVID-19 в 1,7 раза. При этом ожирение не имело статистически значимого воздействия на смертность, перевод в ОРИТ и на ИВЛ. Кроме того, ИМТ ≥ 30 не приводил к увеличению смертельного исхода как у пациентов с СД 2-го типа, так и без диабета, что согласуется с данными анализа Федерального регистра больных сахарным диабетом (Российская Федерация) [10]. В исследовании R.C.M. Soares и соавт., проведенном в Бразилии, не выявлено влияния ожирения на смертность при COVID-19 [17]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, проведенных в США и Италии [18, 19]. Недостоверно и влияние пола у больных с ожирением на исходы коронавирусной инфекции. Однако мы получили для показателя $ОТ \geq 101$ см значимые результаты в отношении исходов COVID-19, с повышением шанса тяжелого течения в 4,0 раза, перевода в ОРИТ в 5,8 раза, на ИВЛ в 4,3 раза, летального исхода в 4,9 раза. В исследовании M. Khalangot и соавт. также не было установлено влияния ожирения на смертность, но достоверно выявлено повышение летальности в 8,9 раза при $ОТ > 105$ см [11]. А.Е. Malavazos и соавт. отметили, что абдоминальное ожирение связано с высокими показателями тяжести COVID-19 при рентгенографии легких, в отличие от ожирения, диагностированного по ИМТ [20]. По данным S. Battisti и соавт., висцеральное распределение жира увеличивает риск госпитализации в ОРИТ при COVID-19 независимо от ИМТ [21].

Известно, что именно висцеральное ожирение, а не подкожно-жировая клетчатка, вносит основной вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и провоспалительного статуса [22–24]. Именно поэтому IDF включила $ОТ$ в обязательный критерий диагностики метаболического синдрома [14]. Висцеральная



жировая ткань отличается от подкожно-жировой клетчатки измененной вазомоторной функцией микроциркуляторного русла, содержит большое количество рецепторов к ГКС и катехоламинам, характеризуется повышенным содержанием иммунокомпетентных клеток [25–28]. Предполагаемым механизмом влияния ожирения на прогноз коронавирусной инфекции может служить повышенный уровень экспрессии рецептора ACE-2 в висцеральной жировой ткани, что увеличивает тропизм вируса SARS-CoV-2 к адипоцитам и создает депо вируса в этих клетках [29]. Иммунологические и метаболические нарушения, характерные для пациентов с ожирением, создают условия для хронического воспалительного состояния организма, что приводит к большей приверженности инфекциям [30]. Все больше данных свидетельствует о том, что ожирение может приводить к нарушению механики и физиологии легких с изменением топографического распределения вентиляции [31]. Показана взаимосвязь ожирения с состояниями гиперкоагуляции, в частности тромбозом легочной артерии, что может вносить свой вклад в смертность при COVID-19, которая также ассоциирована с коагулопатией и повышенным уровнем Д-димера [32, 33]. Таким образом, ожирение приводит к тяжелому течению COVID-19, однако более значимым фактором, влияющим на

смертность пациентов с коронавирусной инфекцией, является ОТ по сравнению с ИМТ.

Ограничения исследования. Исследование носило ретроспективный характер. К ограничениям данного исследования следует отнести малую выборку пациентов с абдоминальным ожирением и небольшую длительность наблюдения за исследуемыми группами.

Заключение

Ожирение (ИМТ ≥ 30) в российской популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 не влияло на летальный исход как в общей выборке больных, так и у пациентов с СД 2-го типа и без диабета, но повышало шанс тяжелого течения COVID-19 в 1,7 раза. Наличие морбидного ожирения не увеличивало шансы развития смертельного исхода COVID-19 в данной когорте пациентов. Незначимо было и влияние пола у больных с ожирением на исходы коронавирусной инфекции. Наличие ОТ ≥ 101 см у больных COVID-19 повышало шанс тяжелого течения инфекции в 4,0 раза, перевода в ОРИТ – в 5,8 раза, потребности в ИВЛ – в 4,3 раза, а летального исхода – в 4,9 раза. Таким образом, среди пациентов с ожирением и COVID-19 более значимым фактором, влияющим на смертность, является абдоминальное распределение жировой ткани (ОТ ≥ 101 см), а не ожирение, диагностированное по ИМТ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Т.Н. Маркова – концепция и дизайн исследования, научное руководство проводимого исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; А.А. Анчутина – сбор и обработка

данных, статистический анализ полученных данных, написание текста; А.А. Бодранец – сбор и обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают огромную благодарность всем сотрудникам ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», борющимся с пандемией COVID-19.

Литература / References

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/table>.
2. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875–1883. doi: 10.1002/jmv.26050.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
4. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535–545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
5. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, Targher G, Byrne CD, George J, Zheng MH. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care.* 2020;43(7):e72–e74. doi: 10.2337/dc20-0682.



6. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128.
7. Czerlichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl JL, Katsahian S, Hulot JS, Poghosyan T, Carrette C, Jannot AS; AP-HP/Universities/INSERM COVID-19 research collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Obesity Doubles Mortality in Patients Hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Paris Hospitals, France: A Cohort Study on 5,795 Patients. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(12):2282–2289. doi: 10.1002/oby.23014.
8. Zhao X, Gang X, He G, Li Z, Lv Y, Han Q, Wang G. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:595109. doi: 10.3389/fendo.2020.595109.
9. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, Barron E, Bakhai C, Khunti K, Wareham NJ, Sattar N, Young B, Valabhji J. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823–833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
10. Шестакова МВ, Видулова ОК, Исаков МА, Дедов ИИ. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным Регистра сахарного диабета Российской Федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):35–46. doi: 10.14341/probl12458. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. [Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry]. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35–46. Russian. doi: 10.14341/probl12458.]
11. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Vlasenko V, Kurinna Y, Samson O, Tronko M. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(3):200–206. doi: 10.1177/15353702211054452.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ожирение [Интернет]. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/28_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Obesity [Internet]. 2020. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/28_1.]
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997 [Internet]. 276 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021) [Интернет]. 237 с. Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>. [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021) [Internet]. 237 p. Russian. Available from: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.]
16. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
17. Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):1184–1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0483.
18. Salacup G, Lo KB, Gul F, Peterson E, De Joy R, Bhargav R, Pelayo J, Albano J, Azmaiparashvili Z, Benzaquen S, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients in an underserved inner city population: A single tertiary center cohort. *J Med Virol.* 2021;93(1):416–423. doi: 10.1002/jmv.26252.
19. Halasz G, Leoni ML, Villani GQ, Nalli M, Villani M. Obesity, overweight and survival in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: is there an obesity paradox? Preliminary results from Italy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320939675. doi: 10.1177/2047487320939675. Epub ahead of print.
20. Malavazos AE, Secchi F, Basilico S, Capitano G, Boveri S, Milani V, Dubini C, Schiaffino S, Morricone L, Foschini C, Gobbo G, Piccinni R, Saibene A, Sardanelli F, Menicanti L, Guazzi M, Dong C, Romanelli MMC, Carruba M, Iacobellis G. Abdominal obesity phenotype is associated with COVID-19 chest X-ray severity score better than BMI-based obesity. *Eat Weight Disord.* 2022;27(1):345–359. doi: 10.1007/s40519-021-01173-w.
21. Battisti S, Pedone C, Napoli N, Russo E, Agnolletti V, Nigra SG, Dengo C, Mugghetti M, Conte C, Pozzilli P, Giampalma E, Strollo R. Computed Tomography Highlights Increased Visceral Adiposity Associated With Critical Illness in COVID-19. *Diabetes Care.* 2020;43(10):e129–e130. doi: 10.2337/dc20-1333.
22. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
23. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(1):31–42. doi: 10.1089/met.2013.0107.
24. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF Jr, Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Fox CS. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(11):1234–1241. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509.
25. Farb MG, Ganley-Leal L, Mott M, Liang Y, Ercan B, Widlansky ME, Bigornia SJ, Fiscare AJ, Apovian CM, Carmine B, Hess DT, Vita JA, Gokce N. Arteriolar function in visceral adipose tissue is impaired in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(2):467–473. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.235846.
26. Joyner JM, Hutley LJ, Cameron DP. Glucocorticoid receptors in human preadipocytes: regional and gender differences. *J Endocrinol.* 2000;166(1):145–152. doi: 10.1677/joe.0.1660145.
27. Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, Morimura T, Araki O, Ogiwara T, Kawai Y, Mitani Y, Lezhava A, Yanagawa M, Hayashizaki Y, Murakami M. Association between accumulation of visceral fat and the combination of $\beta 3$ adrenergic receptor Trp64Arg, $\beta 2$ adrenergic receptor Arg16Gly and uncoupling protein 1 -3826A>G polymorphisms detected by Smart Amplification Process 2. *Endocr J.* 2011;58(12):1079–1086. doi: 10.1507/endocrj.11-0148.
28. Kralova Lesna I, Kralova A, Cejkova S, Fronek J, Petras M, Sekerkova A, Thieme F, Janousek L, Poledne R. Characterisation and comparison of adipose tissue macrophages from human subcutaneous, visceral and perivascular adipose tissue. *J Transl Med.* 2016;14(1):208. doi: 10.1186/s12967-016-0962-1.
29. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, Redheuil A, Lucidarme O, Esnault V. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism.* 2021;115:154440. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154440.
30. Misumi I, Stamer J, Uchimura T, Beck MA, Magnuson T, Whitmire JK. Obesity Expands a Dis-



- tinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell Rep.* 2019;27(2):514–524.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.030.
31. Rutting S, Mahadev S, Tonga KO, Bailey DL, Dame Carroll JR, Farrow CE, Thamrin C, Chapman DG, King GG. Obesity alters the topographical distribution of ventilation and the regional response to bronchoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 2020;128(1):168–177. doi: 10.1152/japplphysiol.00482.2019.
32. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig.* 2019;57(4):376–379. doi: 10.1016/j.resinv.2019.01.003.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

The impact of obesity on COVID-19 outcomes in hospitalized patients

T.N. Markova^{1,2} • A.A. Anchutina^{1,2} • A.A. Bodranets¹

Background: Obesity is recognized as a risk factor for adverse outcomes in patients with COVID-19. However, a number of studies, including an analysis of the Federal Registry of Diabetic Patients (Russian Federation), have not identified any significant effect of obesity on mortality in COVID-19. Therefore, the role of obesity, assessed by body mass index (BMI) and waist circumference (WC), as a risk factor for an unfavorable course of coronavirus infection remains disputable.

Aim: To assess the impact of obesity on the severity and outcomes of coronavirus infection in the Russian population of hospitalized patients.

Materials and methods: This was a single center, retrospective, observational study in 367 patients with the polymerase chain reaction (PCR)-confirmed diagnosis of COVID-19 hospitalized to the in-patient department from April 2020 to November 2021. The first group included 185 patients with obesity (BMI ≥ 30.0 kg/m²); the second group consisted of 182 patients without obesity (BMI < 30.0 kg/m²). Prevalence of comorbidities, clinical and laboratory parameters, and computed tomography results were assessed in both groups. WC was measured in 100 patients.

Results: In this Russian population of hospitalized patients with COVID-19, obesity (BMI ≥ 30.0 kg/m²) didn't increase the probability of death both in the general sample (odds ratio (OR) = 1.31; 95% confidence interval (CI) 0.90–1.92, $p = 0.164$) and in the

patients with type 2 diabetes (OR = 1.0; 95% CI 0.59–1.7, $p = 0.997$) or without diabetes (OR = 1.3; 95% CI 0.71–2.39, $p = 0.392$). However, obesity was associated with a 1.7-fold increase of the risk of severe COVID-19 (95% CI 1.13–2.59, $p = 0.010$). Morbid and abdominal obesity (according to World Health Organization and International Diabetes Federation criteria) had no significant impact on the death rate. WC of ≥ 101 cm, regardless of the patient's gender, was associated with a 4.9-fold increase of the risk of death (95% CI 1.45–16.42, $p = 0.012$).

Conclusion: Obesity didn't show any significant effect on mortality, but increased the chance of severe course of COVID-19 infection. Abdominal obesity (WC ≥ 101 cm) was a more significant factor in predicting of a fatal outcome, than BMI.

Key words: COVID-19, obesity, waist circumference, body mass index, death

For citation: Markova TN, Anchutina AA, Bodranets AA. The impact of obesity on COVID-19 outcomes in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(8):471–480. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-060.

Received 18 December 2022; revised 26 December 2022; accepted 30 December 2022; published online 30 December 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

T.N. Markova, the study concept and design, scientific supervision of the study, data analysis, text writing and editing; A.A. Anchutina, data collection and management, statistical analysis, text writing; A.A. Bodranets, data collection and management. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all members of the staff of the Moscow City Clinical Hospital No. 52, who struggle with COVID-19 pandemic.

Tatiana N. Markova – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of General Medicine¹; Head of Department of Endocrinology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>. E-mail: markovatn18@yandex.ru

Anastasia A. Anchutina – Senior Technician, Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of General Medicine¹; Endocrinologist, Department of Endocrinology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>

✉ Ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (988) 251 34 76. E-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru

Angelina A. Bodranets – Resident Physician, Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7893>. E-mail: angelishka95@gmail.com

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

²Moscow City Clinical Hospital No. 52; ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russian Federation



Оригинальная статья

Результаты системной тромболитической терапии ишемического инсульта у женщин и мужчин в зависимости от наличия факторов риска инсульта

Котов С.В.¹ • Белкина С.Н.^{1,2} • Исакова Е.В.¹ • Котов А.С.¹

Актуальность. Системная тромболитическая терапия (СТЛТ) препаратами алтеплазы – метод выбора у всех больных с острым ишемическим инсультом (ИИ) в первые 4,5 часа после появления симптомов. Существует заметная разница между мужчинами и женщинами в клинических характеристиках и результатах лечения инсульта, однако данные исследований противоречивы.

Цель – оценка эффективности СТЛТ препаратами алтеплазы у женщин по сравнению с мужчинами в зависимости от наличия тех или иных факторов риска развития инсульта.

Материал и методы. В открытое проспективное наблюдательное неинтервенционное когортное исследование результатов СТЛТ с ИИ включены 209 больных в возрасте от 32 до 86 лет: 102 женщины (основная группа) и 107 мужчин (группа сравнения). Всем больным выполнена СТЛТ препаратами алтеплазы в течение 4,5 часа от появления первых симптомов ИИ. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость в течение 28 дней, вторичной – достижение независимости в передвижении по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) – 0–2 балла.

Результаты. Демографические и клинические характеристики больных в основной группе

и группе сравнения были сопоставимы, женщины в среднем были старше на 5 лет ($p = 0,003$). ИИ был повторным у 31,4% женщин и 23,4% мужчин ($p > 0,05$). Не было никаких существенных различий в тяжести инсульта и сроках СТЛТ. У мужчин отмечена большая летальность в остром периоде ИИ, однако различие было статистически незначимо. Геморрагическая трансформация после СТЛТ чаще встречалась у мужчин, но различие незначимо (критерий χ^2 0,743, $p = 0,389$). Женщины чаще болели сахарным диабетом 2-го типа (СД2) (37,3 и 20,6% соответственно, критерий χ^2 7,111, $p = 0,008$). У женщин наблюдалась тенденция к лучшему регрессу симптомов – примерно на 1 балл ($p = 0,129$). Женщин с СД2 выжило на 13% больше, чем мужчин ($p = 0,038$). Количество пациентов, достигших самостоятельности к 28-м суткам (0–2 балла по шкале mRS), – 56 женщин и 52 мужчины – статистически не различалось. Группы статистически значимо не различались по количеству пациентов с артериальной гипертензией и мерцательной аритмией. Нормальный индекс массы тела был только у 13 (12,75%) женщин и у 21 (20%) мужчины; 56,3% женщин и 46,7% мужчин имели ожирение 2–3-й степени, но различие между полами по этому признаку также не было статистически значимым.

Заключение. У женщин, получавших СТЛТ в остром периоде ИИ, летальность не отличалась и функциональный исход был не хуже, чем у мужчин, несмотря на более старший возраст, наличие гипергликемии в остром периоде и СД2 в анамнезе. Наличие факторов риска развития инсульта у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, стало причиной более частого рецидивирования ИИ (каждый третий случай у женщин, каждый четвертый у мужчин). Несмотря на наличие ряда негативных факторов (возраст, ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, СД2, фибрилляция предсердий), у женщин отмечена тенденция к лучшим результатам СТЛТ.

Ключевые слова: женщины, мужчины, инсульт, факторы риска, системная тромболитическая терапия, алтеплаза

Для цитирования: Котов СВ, Белкина СН, Исакова ЕВ, Котов АС. Результаты системной тромболитической терапии ишемического инсульта у женщин и мужчин в зависимости от наличия факторов риска инсульта. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):481–489. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-058.

Поступила 11.01.2022; доработана 22.12.2022; принята к публикации 26.12.2022; опубликована онлайн 28.12.2022

Инсульт – основная причина инвалидности и вторая по частоте причина смерти среди взрослых от неинфекционных болезней, при этом ишемический инсульт (ИИ) составляет более 80% всех случаев инсульта. Основным методом лечения ИИ признана реперфузионная терапия [1, 2].

Существует заметное различие между мужчинами и женщинами в клинических особенностях

и результатах лечения инсульта. Это может объясняться биологическими и гендерными различиями [3, 4]. Заболеваемость и распространенность инсульта у женщин в результате большей продолжительности жизни и преобладания женщин в популяции оказываются выше, чем у мужчин. Имеются гендерные различия в оказании медицинской помощи: у женщин по сравнению с мужчинами проводится меньший объем



диагностических исследований, реже применяется тромболизис и другие интервенционные методы лечения, отмечается и худший прогноз восстановления вследствие меньшего объема реабилитационных действий. Отмечено, что снижение показателей заболеваемости ИИ, стандартизованных по возрасту, во всем мире идет более быстрыми темпами у женщин по сравнению с мужчинами. Причинами такого снижения могут быть лучший контроль факторов риска инсульта и повышение качества медицинского обслуживания [5–7].

Целью нашего исследования была оценка эффективности системной тромболитической терапии (СТЛТ) препаратами алтеплазы у женщин по сравнению с мужчинами в зависимости от наличия некоторых факторов риска инсульта.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное неинтервенционное когортное исследование результатов СТЛТ у женщин с острым ИИ. Протокол исследования одобрен Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (11.01.2018, протокол № 1). В исследование были включены 209 больных (102 женщины и 107 мужчин) в возрасте от 32 до 86 лет (средний возраст $64,7 \pm 12,0$ года), получавших в 2019–2021 гг. стационарное лечение в неврологических отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГАУЗ МО «Воскресенская первая районная больница» с диагнозом ИИ полушарной локализации. Всем пациентам в срок до 4,5 часа от появления первых симптомов ИИ (средний срок – $158,6 \pm 47,6$ минуты) была выполнена СТЛТ препаратами алтеплазы.

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- наличие полушарного ИИ, подтвержденного клинически и данными компьютерной/магнитно-резонансной томографии;
- проведение СТЛТ препаратом алтеплазы;
- возможность наблюдения за состоянием пациента в течение не менее 28 суток от момента развития ИИ;
- информированное согласие, подписанное пациентом или его доверенным лицом.

Критерии невключения:

- отсутствие полушарного ИИ, подтвержденного методами компьютерной/магнитно-резонансной томографии;

Котов Сергей

Викторович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела терапии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Белкина Светлана

Николаевна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹, врач-невролог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-9485>. E-mail: cveto4ekdoc@mail.ru

Исакова Елена

Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>. E-mail: isakovael@mail.ru

Котов Алексей

Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706> ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 284 81 15. E-mail: alex-013@yandex.ru

- возраст менее 18 лет;
- оценка по шкале инсульта Национального института здоровья США более 25 баллов;
- геморрагический инсульт, геморрагический инфаркт;
- хронические заболевания нервной системы (эпилепсия, демиелинизирующие заболевания, нейродегенеративные заболевания, инфекционные заболевания, травма головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой и др.);
- когнитивные нарушения дементного уровня в анамнезе;
- инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- острая хирургическая патология;
- наличие других противопоказаний для проведения СТЛТ.

Критерии исключения из исследования:

- несоблюдение протокола исследования;
- отклонение от протокола исследования.

Проводили оценку состояния больных в день поступления в стационар, до проведения процедуры СТЛТ (день 0) и при выписке из стационара на 28-е сутки (день 28). Первичной конечной точкой исследования было выживание в течение 28 суток, вторичной – достижение независимости в передвижении по модифицированной шкале Рэнкина (англ. Modified Rankin Scale, mRS) – оценка 0–2 балла.

Для диагностики метаболического синдрома использовали критерии [8]: 1) абдоминальное ожирение: талия у мужчин ≥ 94 см, талия у женщин ≥ 80 см; 2) повышение уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л или прием гиполипидемических средств по поводу дислипидемии; 3) снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л или прием гиполипидемических средств по поводу дислипидемии; 4) повышенное артериальное давление: систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст., либо прием антигипертензивных средств; 5) повышение уровня глюкозы: уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или диагноз сахарного диабета 2-го типа (СД2).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГАУЗ МО «Воскресенская первая районная больница»; 140200, Московская область, г. Воскресенск, Больничный проезд, 1, Российская Федерация



Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино – Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок – критерий Манна – Уитни. Для выявления связи между категориальными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения категориальных переменных двух независимых выборок использовали критерий χ^2 . Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Все больные были разделены на 2 группы. В основную группу включены 102 женщины, в группу сравнения – 107 мужчин.

В табл. 1 представлены демографические и клинические данные больных основной и контрольной групп. Статистически значимым было лишь различие в возрасте – женщины в среднем были на 5 лет старше. У 31,4% женщин ИИ был повторным, мужчин с повторным ИИ было только 23,4%. По тяжести инсульта и срокам проведения СТЛТ значимых различий не было. У мужчин была отмечена более высокая летальность, но различие было статистически незначимо. Геморрагическая трансформация после СТЛТ чаще обнаруживалась у мужчин, однако различие было также статистически незначимо (критерий χ^2 0,743, $p=0,389$). У женщин чаще регистрировали СД2 в анамнезе (37,3 и 20,6% соответственно, критерий χ^2 7,111, $p=0,008$).

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, среди выживших средний возраст женщин был на 5 лет выше по сравнению с мужчинами. Несмотря на одинаковую тяжесть ИИ у мужчин и женщин ($11,2 \pm 4,4$ и $11,5 \pm 4,7$ балла соответственно), у женщин отмечена тенденция к большему регрессу симптоматики (примерно на 1 балл). Среди выживших женщин было на 13% больше пациентов с СД2, чем среди мужчин. Группы значимо не различались по числу пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий. В обеих группах преобладали пациенты с избыточным весом. Число пациентов, достигших независимости в передвижении к 28-му дню (0–2 балла по

Таблица 1. Демографические показатели и тяжесть ишемического инсульта у пациентов, которым была выполнена системная тромболитическая терапия

Показатель	Женщины (n = 102)	Мужчины (n = 107)	Значение p	Всего (n = 209)
Возраст, годы	67,3 $\pm$ 11,3	62,2 $\pm$ 12,2	0,003	64,7 $\pm$ 12,0
Первичный/повторный ИИ, абс.	70/32	82/25	0,194	152/57
Патогенетический подтип ИИ, абс.				
АТ	35	48		83
КЭ	32	31		63
ЛАК	8	3		11
НЭ	27	25		52
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин	162,3 $\pm$ 52,0	155,1 $\pm$ 43,0	0,289	158,6 $\pm$ 47,6
NIHSS день 0, баллы	10,0 [8,0; 15,0]	11,0 [9,0; 15,0]	0,517	11,0 [8,0; 15,0]
МШР день 0, баллы	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,362	4,0 [4,0; 5,0]
Геморрагическая трансформация очага ИИ, абс. (%)	12 (11,8)	17 (15,9)	0,107	29 (13,9)
Летальность, абс. (%)	12 (11,8)	18 (16,8)	0,298	30 (14,4)

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья), АТ – атеротромботический подтип ИИ по классификации TOAST (H.P. Adams Jr), ИИ – ишемический инсульт, КЭ – кардиоэмболический подтип, ЛАК – лакунарный подтип, МШР – модифицированная шкала Рэнкина, НЭ – подтип неустановленной этиологии (нелакунарный инфаркт при наличии нескольких конкурирующих причин), СТЛТ – системная тромболитическая терапия

Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$)

модифицированной шкале Рэнкина), – 56 женщин и 52 мужчины – статистически не различалось.

Поскольку фибрилляция предсердий (ФП) – один из ведущих факторов риска инсульта [20, 24], мы проанализировали таких пациентов отдельно (табл. 3). В этой подгруппе возраст у женщин был ниже, чем у мужчин. По тяжести инсульта и регрессу симптомов после СТЛТ значимых различий не было. Число пациентов с геморрагической трансформацией инсульта в основной группе было вдвое ниже, но различие было статистически незначимо (критерий χ^2 2,029, $p=0,155$). В основной группе было почти вдвое больше пациенток с СД2 (критерий χ^2 3,871, $p=0,05$). Летальность у мужчин с ФП была вдвое выше, но различие также было несущественным.

Важный фактор риска ИИ у женщин – дислипидемия. В нашем исследовании в связи с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности на этапе амбулаторного наблюдения за 6–12 месяцев до развития

**Таблица 2.** Эффективность системной тромболитической терапии у выживших больных

Показатель	Женщины (n = 90)	Мужчины (n = 89)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	65,7 ± 11,0	60,8 ± 12,0	0,008
NIHSS день 28, баллы	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 6,0]	0,129
Регресс NIHSS, баллы	6,0 [5,0; 10,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,318
МШР день 28, баллы	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,496
Регресс МШР, баллы	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,496
Глюкоза, ммоль/л	6,7 [5,3; 7,9]	5,9 [4,9; 7,0]	0,017
СД2, абс. (%)	29 (32,2)	17 (19,1)	0,045
АГ, абс. (%)	79 (87,8)	71 (79,8)	0,147
ФП, абс. (%)	37 (41,1)	31 (34,8)	0,387
ИМТ, кг/м ² (мин. – макс.)	30,9 ± 4,2 (23,8–44,1)	30,3 ± 4,8 (21,1–52,6)	0,421

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья), АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, МШР – модифицированная шкала Рэнкина, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ФП – фибрилляция предсердий

Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M ± SD), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

инсульта 58 (56,9%) пациентов основной группы и 88 (82,2%) пациентов группы сравнения получали статины, но только 28 (27,5%) женщин и 36 (33,6%) мужчин достигли целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (< 2,5 ммоль/л). Приведенные данные можно расценить как свидетельство меньшей приверженности к приему препаратов у мужчин, но это предположение требует дальнейшей проверки. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и повышенный уровень триглицеридов были обнаружены у 66,7% женщин и лишь у 33,6% мужчин, что может указывать на большую выраженность дислипидемии у пациентов основной группы.

Нормальный индекс массы тела (ИМТ) был только у 13 (12,75%) женщин и у 21 (20%) мужчины (критерий χ^2 1,815, $p=0,178$). У 56,3% женщин и у 46,7% мужчин выявлено ожирение 2–3-й степени, но различие было статистически незначимо (табл. 4). Доля пациентов с метаболическим синдромом в основной группе была статистически значимо выше. Среди женщин без метаболического синдрома не было ни одного летального случая, у мужчин – 4 случая.

Обсуждение

В нашем исследовании тяжесть инсульта, регресс неврологических нарушений и восстановление

функций у женщин и мужчин статистически не различались. Средний возраст женщин был на 5 лет больше, у них чаще встречался повторный ИИ, незначительно чаще выявлялись артериальная гипертензия и ФП. Число женщин с избыточной массой тела также было выше. Статистически значимо чаще у женщин выявлялся метаболический синдром. Однако, несмотря на это, летальность в остром периоде инсульта у женщин и мужчин статистически значимо не различалась. ФП у женщин не вызывала более тяжелое течение инсульта.

У женщин с ИИ реже проводилась СТЛТ (соотношение женщин и мужчин – 6:10), незначительно больше было время от первых симптомов инсульта до начала СТЛТ [2, 9]. Кроме того, у женщин была менее эффективна предшествующая терапия статинами. Возможно, это объясняется гендерными и/или социокультурными особенностями.

Ранее в ряде исследований было показано, что половые и гендерные различия влияют на течение сердечно-сосудистых заболеваний [10–12]. Известны геномные и негеномные эффекты экспрессии рецепторов половых гормонов на свертываемость крови, липидный обмен, контроль массы тела у мужчин и женщин. У представителей обоих полов есть уникальные факторы риска инсульта, например, у мужчин – дислипидемия, раннее развитие коронарного атеросклероза, большая частота ишемической болезни сердца и ее проявлений, у женщин – преэклампсия и другие неблагоприятные события, сопровождающие беременность и роды, ФП, мигрень [13, 14]. Важность изучения инсульта у женщин обусловлена тем, что доля женщин с инсультом во всем мире выше, чем доля мужчин, и с годами она возрастает. Старение населения во всех странах мира сопровождается увеличением числа женщин [15]. С начала использования рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена для лечения больных ИИ вопрос об эффективности СТЛТ у мужчин и женщин активно обсуждается, поскольку результаты исследований противоречивы. Так, имеются данные о большей выживаемости женщин, но отмечались и меньшее функциональное восстановление, более высокий уровень инвалидности и низкое качество жизни по сравнению с мужчинами [10–12].

D.M. Kent и соавт. [10] по данным CASES (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) проанализировали результаты СТЛТ у 1110 пациентов (из них 505 женщин) и не обнаружили различий исхода к 90-му дню заболевания

**Таблица 3.** Эффективность системной тромболитической терапии у больных, имеющих фибрилляцию предсердий

Показатель	Женщины (n = 42)	Мужчины (n = 42)	Значение <i>p</i>
Доля больных с ФП, %	46,7 (42/90)	47,2 (42/89)	0,317
Возраст, годы	65,7 ± 11,0	67,8 ± 8,7	0,046
Патогенетический подтип ИИ			
АТ	8	6	
КЭ	32	29	
ЛАК	2	1	
НЭ	0	6	
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин	161,9 ± 53,0	142,7 ± 40,7	0,088
NIHSS день 0, баллы	10,0 [9,0; 16,25]	12,0 [9,25; 18,5]	0,243
NIHSS день 28, баллы*	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [2,0; 9,0]	0,568
Регресс NIHSS, баллы*	6,0 [5,0; 10,0]	7,0 [4,0; 9,5]	0,858
МШР день 0, баллы	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,234
МШР день 28, баллы*	3,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,0; 5,75]	0,394
Регресс МШР, баллы*	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,923
Глюкоза, ммоль/л (мин. – макс.)	8,5 ± 3,5 (4,4–15,9)	7,0 ± 2,6 (3,5–14,3)	0,06
СД2, абс. (%)	17 (40,5)	9 (21,4)	0,05
АГ, абс. (%)	37 (88,1)	40 (95,2)	0,151
Симптомная геморрагическая трансформация, абс. (%)	5 (11,9)	10 (23,8)	0,155
ИМТ, кг/м ² (мин. – макс.)	29,9 ± 3,5 (24,2–40,4)	30,3 ± 4,0 (21,8–38,7)	0,663
Летальность, абс. (%)	5 (11,9)	11 (26,6)	0,096

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья), АГ – артериальная гипертензия, АТ – атеротромботический подтип ИИ по классификации TOAST (H.P. Adams Jr), ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, КЭ – кардиоэмболический подтип, ЛАК – лакунарный подтип, МШР – модифицированная шкала Рэнкина, НЭ – подтип неустановленной этиологии (нелакунарный инфаркт при наличии нескольких конкурирующих причин), СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СТЛТ – системная тромболитическая терапия, ФП – фибрилляция предсердий

Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

*Показатель у выживших к 28-му дню исследования

между мужчинами и женщинами: хороший результат был зарегистрирован у 37,1% мужчин и 36,0% женщин, показатели смертности также не различались.

С. Carcel и соавт. [16] проанализировали результаты пяти клинических исследований, включавших более 19 000 пациентов, 40% из них были женщины. После стандартизации данных у женщин с ИИ была отмечена большая выживаемость в срок до 6 месяцев, но более высокая вероятность инвалидности и худшее качество жизни, чем у мужчин. Авторы предположили, что эти различия были обусловлены особенностями медицинского обслуживания женщин, то есть не биологическими, а социальными факторами.

Систематический обзор 10 рандомизированных клинических исследований, проведенный К. Taft и соавт. [17], показал: женщины, перенесшие инсульт, имели худший уровень здоровья, обладали меньшей независимостью в передвижении, имели худший функциональный исход, больший уровень депрессии и в целом более низкое качество жизни, чем мужчины. Авторы посчитали, что эти различия обусловлены гендерными, а не биологическими причинами.

В исследовании М. Zhou и соавт. [18] обнаружено, что прогноз СТЛТ не коррелировал с половыми различиями. Тенденция к относительно плохому прогнозу у женщин была скорее связана с тяжестью ИИ и возрастом на момент заболевания, а не с половыми различиями. Включенные в исследование женщины имели определенное преимущество перед мужчинами вследствие лучшего знания симптомов и более раннего обращения за медицинской помощью.

О. R. Rotimi и соавт. [19] показали, что у женщин с большей вероятностью, чем у мужчин, выявляли противопоказания к СТЛТ. Это касалось даже единственного фактора, такого как ИИ в анамнезе, недавно перенесенная транзиторная ишемическая атака, курение, стеноз сонной артерии, применение гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, перенесенная ишемия нижней конечности. У мужчин предшествовавший прием антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов сопровождался меньшим риском кровотечения. Это приводило к снижению числа женщин с ИИ, подвергнутых СТЛТ [20, 21].

Фибрилляция предсердий – один из главных факторов риска инсульта. Частота выявления ФП ежегодно увеличивается. Некоторые исследователи отмечают почти двукратно большее число ФП у мужчин во всем мире [22], но вследствие преобладания женщин в популяции лиц старшего возраста они составляют около 60% всех пациентов с ФП в США [23]. Такое различие,

**Таблица 4.** Наличие критериев диагностики метаболического синдрома у пациентов с ишемическим инсультом, которым была выполнена системная тромболитическая терапия

Показатель, абс. (%)	Женщины (n = 102)	Мужчины (n = 107)	Критерий χ^2 (значение p между группами)
Увеличенная окружность талии	89 (87,3)	86 (80,4)	1,815 ($p = 0,178$)
Повышенный уровень ТГ	68 (66,7)	36 (33,6)	22,778 ($p < 0,001$)
Пониженный уровень холестерина ЛПВП	72 (70,6)	35 (32,7)	29,986 ($p < 0,001$)
Артериальная гипертензия	89 (87,3)	94 (87,9)	0,017 ($p = 0,897$)
Гипергликемия / СД2	91 (89,2)	66 (61,7)	21,181 ($p < 0,001$)
Наличие основного и 2 дополнительных критериев диагностики МС	94 (92,2)	71 (66,4)	24,426 ($p < 0,001$)

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, МС – метаболический синдром, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ТГ – триглицериды

скорее всего, определяется гендерными факторами – большей доступностью медицинской помощи женщинам и большим их вниманием к своему здоровью в экономически развитых странах [24]. Среди факторов риска ФП в исследовании В.А. Williams и соавт. [23] наиболее значимыми оказались артериальная гипертензия и повышение ИМТ. Было отмечено увеличение числа людей с ФП в течение 12 лет наблюдения, однако эти изменения нельзя было связать с старением населения, поскольку средний возраст заболевших ФП не претерпевал существенных изменений, хотя в старших возрастных группах число больных ФП постепенно возрастало. Отмечено, что у женщин с ФП риск инсульта почти вдвое выше, тяжесть больше, а восстановление хуже, и, соответственно, качество жизни ниже, чем у мужчин [5]. В нашем исследовании не было установлено значимых различий в тяжести ИИ, частоте летального исхода, степени восстановления между женщинами и мужчинами с ФП, но группа женщин с ИИ и ФП была незначительно моложе по сравнению с основной группой.

Ожирение влияет на сердечно-сосудистую систему через развитие метаболического синдрома. Метаанализ, проведенный X. Li и соавт. [25], показал, что метаболический синдром – значимый фактор риска инсульта, особенно у женщин. Негативное влияние ожирения проявляется в ускорении развития атеросклероза, ремоделировании миокарда желудочков и большем риске сопутствующих заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность

[26]. В целом ожирение, оцененное по увеличению значения ИМТ, признано независимым фактором риска инсульта у женщин [27].

S. Forlivesi и соавт. [28], проанализировав данные четырех исследований до 2019 г., отметили, что более низкие показатели смертности и лучший функциональный исход после инсульта регистрировали у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной или низкой массой тела. Однако авторы подчеркнули отсутствие рандомизированных исследований, ретроспективный характер большинства исследований, оценку ожирения с помощью ИМТ, существенные различия в характеристиках инсульта и коморбидных заболеваниях.

R.R. Bailey и соавт. [29] изучили функциональный исход у 34 376 пациентов, выживших после инсульта, и выяснили, что неблагоприятный исход был зарегистрирован у 45,4% больных без СД и ожирения, у 55,3% с ожирением, у 60,8% с СД и у 70,3% – при сочетании СД и ожирения. По сравнению с пациентами, не имевшими ожирения и СД, у больных, имевших это сочетание, риск неблагоприятного функционального исхода был в 2,62 раза выше, при наличии только ожирения – в 1,52, только СД – в 1,71 раза выше. Полученные данные свидетельствовали о совместном влиянии ожирения и СД на степень функционального восстановления.

В нашем исследовании 56% женщин и 47% мужчин имели ожирение, оцененное по показателю ИМТ ≥ 30 , при этом у более чем 80% женщин и мужчин был увеличенный показатель окружности талии, что свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения. 70,6% женщин и только 32,7% мужчин имели дислипотеидемию, 89,2% женщин и 61,7% мужчин – нарушение толерантности к глюкозе или СД2. Таким образом, у женщин и ожирение, и метаболический синдром были более выражены и наблюдались чаще, чем у мужчин. Сходные данные были получены и другими отечественными исследователями [30, 31]. Однако эти нарушения существенно не ухудшили прогноз у женщин после СТЛТ. Подчеркнем также более позднее обращение за медицинской помощью при появлении симптомов ИИ ($p = 0,088$), меньшую приверженность профилактическому лечению на этапе до развития инсульта у женщин по сравнению с мужчинами.

Настоящее исследование носило наблюдательный характер, что, конечно, ограничивает его объективность. Однако проведение



рандомизированных исследований при огромном объеме накопленных клинических данных по СТЛТ при ИИ едва ли может быть этически оправданным.

Заключение

У женщин, подвергнутых процедуре СТЛТ в остром периоде ИИ, уровень летальности не отличался и функциональный исход был не хуже, чем у мужчин, несмотря на более старший возраст, большую долю пациентов с ожирением, гипергликемией, СД2 и дислиппротеидемией. Наличие большего числа факторов риска инсульта у женщин по сравнению с мужчинами

было, вероятно, причиной более часто регистрируемого повторного ИИ (31,4% у женщин, 23,4% – у мужчин). Не было зарегистрировано отрицательного влияния наличия ФП у женщин на летальность и функциональный исход. Несмотря на наличие ряда негативных факторов (возраст, ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, СД2, ФП), у женщин наблюдали тенденцию к лучшему результату СТЛТ. Полученные данные позволяют снизить настоящее отношение неврологов сосудистых центров к активной терапии женщин с ИИ и рекомендовать более широкое применение у них СТЛТ. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.В. Котов – концепция статьи, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; С.Н. Белкина – сбор и обработка материала, написание текста; Е.В. Исакова – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; А.С. Котов – анализ и интерпретация результатов исследования, написание

текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069): 641–654. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
- Солдатов МА, Марская НА, Барсегова КА, Андрюхагина ОВ, Борисов ДН, Карпов ДЮ, Кисинецкий МВ, Кучерявая МВ, Табакман СВ, Телятник ЮА, Фадеева АС, Хан ДС, Чирков АН, Шамалов НА. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: промежуточные результаты исследования IVT-AIS-R. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(3-2):33–37. doi: 10.17116/jnevro202112103133. [Soldatov MA, Marskaya NA, Barssegova KA, Androfhagina OV, Borisov DN, Karpov DYU, Kishinevsky MV, Kucheryavaya MV, Tabakman SV, Telyatnik YuA, Fadeeva AS, Khan DS, Chirkov AN, Shamalov NA. [Intravenous thrombolytic therapy with Revelisa of ischemic stroke in real-world clinical practice: interim results of an open-label, prospective, multicenter, non-interventional study IVT-AIS-R]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2021;121(3-2):33–37. Russian. doi: 10.17116/jnevro202112103133.]
- Macha K, Hoelter P, Siedler G, Wang R, Knott M, Stoll S, Engelhorn T, Doerfler A, Schwab S, Mühlen I, Kallmünzer B. IV-Thrombolysis in Ischemic Stroke With Unknown Time of Onset-Safety and Outcomes in Posterior vs. Anterior Circulation Stroke. *Front Neurol*. 2021;12:692067. doi: 10.3389/fneur.2021.692067.
- Chang YT, Chen YL, Kang HY. Revealing the Influences of Sex Hormones and Sex Differences in Atrial Fibrillation and Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8776. doi: 10.3390/ijms22168776.
- Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, Caso V, Gall S, Kleindorfer D, Chaturvedi S, Madsen TE, Demel SL, Lee SJ, Reeves M. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641–650. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30201-1.
- Mainz J, Andersen G, Valentin JB, Gude MF, Johnsen SP. Disentangling Sex Differences in Use of Reperfusion Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(8):2332–2338. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028589.
- Yu AYX, Krahn M, Austin PC, Rashid M, Fang J, Porter J, Vyas MV, Bronskill SE, Smith EE, Swartz RH, Kapral MK. Sex differences in direct healthcare costs following stroke: a population-based cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):619. doi: 10.1186/s12913-021-06669-w.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- Белкина СН, Котов СВ, Исакова ЕВ, Котов АС. Показатели независимости у больных с ишемическим инсультом после системной тромболитической терапии препаратами алтеплазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):56–61. doi: 10.17116/jnevro202112112256. [Belkina SN, Kotov SV, Isakova EV, Kotov AS. [Independence of ischemic stroke patients after alteplase systemic thrombolytic therapy]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2021;121(12-2):56–61. Russian. doi: 10.17116/jnevro202112112256.]
- Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology*. 2008;71(14):1080–1083. doi: 10.1212/01.wnl.0000316191.84334.bd.
- Sposato LA, Brown DL. Sex differences in the use of therapeutic resources and stroke outcomes in 5 randomized trials. *Neurology*. 2019;93(24):1025–1027. doi: 10.1212/WNL.00000000000008610.
- Kumar A, McCullough L. Cerebrovascular disease in women. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420985237. doi: 10.1177/1756286420985237.
- Salzano A, Demelo-Rodríguez P, Marra AM, Proietti M. A Focused Review of Gender Differences in Antithrombotic Therapy. *Curr Med Chem*. 2017;24(24):2576–2588. doi: 10.2174/0929867323666161029223512.



14. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):32. doi: 10.1186/s13293-020-00308-5.
15. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abeje AN, Abyu GY, Ademi Z, Agarwal G, Ahmed MB, Akinyemi RO, Al-Raddadi R, Aminde LN, Amlie-Lefond C, Ansari H, Asayesh H, Asgedom SW, Atey TM, Ayele HT, Banach M, Banerjee A, Barac A, Barker-Collo SL, Barnighausen T, Barregard L, Basu S, Bedi N, Behzadifar M, Béjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berhe DF, Boneya DJ, Brainin M, Campos-Nonato IR, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Rivas JC, Catalá-López F, Christensen H, Criqui MH, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, de Courten B, deVeber G, Dokova K, Edessa D, Endres M, Faraon EJA, Farvid MS, Fischer F, Foreman K, Forouzanfar MH, Gall SL, Gebrehiwot TT, Geleijnse JM, Gillum RF, Giroud M, Goulart AC, Gupta R, Gupta R, Hachinski V, Hamadeh RR, Hankey GJ, Hareri HA, Havmoeller R, Hay SI, Hegazy MI, Hibstu DT, James SL, Jeemon P, John D, Jonas JB, Jóźwiak J, Kalani R, Kandel A, Kasaeian A, Kengne AP, Khader YS, Khan AR, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kivimaki M, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Kosen S, Kravchenko M, Krishnamurthi R, Kumar GA, Lafranconi A, Lavados PM, Legesse Y, Li Y, Liang X, Lo WD, Lorkowski S, Lotufo PA, Loy CT, Mackay MT, Abd El Razek HM, Mahdavi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA, Mantovani LG, Martins SCO, Mate KK, Mazidi M, Mehata S, Meier T, Melaku YA, Mendoza W, Mensah GA, Meretoja A, Mezgebe HB, Miazgowski T, Miller TR, Ibrahim NM, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moran AE, Musa KI, Negoi RI, Nguyen M, Nguyen QL, Nguyen TH, Tran TT, Nguyen TT, Anggraini Ningrum DN, Norrving B, Noubiap JJ, O'Donnell MJ, Olagunju AT, Onuma OK, Owolabi MO, Parsaeian M, Patton GC, Piradov M, Pletcher MA, Pourmalek F, Prakash V, Qorbani M, Rahman M, Rahman MA, Rai RK, Ranta A, Rawaf D, Rawaf S, Renzaho AM, Robinson SR, Sahathevan R, Sahebkar A, Salomon JA, Santalucia P, Santos IS, Sartorius B, Schutte AE, Sepanlou SG, Shafieesabet A, Shaikh MA, Shamsizadeh M, Sheth KN, Sisay M, Shin MJ, Shiue I, Silva DAS, Sobngwi E, Soljak M, Sorensen RJD, Sposato LA, Stranges S, Suliankatchi RA, Tabarés-Seisdedos R, Tanne D, Nguyen CT, Thakur JS, Thrift AG, Tirschwell DL, Topor-Madry R, Tran BX, Nguyen LT, Truelsen T, Tsilimiparis N, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Varakin Y, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Wang W, Werdecker A, Wolfe CDA, Xu G, Yano Y, Yonemoto N, Yu C, Zaidi Z, El Sayed Zaki M, Zhou M, Ziaeiian B, Zipkin B, Vos T, Naghavi M, Murray CJL, Roth GA. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492.
16. Carcel C, Wang X, Sandset EC, Delcourt C, Arima H, Lindley R, Hackett ML, Lavados P, Robinson TG, Muñoz Venturelli P, Olavarria VV, Brunser A, Berge E, Chalmers J, Woodward M, Anderson CS. Sex differences in treatment and outcome after stroke: Pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology*. 2019;93(24):e2170–e2180. doi: 10.1212/WNL.00000000000008615.
17. Taft K, Laing B, Wensley C, Nielsen L, Slark J. Health promotion interventions post-stroke for improving self-management: A systematic review. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2021;10:20480040211004416. doi: 10.1177/20480040211004416.
18. Zhou M, Wang H, Zeng X, Yin P, Zhu J, Chen W, Li X, Wang L, Wang L, Liu Y, Liu J, Zhang M, Qi J, Yu S, Afshin A, Gakidou E, Glenn S, Krish VS, Miller-Petrie MK, Mountjoy-Venning WC, Mul-lany EC, Redford SB, Liu H, Naghavi M, Hay SI, Wang L, Murray CJL, Liang X. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;394(10204):1145–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
19. Rotimi OR, Ajani IF, Penwell A, Lari S, Walker B, Nathaniel TI. In acute ischemic stroke patients with smoking incidence, are more women than men more likely to be included or excluded from thrombolysis therapy? *Womens Health (Lond)*. 2020;16:1745506520922760. doi: 10.1177/1745506520922760.
20. Gainey J, Blum B, Bowie B, Cooley K, Madeline L, Ervin EL, Nathaniel TI. Stroke and dyslipidemia: clinical risk factors in the telestroke versus non-telestroke. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):226. doi: 10.1186/s12944-018-0870-x.
21. Brechtel L, Poupore N, Stoikov T, Roley LT, Emerson JF, Nathaniel T. Comorbidities associated with different levels of total cholesterol in male and female acute ischemic stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(52):e23870. doi: 10.1097/MD.00000000000023870.
22. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
23. Williams BA, Chamberlain AM, Blankenship JC, Hylek EM, Voyce S. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2014874. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14874.
24. Bruce SS, Merkle AE, Bassi M, Chen ML, Salehi Omran S, Navi BB, Kamel H. Differences in Diagnostic Evaluation in Women and Men After Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e015625. doi: 10.1161/JAHA.119.015625.
25. Li X, Li X, Lin H, Fu X, Lin W, Li M, Zeng X, Gao Q. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Neurosci*. 2017;40:34–38. doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.018.
26. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017;108(3):212–228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4.
27. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanus F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
28. Forlivesi S, Cappellari M, Bonetti B. Obesity paradox and stroke: a narrative review. *Eat Weight Disord*. 2021;26(2):417–423. doi: 10.1007/s40519-020-00876-w.
29. Bailey RR, Serra MC, McGrath RP. Obesity and diabetes are jointly associated with functional disability in stroke survivors. *Disabil Health J*. 2020;13(3):100914. doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100914.
30. Танашян ММ, Антонова КВ, Лагода ОВ, Шабалина АА. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1. [Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Shabalina AA. [Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(3):5–14. Russian. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1.]
31. Бойцов СА, Пирадов МА, Танашян ММ, Вознюк ИА, Ежов МВ, Ощепкова ЕВ, Сергиенко ИВ, Шамалов НА, Скиба ЯБ, Янишевский СН. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидемий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):7–10. doi: 10.17116/jnevro20221220517. [Boytsov SA, Piradov MA, Tanashyan MM, Voznyuk IA, Ezhov MV, Oshchepkova EV, Sergienko IV, Shamalov NA, Skiba YaB, Yanishevsky SN. [Topical issues of adequate control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent cerebral circulatory disorders of ischemic type]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2022;122(5):7–10. Russian. doi: 10.17116/jnevro20221220517.]



The results of systemic thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in women and men depending on the stroke risk factors

S.V. Kotov¹ • S.N. Belkina^{1,2} • E.V. Isakova¹ • A.S. Kotov¹

Background: Systemic thrombolytic therapy (STLT) with alteplase is the method of choice in all patients with acute ischemic stroke (IS) within the first 4.5 hours after the symptom onset. There is a noticeable difference between men and women in the clinical characteristics and results of stroke treatment; however, results of studies have been contradictory.

Aim: To evaluate the efficacy of STLT with alteplase in women compared to men, depending on the presence of some risk factors for stroke.

Materials and methods: This open-label prospective observational non-interventional cohort study of STLT in IS included 209 patients (102 women, the main group, and 107 men, or the comparison group) aged 32 to 86 years. All patients received STLT with alteplase within 4.5 hours from the onset of IS symptoms. The primary endpoint of the study was 28-day survival, and the secondary endpoint was the achievement of mobility independence (0 to 2 points by the modified Rankin Scale (mRS)).

Results: The demographic and clinical patient characteristics of both groups were comparable, but women were on average 5 years older than men ($p=0.003$). The index IS was not the first one in 31.4% of women and 23.4% of men ($p>0.05$). There were no significant differences in the severity of stroke and the timing of STLT. Men had a high mortality rate in the acute period of IS, but the difference was non-significant. PST-STLT hemorrhagic transformation was more common in men, with the difference being non-significant ($\chi^2 0.743$, $p=0.389$). Women were more likely to have type 2 diabetes mellitus (DM2) (37.3% and 20.6%, respectively, $\chi^2 7.111$, $p=0.008$). In women, there was a trend towards better symptom

regression by about 1 point ($p=0.129$). The women with DM2 had a 13% higher survival than men ($p=0.038$). The numbers of patients achieving independence (0–2 points on the mRS scale) by Day 28 was not different (56 women and 52 men). No between-groups differences were found in the numbers of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Only 13 women (12.75%) and 21 men (20%) had a normal body mass index, while 56.3% of women and 46.7% of men had obesity 2 or 3 grades, with the gender differences being non-significant.

Conclusion: In women, who have received STLT in the acute period of IS, the death rates and the functional outcomes were non-inferior to those in men, despite their older age, hyperglycemia in the acute period and past history of DM2. The risk factors for stroke in women, compared to men, could be the potential cause of more frequent IS recurrence (every third case in women and every fourth in men was recurrent). Despite a number of negative factors (age, obesity, metabolic syndrome, hyperglycemia, DM2, atrial fibrillation), there was a trend towards better outcomes of STLT in women.

Key words: women, men, stroke, risk factors, systemic thrombolytic therapy, alteplase

For citation: Kotov SV, Belkina SN, Isakova EV, Kotov AS. The results of systemic thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in women and men depending on the stroke risk factors. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(8):481–489. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-058.

Received 11 January 2022; revised 22 December 2022; accepted 26 December 2022; published online 28 December 2022

Sergey V. Kotov – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Therapy; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Svetlana N. Belkina – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; neurologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-9485>. E-mail: cveto4ekdoc@mail.ru

Elena V. Isakova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>. E-mail: isakovael@mail.ru

Alexey S. Kotov – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706> ✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 284 81 15. E-mail: alex-013@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

S.V. Kotov, the paper concept, analysis and interpretation of the results, text writing; S.N. Belkina, data collection and management, text writing; E.V. Isakova and A.S. Kotov, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Voskresensk First Regional Hospital; Bol'nichnyy proezd 1, Voskresensk, Moscow Region, 140200, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Развитие трех эндокринопатий на фоне терапии ниволумабом

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Гриднев Д.И.² • Саранцева К.А.³ • Трошина Е.А.¹

Глибка Анастасия Андреевна – врач-эндокринолог¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11,
Российская Федерация. Тел.: +7 (967) 160 77 64.
E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна – д-р мед.
наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической
эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Гриднев Данила Игоревич – врач-онколог
онкологического отделения № 8 (химиотерапия)
онкологического стационара²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>.
E-mail: danya.darko@yandex.ru

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук,
науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения
№ 17³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>.
E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН, директор Института
клинической эндокринологии, заместитель
директора¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Активное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в онкологической практике приводит к увеличению числа наблюдаемых иммуноопосредованных нежелательных явлений, в том числе различных эндокринопатий. В фокусе внимания случаи с развитием полигланулярных поражений по причине их неясных предикторов.

В статье приведено клиническое наблюдение пациента с центральным раком правого легкого, которому была назначена иммунотерапия анти-PD-1-моноклональным антителом (ниволумаб). На фоне данной терапии развилось три эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явления без сопутствующего поражения других органов и систем. Наибольший интерес представляет возникновение надпочечниковой недостаточности и fulminantного сахарного диабета, так как в отличие от гипотиреоза, также развившегося у пациента, они описываются значительно реже и на данный момент не определена частота их встречаемости и ассоциация с определенной подгруппой препаратов ингибиторов контрольных точек. Невзирая на множественное поражение

органов эндокринной системы, с учетом наличия положительной динамики в противоопухолевом лечении и подбора соответствующей гормональной терапии лечение ниволумабом было продолжено.

Пациенты, получающие ингибиторы контрольных точек, нуждаются в мультидисциплинарном ведении с участием эндокринолога, так как существует вероятность развития множественных (в том числе жизнеугрожающих) эндокринопатий.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, сахарный диабет, рак легкого

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Гриднев ДИ, Саранцева КА, Трошина ЕА. Развитие трех эндокринопатий на фоне терапии ниволумабом. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):490–496. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-056.

Поступила 26.11.2022; доработана 14.12.2022; принята к публикации 30.12.2022; опубликована онлайн 30.12.2022

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»; 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация

Широкое применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) в онкологической практике для лечения различных типов опухолей [1] диктует необходимость их тщательного изучения и поиска предикторов эффективности и безопасности. По состоянию на март 2022 г. показанием для использования ИКТИО считается большой спектр различных нозологических единиц – меланомы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого,

почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак и др. [2].

Воздействие лекарственных препаратов данной группы (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пролголимаб) достигается в основном путем активации собственной иммунной системы пациента (скоординированного каскада противоопухолевых реакций) [3]. Этот механизм и определяет возможность развития побочных эффектов – иммуноопосредованных нежелательных явлений



(ИОНЯ), прежде всего кожных проявлений, поражений желудочно-кишечного тракта, а также эндокринных заболеваний [4, 5]. Любое проявившееся ИОНЯ классифицируется в соответствии с общепринятой шкалой СТСАЕ (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) от легкой степени (СТСАЕ 1) до крайне тяжелой (СТСАЕ 4–5) [6–8].

Эндокринные ИОНЯ редко приводят к летальному исходу, но влияют на качество жизни таких пациентов. При должной информированности специалистов, участвующих в подборе терапии, проведении лечения и уходе за онкологическим пациентом на фоне терапии ИКТИО, эндокринопатии, как правило, быстро распознаются и хорошо поддаются лечению [9, 10].

По данным метаанализа (включившего 101 исследование, 19922 пациентов) [4] отмечена высокая частота выявления эндокринных ИОНЯ, связанных с ИКТИО, значимо увеличивающаяся при комбинированных схемах лечения (анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1/PD-L1-моноклональное антитело). Наибольшую частоту гипопизита регистрировали на фоне использования анти-CTLA-4-моноклонального антитела (ипилиумаба) – 5,6%, при комбинированной терапии – до 10,5%. Самую высокую частоту гипотиреоза наблюдали в случае монотерапии при использовании анти-PD-1-моноклонального антитела (ниволумаба или пембролизумаба) – до 8,5%, в случае комбинированной терапии – до 16,4%. Первичная надпочечниковая недостаточность и сахарный диабет встречаются значимо реже, что не позволяет на данном этапе отследить частоту их возникновения.

Наибольший интерес представляет описание развития множественных ИОНЯ при терапии ИКТИО ввиду редкости их регистрации. Ранее нами был опубликован клинический случай пациентки с меланомой кожи, у которой на фоне терапии пембролизумабом развилось сразу два эндокринных ИОНЯ: деструктивный тиреоидит (с короткой фазой тиреотоксикоза и последующим стойким гипотиреозом) и сахарный диабет [11].

Ниже мы описываем развитие трех эндокринных ИОНЯ у пациента с раком легкого на фоне терапии ниволумабом.

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 39 лет, поступил в стационар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии с жалобами на нестабильные

показатели гликемии (от 3,0 до 25,0 ммоль/л), общую слабость.

Из анамнеза (*anamnesis morbi*) известно, что считает себя больным с декабря 2019 г., когда впервые отметил появление общей слабости и длительной фебрильной лихорадки. Обратился в Городскую клиническую больницу им. Д.Д. Плетнева. При дообследовании выявлено образование правого легкого. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 21.01.2020 выявлен центральный рак правого легкого, метастатическое поражение лимфоузлов средостения и правых надключичных лимфоузлов cT2bN3M0, стадия IIIb. Диагноз верифицирован по данным гистологического исследования (фибробронхоскопия от 10.01.2020) – умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак.

По данным дообследования (ПЭТ-КТ от 27.01.2020 и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием от 28.01.2020) в веществе головного мозга патологических образований не выявлено; щитовидная железа однородной структуры; поджелудочная железа не увеличена, структура не изменена, панкреатический проток не расширен; надпочечники не увеличены.

На онкологическом консилиуме от 28.01.2020 принято решение о проведении химиолучевой терапии в последовательном режиме. С 06.02.2020 по 03.05.2020 проведено 4 курса полихимиотерапии по следующей схеме: этопозид 100 мг/м² (разовая доза 200 мг, суммарная доза 600 мг) в 1–3-й дни + цисплатин 100 мг/м² (суммарная доза 200 мг) в 1-й день, цикл 28 дней. До начала первого курса полихимиотерапии по данным анализа крови от 06.02.2020: глюкоза 7,71 ммоль/л; креатинин сыворотки крови 102 мкмоль/л (0–117); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI 81 мл/мин/1,73 м². Лечение переносил с явлениями астении 1-й степени, тошноты и рвоты 1-й степени, алопеции.

В связи с выявленной в мае 2020 г. COVID-19-ассоциированной пневмонии проведение курсов химиотерапии было прервано. С 17.06.2020 по 18.07.2020 проведены 5–6-й курсы полихимиотерапии по прежней схеме. Лечение перенес без непосредственной токсичности.

По данным контрольного обследования (КТ грудной полости от 08.08.2020) выявлено прогрессирование заболевания в виде роста размеров первичной опухоли правого легкого, нарастания степени инвазии структур корня легкого, появления метастатического поражения паренхимы обоих легких. Тактика ведения обсуждалась на онкологическом консилиуме. Принято решение о проведении 2-й линии иммунотерапии – ниволумаб 240 мг внутривенно, цикл 14 дней до



прогрессирования либо непереносимой токсичности. Лечение переносил с явлениями астении 1-й степени. С августа 2020 по апрель 2021 г. проведено 17 курсов иммунотерапии. По данным ПЭТ-КТ от 13.02.2021 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в грудной клетке и снижения их метаболической активности.

В апреле 2021 г. (через 9 месяцев от начала иммунотерапии) отметил нарастание общей слабости, отечность лица, осиплость голоса, прибавку в весе, снижение слуха. При дообследовании выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность и первичный гипотиреоз: адренокортикотропный гормон (АКТГ) 2,0 пмоль/л (1,6–13,9); кортизол 32,0 нмоль/л (101,2–535,7); тиреотропный гормон (ТТГ) 133,23 мЕд/л (0,4–4,0); свободный тироксин (Т₄) < 5,1 пмоль/л (9,0–19,1); свободный трийодтиронин < 1,64 пмоль/л (2,63–5,7); натрий 140 ммоль/л; калий 3,8 ммоль/л; хлор 101 ммоль/л. Ситуация расценена как развитие эндокринопатии 3–4-й степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии. Назначена заместительная терапия: гидрокортизон 10 мг в 7:00 и 5 мг в 15:00; левотироксин натрия 150 мкг. Согласно международным рекомендациям по ведению ИОНЯ, иммунотерапия остановлена на время подбора гормональной терапии эндокринологом. С учетом положительной динамики на фоне проводимого противоопухолевого лечения с 15.06.2021 терапия ниволумабом продолжена в прежнем объеме.

С августа 2020 по 06.01.2022 суммарно проведено 22 введения ниволумаба. Однако 11.01.2022 (через 18 месяцев от начала иммунотерапии) по экстренным показаниям бригадой скорой медицинской помощи был госпитализирован в отделение реанимации Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева с впервые выявленным сахарным диабетом. Манифестация заболевания с характерной клинической картины острой метаболической декомпенсации и кетоацидотической прекомы (выраженная общая слабость, нарушение сознания, одышка в покое, сухость во рту, повышенная жажда, рвота, жидкий стул, при самоконтроле гликемия 15,0 ммоль/л). Кислотно-щелочное состояние – pH 6,9 (7,35–7,45), глюкоза 11,8 ммоль/л, С-пептид 0,17 нг/мл (0,9–7,1), HbA_{1c} 9,3%, калий 2,24 ммоль/л, ТТГ 1,9 мкМЕ/мл (0,38–5,33), свободный Т₄ 13,94 пмоль/л (7,86–14,41), утренний кортизол сыворотки крови 11,6 мкг/дл (5,0–25,0), пролактин 16,7 нг/мл (2,5–17,0), лютеинизирующий гормон 3,68 мМЕ/мл (1,24–8,62) на фоне терапии левотироксином натрия 175 мкг и гидрокортизоном 15 мг в сутки. В стационаре проводилась дезинтоксикационная инфузионная терапия с положительным эффектом, а также инициирована базис-болюсная инсулинотерапия (детемир+глулизин). Проводился скрининг

поздних осложнений сахарного диабета: согласно офтальмоскопии данных за диабетическую ретинопатию нет, однако выявлен горизонтальный мелкокалиберный маятникообразный нистагм ОУ; креатинин сыворотки крови варьировал от 215,2 до 141,6 мкмоль/л (СКФ по формуле СКД-EPI от 32 до 54 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 0 г/сут), что было расценено как нефропатия метаболического генеза на фоне сопутствующей инфекции мочевыводящих путей (бактериальный посев мочи от 25.01.2022: резистентная ко всем антибактериальным препаратам *Acinetobacter baumannii*; по данным электронейромиографии от 25.01.2022 диагностирована дистальная полинейропатия сенсомоторного типа (токсическая, дисметаболическая)). Проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы (от 21.01.2022): эхо-признаки гипоплазии (общий объем 3,1 см³) и диффузных изменений щитовидной железы. Выписан с рекомендациями по динамическому обследованию, были назначены левотироксин натрия 175 мкг, гидрокортизон 10 мг в 7:00 и 5 мг в 14:00, инсулин детемир подкожно 25 Ед в 9:00 и 30 Ед в 21:00, инсулин глулизин подкожно 8–14 Ед перед основными приемами пищи.

По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастированием (от 30.04.2022): очаговых изменений не выявлено, признаки сосудистой микроангиопатии.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием (от 12.05.2022): зарегистрирован полный ответ (опухолевая ткань не определяется). Согласно данному обследованию поджелудочная железа не увеличена, с четкими волнистыми контурами, паренхима обычной плотности, без очаговых образований; надпочечники не изменены.

На последующем онкологическом консилиуме принято решение о продолжении иммунотерапии без изменения режима на фоне поддерживающей терапии по поводу гипотиреоза, гипокортицизма и сахарного диабета.

По данным анамнеза (*anamnesis vitae*) известно, что в возрасте 7 лет была выявлена папиллома гортани (лечение – лазерная коагуляция), в 25 лет перенес пневмонию.

Аллергические реакции отрицает. Вредные привычки: курение с 18 лет по 0,5 пачки в сутки (индекс курения 5,5).

Наследственность: у матери – в течение 12 лет сахарный диабет 2-го типа (метформин 1000 мг+гликлазид 60 мг, HbA_{1c} 6,2%), гипертоническая болезнь 3-й степени (валсартан 160 мг+моксонидин 0,4 мг), миома матки; у тети (по матери) – сахарный диабет 2-го типа, перенесенная в 75 лет инфекция COVID-19; у бабушки (по матери) – тромбоз (причина



смерти в 74 года); у дедушки (по матери) – перелом в области тазобедренного сустава (причина смерти в 72 года). По отцовской линии наследственность неизвестна.

При осмотре вес 102 кг, рост 180 см, индекс массы тела 31,5 кг/м². Артериальное давление 135/80 мм рт. ст. частота сердечных сокращений 70 уд/мин. По органам и системам без особенностей.

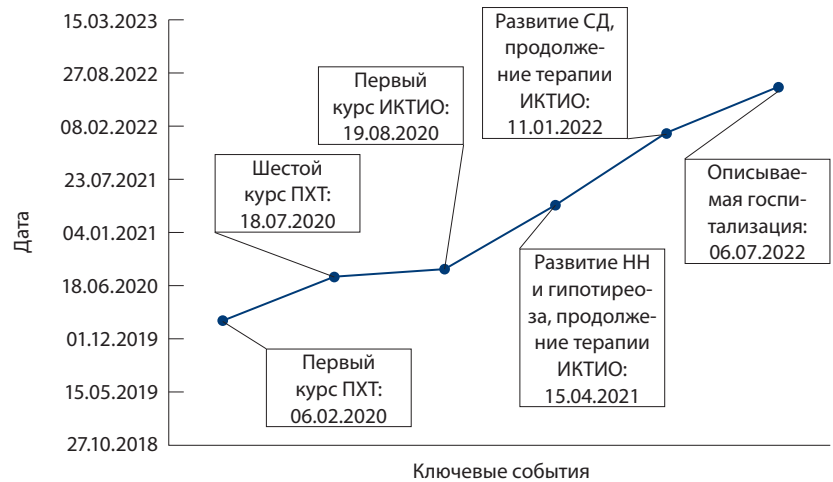
На момент госпитализации (06.07.2022, рисунок) получал: левотироксин натрия 200 мкг; гидрокортизон 10 мг утром и 5 мг в 16:00; инсулин детемир подкожно 30 Ед в 8:30 и 30 Ед в 20:30; инсулин глулизин подкожно 14–20 Ед перед основными приемами пищи. Контроль гликемии нерегулярный, гликированный гемоглобин не определялся. В школе для больных сахарным диабетом не обучался, подсчет хлебных единиц (ХЕ) не вел.

При лабораторном обследовании: HbA1c 10,2%; креатинин сыворотки крови 138,7 мкмоль/л (63–110), скорость СКФ по формуле СКД-EPI 55 мл/мин/1,73 м²; соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи 0,5 мг/ммоль; АКТГ (утро) 39,49 пг/мл (7,2–63,3); ренин (прямой) 3,9 мЕд/л (2,8–39,9); ТТГ 7,9 мМЕ/л (0,25–3,5); свободный Т4 16,47 пмоль/л (9–19); общий холестерин 5,36 ммоль/л (3,3–5,2); липопротеиды низкой плотности 3,22 ммоль/л (1,0–3,3); липопротеиды высокой плотности 1,34 ммоль/л (0,9–2,6); триглицериды 1,77 ммоль/л (0,1–1,7).

До момента госпитализации в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии аутоантитела к антигенам поджелудочной железы не исследовались, поэтому было принято решение о проведении серологического исследования крови: антитела к инсулину (IAA) 1,3 Ед/мл (0–10); антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) <5 Ед/мл (0–10).

Учитывая развитие нескольких эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ИКТИО (в нашем случае ниволумаба), было принято решение об их кодировании по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E89.8 – другие эндокринные и обменные нарушения, возникшие после медицинских процедур.

Итоговый диагноз сформулирован следующим образом: «Сахарный диабет вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Индивидуальный целевой уровень HbA1c <6,5%. Вторичная надпочечниковая недостаточность вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, медикаментозная компенсация. Первичный гипотиреоз вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, медикаментозная субкомпенсация. Ожирение 1-й степени. Центральный рак нижней доли правого легкого cT2bN3M0, стадия IIIB. Состояние после неoadъювантной химиотерапии (6 курсов лечения по



Хронологическая последовательность проводимой противоопухолевой терапии и развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений; ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа (в данном случае – ниволумаб), ИИ – надпочечниковая недостаточность, ПХТ – полихимиотерапия, СД – сахарный диабет

схеме «цисплатин+этопозид»). В процессе иммунотерапии (ниволумаб).

Во время госпитализации были осуществлены смена препарата и подбор дозы базального инсулина сверхдлительного действия, а также определены углеводные коэффициенты перед основными приемами пищи, проведено индивидуальное обучение основным принципам достижения целевых показателей гликемии. Были достигнуты околоцелевые показатели суточной гликемии. Эпизоды гипогликемий зафиксированы не были. С учетом отсутствия признаков гипопитуитаризма и выраженных клинических признаков надпочечниковой недостаточности в стационаре снижена доза глюкокортикостероида, а также рекомендована постепенная отмена гидрокортизона. Произведена коррекция дозы левотироксина натрия.

При выписке из стационара пациенту были рекомендованы: левотироксин натрия 250 мкг; гидрокортизон 5 мг утром и 5 мг в 16:00; инсулин деглудек подкожно 32 Ед в 21:00; инсулин глулизин подкожно 4–12 Ед (углеводный коэффициент: 1 ХЕ : 2 Ед перед завтраком, 1 ХЕ : 1,5 Ед перед обедом, 1 ХЕ : 1,8 Ед перед ужином); осуществление самоконтроля гликемии не менее 3–4 раз в сутки и проведение полного гликемического профиля (перед и через 2 часа после основных приемов пищи, в 22:00, в 3:00) 1 раз в неделю; количественная оценка углеводов по системе ХЕ (употребление не менее 10–12 ХЕ медленно усваиваемых углеводов); регулярное динамическое обследование.

Обсуждение

Насколько нам известно, описанное клиническое наблюдение – один из немногих случаев поражения трех органов эндокринной системы на фоне



иммунотерапии ИКТИО по поводу рака легкого. Гиперергический иммунный ответ, опосредованный противоопухолевым препаратом из группы ИКТИО (ниволумабом), привел к развитию нескольких эндокринных ИОНЯ: первичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности и фульминантного сахарного диабета.

Патогенез развития поражений органов эндокринной системы на фоне ИКТИО, тем более нескольких у одного пациента, неясен. Только предшествующие аутоиммунные эндокринопатии остаются значимым предиктором возникновения эндокринной токсичности во время лечения ИКТИО, независимо от выбранного лекарственного препарата, типа опухоли и возраста пациента [12, 13].

К сожалению, в описанном клиническом наблюдении мы не можем опираться на показатели лабораторных данных, оценивающих работу коры надпочечников и щитовидной железы до начала лечения, лишь на результаты ПЭТ-КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением, которые показывают, что на момент начала терапии ИКТИО структурных изменений органов эндокринной системы не было (исключены потенциальные метастатические поражения), а также на отсутствие специфических жалоб у пациента до развития описанных осложнений. При этом гипергликемия у больного выявлялась неоднократно, но это не привело к дополнительному прицельному диагностическому поиску с учетом имеющегося у пациента ожирения и отягощенной наследственности по сахарному диабету [14]. Развившийся сахарный диабет напоминает диабет 1-го типа за счет выраженной клинической картины декомпенсации углеводного обмена и низкого С-пептида [15], хотя его развитие на фоне специфической противоопухолевой иммунотерапии может говорить о принципиально ином патогенетическом механизме.

На этапе установления диагноза надпочечниковой недостаточности у пациента был достаточно низкий кортизол сыворотки крови и АКТГ, что не требовало проведения теста с инсулиновой гипогликемией для подтверждения диагноза. Тем не менее вполне возможно, что по прошествии года произошло восстановление АКТГ-продуцирующей функции гипофиза. По итогам госпитализации доза гидрокортизона была редуцирована, а также рекомендована постепенная его отмена. Данный феномен представляет интерес, так как в подавляющем большинстве случаев вторичная надпочечниковая недостаточность на фоне терапии ИКТИО стойкая

и необратимая [16], хотя и встречается крайне редко описание клинических случаев спонтанного восстановления АКТГ-продуцирующей функции гипофиза [17].

Эндокринные ИОНЯ чаще диагностируются в первые месяцы применения ИКТИО (обычно в течение 1–6 месяцев от первого введения ИКТИО) [12, 18, 19]. В нашем случае первичный гипотиреоз и вторичная надпочечниковая недостаточность манифестировали через 9 месяцев от начала иммунотерапии, фульминантный сахарный диабет – через 18 месяцев.

Невзирая на развитие множественного поражения органов эндокринной системы, с учетом наличия положительной динамики в противоопухолевом лечении и подбора соответствующей гормональной терапии лечение ниволумабом было продолжено, что согласуется с различными международными клиническими рекомендациями [20].

При развитии ИОНЯ любых органов и систем происходит оценка степени их тяжести с помощью универсальной шкалы токсичности СТСАЕ. При классифицировании выявленного ИОНЯ 3–4-й степени (выраженные симптомы или жизнеугрожающие состояния) практически всегда показана полная отмена используемого противоопухолевого лечения. Лишь при поражении кожи и органов эндокринной системы возможно возобновление лечения под наблюдением профильного специалиста [21].

Безусловно, каждый пациент, получающий иммунотерапию ИКТИО, должен быть тщательно проинформирован о признаках наиболее грозных эндокринных ИОНЯ (гипофизита и сахарного диабета) и о том, что обо всех новых симптомах следует сообщать лечащему онкологу [20].

Ввиду редкости полигландулярного поражения органов эндокринной системы на фоне данного вида противоопухолевой терапии подобные клинические наблюдения должны детально описываться и анализироваться для выявления возможных закономерностей.

Заключение

Развитие эндокринных ИОНЯ при использовании иммунотерапии ИКТИО диктует необходимость более внимательного изучения подобного феномена среди всех побочных эффектов противоопухолевой терапии. В представленном клиническом наблюдении описано развитие множественных эндокринопатий 3–4-й (тяжелой) степени по СТСАЕ, что может носить жизнеугрожающий характер при несвоевременных



диагностике и лечении. В этой связи пациенты, получающие ИКТИО, нуждаются в мультидисциплинарном ведении различными профильными специалистами, в том числе эндокринологом. Своевременная диагностика и назначение

заместительной терапии соответствующими гормонами дают возможность продолжить иммунотерапию ИКТИО основного заболевания в полном объеме, что увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа

профилактики осложнений и персонализации лечения» (рег. № АААА-А20-120011790180-4).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

А.А. Глибка – дизайн статьи, анализ результатов исследования, поиск и анализ литературы, написание текста;

Н.В. Мазурина – интерпретация результатов исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.И. Гриднев и К.А. Саранцева – анализ результатов исследования, редактирование текста; Е.А. Трошина – утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Vaddeppally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):738. doi: 10.3390/cancers12030738.
2. Khader A, Bokhari R, Hakmelahi R, Scheirey C, Afnan J, Braschi-Amirfarzan M, Thomas R. A radiologist's guide to novel anticancer therapies in the era of precision medicine. *Eur J Radiol Open*. 2022;9:100406. doi: 10.1016/j.ejro.2022.100406.
3. Liu X, Hogg GD, DeNardo DG. Rethinking immune checkpoint blockade: 'Beyond the T cell'. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):e001460. doi: 10.1136/jitc-2020-001460.
4. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. doi: 10.1055/a-0843-3366.
5. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F, García Y, Fernández-Morales LA, De Pedro VJ, Caixàs A, Rigla M. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1443–1450. doi: 10.1007/s40618-019-01058-x.
6. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ; Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1–G7. doi: 10.1530/EC-18-0068.
7. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40(1):17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
8. U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. 2017 Nov 27. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
9. Bisgaard Jørgensen L, Bastholt L, Yderstræde KB. Immunoterapi med checkpointinhibitorer og endokrinologiske bivirkninger. *Ugeskrift for Læger*. 2018;179(2):132–136.
10. Majety P, Groysman A, Seery V, Shea M, Hou R. Monitoring Endocrine Complications of Immunotherapy: A Screening Tool. *Cureus*. 2022;14(7):e26859. doi: 10.7759/cureus.26859.
11. Глибка АА, Мельниченко ГА, Михина МС, Мазурина НВ, Харкевич ГЮ. Развитие деструктивного тиреоидита и сахарного диабета после трех введений пембролизумаба по поводу меланомы кожи. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):20–27. doi: 10.14341/probl12698. [Glibka AA, Mel'nicenko GA, Mikhina MS, Mazurina NV, Kharkevich GYu. Development of destructive thyroiditis and diabetes mellitus after three injections of pembrolizumab for skin melanoma. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):20–27. doi: 10.14341/probl12698.]
12. Rubino R, Marini A, Roviello G, Presotto EM, Desideri I, Ciardetti I, Brugia M, Pimpinelli N, Antonuzzo L, Mini E, Livi L, Maggi M, Peri A. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy. *Endocrine*. 2021;74(1):172–179. doi: 10.1007/s12020-021-02750-w.
13. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(3):337–345. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. doi: 10.14341/DM12802. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU, editors. [Algorithms of the specialized medical care to patients with diabetes mellitus]. 10th ed. Moscow; 2021. Russian. doi: 10.14341/DM12802.]
15. Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein DL. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819896182. doi: 10.1177/2042018819896182.
16. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, Callahan MK, Atkins MB, Sharon E, Antonia SJ, West P, Gravell AE; Investigational Drug Steering Committee (IDSC) Immunotherapy Task Force collaboration. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):pky021. doi: 10.1093/jncics/pky021.
17. Thapi S, Leiter A, Galsky M, Gallagher EJ. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):248. doi: 10.1186/s40425-019-0729-3.
18. Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, Yamamoto Y, Hiroaki Akamatsu H, Katsuda M, Jinnin M, Hara I, Akamizu T. Endocrine dysfunctions during



treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother*. 2018;2(2):565. doi: 10.24294/ti.v2i2.606.

19. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.

20. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE,

Lupi I, Paschou SA, Toth M, van der Kooij M, Dekkers OM. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(6):G1–G21. doi: 10.1530/EJE-22-0689.

21. Проценко СА, Антимоник НЮ, Баллюзек МФ, Берштейн ЛМ, Жукова НВ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН, Семенова АИ, Чубенко ВА, Харкевич ГЮ, Юдин ДИ. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательны-

ми явлениями. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-2):203–241. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241. [Protsenko SA, Antimonik NYu, Ballyuzek MF, Bershteyn LM, Zhukova NV, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, Semenova AI, Chubenko VA, Kharkevich GYu, Yudin DI. [Practical guidelines on management of immune-mediated adverse events]. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-2):203–241. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241.]

Development of three endocrinopathies under nivolumab therapy

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • D.I. Gridnev² • K.A. Sarantseva³ • E.A. Troshina¹

Active implementation of immune checkpoint inhibitors into oncology practice leads to an increase in numbers of observed immune-mediated adverse events, including various endocrinopathies. The focus is on multiple endocrine gland involvement because their predictors are unclear. The paper describes a clinical case of a patient with central cancer of the right lung, who had been administered immune therapy with anti-PD-1 monoclonal antibody (nivolumab). Under this treatment, three endocrine immune-mediated adverse events developed without any concomitant problems from other organs and body systems. The most interesting was the occurrence of adrenal insufficiency and fulminant diabetes mellitus, while, unlike hypothyroidism, which also developed in this patient, those two have been significantly less often described and up to now their incidence, prevalence and association with a certain subgroup of immune checkpoint inhibitors have not been identified. Despite multiple endocrine organ involvement and taking into account

positive effects of the anti-tumor treatment, as well as titration of the corresponding hormonal replacement therapy, treatment with nivolumab was continued.

Patients treated with immune checkpoint inhibitors require a multidisciplinary team approach including an endocrinologist, because of the potential multiple endocrinopathies, including life-threatening.

Key words: immune checkpoint inhibitors, nivolumab, endocrine immune-mediated adverse events, adrenal insufficiency, hypothyroidism, diabetes mellitus, lung cancer

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Gridnev DI, Sarantseva KA, Troshina EA. Development of three endocrinopathies under nivolumab therapy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(8):490–496. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-056.

Received 26 November 2022; revised 14 December 2022; accepted 30 December 2022; published online 30 December 2022

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of his personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The study was financed from the State Task "Epidemiological and molecular cellular characteristics of tumor-related, autoimmune and iodine deficient thyroid disorders as the basis for prevention of their complications and treatment personalization" (reg. # AAAA-A20-120011790180-4).

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

Authors' contributions

A.A. Glibka, the paper design, analysis of the results, literature search and analysis, text writing; N.V. Mazurina, interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; D.I. Gridnev and K.A. Sarantseva, analysis of the results, text editing; E.A. Troshina, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Anastasia A. Glibka – Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>

✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 160 77 64. E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalya V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Danila I. Gridnev – Oncologist, Department of Oncology No. 8 (Chemotherapy), Oncological In-Patient Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>. E-mail: danya.darko@yandex.ru

Ksenia A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; ul. 11-ya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение рецидивирующей болевой офтальмоплегической невропатии у пациентки 49 лет

Рябченко А.Ю.¹

Рецидивирующая болевая офтальмоплегическая невропатия – редкий клинический синдром, включенный в 3-ю версию Международной классификации головных болей, для которого характерны повторяющиеся эпизоды головной боли, сопровождающиеся нарушением функции одного или нескольких глазных двигательных нервов. При диагностике обязательно исключить другие возможные причины развития характерной симптоматики. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 49 лет с односторонней головной болью приступообразного характера и развившейся в последующем клиникой пареза глазодвигательного нерва. Детальное клиническое исследование, нейровизуализационное обследование (магнитно-резонансная

томография головного мозга и магнитно-резонансная ангиография артерий и вен головы) не выявили морфологических изменений, которые могли бы привести к развитию клинической симптоматики невропатии глазодвигательного нерва. Анализ анамнестических данных показал: около 10 лет назад имел место аналогичный эпизод продолжительной односторонней головной боли и явлений в виде пареза глазодвигательного нерва, что на тот момент было расценено как острое цереброваскулярное заболевание. Таким образом, наличие двух эпизодов аналогичных клинических проявлений болевой невропатии, отсутствие других возможных причин заболевания и полный регресс симптоматики после проведенного лечения (комбинация ибупрофена

и габапентина) подтвердили диагноз рецидивирующей болезненной офтальмоплегической невропатии.

Ключевые слова: глазодвигательный нерв, рецидивирующая болевая офтальмоплегическая невропатия, головная боль, ибупрофен, габапентин, клиническое наблюдение

Для цитирования: Рябченко АЮ. Клиническое наблюдение рецидивирующей болевой офтальмоплегической невропатии у пациентки 49 лет. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):497–502. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-052.

Поступила 15.11.2022; доработана 17.12.2022; принята к публикации 20.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

Рецидивирующая болевая офтальмоплегическая невропатия (РБОН) относится к редким заболеваниям. Предполагаемая распространенность составляет около 0,7 случая на 1 млн [1]. В современной 3-й версии Международной классификации головных болей (МКГБ) РБОН находится в части III «Краниальные невралгии, другие лицевые боли и другие головные боли» [2]. Заболевание характеризуется наличием головной боли, которая может иметь в том числе мигренозный характер, в связи с чем рассматривалась ранее как одна из форм мигрени с глазодвигательными симптомами [3]. Первое описание столь редкого недуга было дано в 1854 г. В 1890 г. Жан-Мартен Шарко (фр. Jean-Martin Charcot), который относил заболевание к специфической форме мигрени в сочетании с поражением глазодвигательного нерва, ввел термин «офтальмоплегическая мигрень» [4]. Спустя 100 лет в 1-й версии МКГБ этот термин появился в разделе первичных головных болей, так как офтальмоплегическая мигрень считалась одной из форм мигрени [5]. Во 2-й версии МКГБ (2004) офтальмоплегическая мигрень была

Рябченко Александр Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>
✉ 460001, г. Оренбург, ул. Уральская, 2/11–173, Российская Федерация.
Тел.: +7 (3532) 44 00 63.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Российская Федерация

перемещена в раздел болевых краниальных невропатий [6], и только в 2013 г. в бета-версии МКГБ-3 термин «офтальмоплегическая мигрень» заменен на РБОН [7].

Этиология РБОН окончательно не установлена, однако есть исследования, подтверждающие воспалительный характер заболевания, ассоциированного с вирусной инфекцией. Обычно РБОН дебютирует в детском возрасте, но реже может начинаться и у взрослых пациентов [8]. Диагностические критерии МКГБ-3 включают не менее двух атак односторонней головной боли в сочетании с ипсилатеральным парезом одного, двух либо всех трех глазных двигательных нервов. Должны быть исключены патологические процессы орбитальной, параселлярной локализации, а также поражение в области задней черепной ямки и другие потенциально возможные причины развития характерной неврологической симптоматики [9]. Головная боль может развиваться за 2 недели до возникновения глазодвигательных нарушений и продолжается, как правило, больше 72 часов [10]. В анамнезе у пациентов с РБОН может встречаться мигрень без ауры



или мигрень с типичной аурой [11]. РБОН – это диагноз исключения. Помимо клинической оценки при подозрении на РБОН проводится тщательное исследование. Нейровизуализационные исследования включают магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и орбит с контрастным усилением для выявления объемных образований, воспалительных изменений, гранулематозного поражения области орбит, патологии параселлярной локализации и задней черепной ямки. Важным представляется прицельное исследование по всему ходу пораженных черепных нервов. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) или компьютерная томографическая ангиография позволяет исключить сосудистые аномалии, диссекцию артерий, воспалительные изменения в сосудах, тромбозы венозных синусов. При высокой вероятности сосудистой патологии целесообразно проводить церебральную ангиографию. Лабораторные исследования крови включают определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антинейтрофильных цитоплазматических антител, компонентов системы комплемента С3, С4, панели ганглиозидов для исключения аутоиммунных заболеваний; ангиотензинпревращающего фермента для исключения саркоидоза; гемоглобина А1с, глюкозы, липидного спектра, функциональных тестов щитовидной железы для исключения эндокринных заболеваний, а также квантиферонового теста, трепонемного теста, определения иммуноглобулинов к герпесвирусу [12]. Исследование спинномозговой жидкости проводится для определения клеточного состава, уровня белка, олигоклональных антител, при необходимости – других нейроиммунологических, цитологических тестов для исключения вирусного энцефалита, неопластического процесса, нейросаркоидоза, базального менингита, гранулематозного поражения кавернозного синуса. При РБОН показатели всех исследований должны быть в пределах нормы [13].

Редкость РБОН, относительно более высокая распространенность в детском возрасте до 12 лет [14] и недостаточная осведомленность о заболевании среди врачей-неврологов и других специалистов вызывают объективные трудности, связанные как с правильной постановкой диагноза, так и с тактикой лечения заболевания, особенно не в педиатрической популяции пациентов.

Клиническое наблюдение

Пациентка 49 лет поступила в неврологическое отделение Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова (г. Оренбург). Жалобы при поступлении: головная боль

в левой височной и орбитальной области, тошнота, рвота, опущение левого верхнего века, двоение перед глазами.

Анамнез: в подростковом возрасте отмечались периодические приступы интенсивной головной боли длительностью от нескольких часов до суток, редко с тошнотой или рвотой. В дальнейшем в течение жизни отмечались периодические головные боли, точную частоту, продолжительность и другие характеристики боли пациентка не указывала. Около 10 лет назад возник приступ, сопровождавшийся интенсивной головной болью с тошнотой и многократной рвотой. Через 10 дней от начала приступа развился птоз левого верхнего века, появилось двоение перед глазами, было косоглазие. В связи с развитием очаговой симптоматики пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение. Отмечалось умеренное повышение артериального давления до 150/90 мм рт. ст. Выполнена компьютерная томография головного мозга, при оценке ее данных патологических изменений в мозге не выявлено. В течение 7–10 дней на фоне проводимого лечения очаговая симптоматика постепенно регрессировала, головная боль купировалась. В связи с внезапно возникшей очаговой симптоматикой был установлен диагноз «ишемический инсульт с поражением на уровне ствола головного мозга. Синдром глазодвигательных нарушений». На протяжении последних 10 лет головные боли беспокоили в меньшей степени, чем ранее, купировались самостоятельно или после приема комбинированных анальгетиков. В сентябре 2021 г. у пациентки развился приступ интенсивной левосторонней головной боли, усилившейся преимущественно в ранние утренние часы. Боль сопровождалась тошнотой и многократной рвотой, после которой несколько снижалась интенсивность боли, но полностью она не проходила. Продолжительность приступов головной боли могла быть более 24 часов. Отмечались фоно- и фотофобия. Характер головной боли был преимущественно давящим, однако имела место периодическая пульсирующая боль. Боль значительно ограничивала физическую активность пациентки и плохо купировалась анальгетиками. Локализация головной боли – преимущественно в височных областях, больше в левой половине. Интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале оценена в 7–8 баллов. На 10-й день заболевания утром пациентка заметила, что опустилось левое веко и появилось двоение предметов перед глазами.

В связи с развившейся симптоматикой пациентка госпитализирована в неврологическое отделение для лечения острого нарушения мозгового кровообращения с подозрением на ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне.

Соматический статус: общее состояние средней степени тяжести. Телосложение нормостеническое. Кожный покров бледно-розовой окраски и обычной влажностью. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота



сердечных сокращений 76 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 16 в минуту. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

Неврологический статус. Сознание ясное. Отклонений со стороны высших психических функций не было. Отмечался полный птоз левого верхнего века. Зрачки асимметричные. Левый зрачок расширен до 7 мм, реакция зрачка на свет и реакция на аккомодацию и конвергенцию резко ограничены. Левое глазное яблоко отклонено кнаружи. Бинокулярная диплопия при взгляде прямо, вправо, вверх и вниз. Отмечалась легкая сглаженность левой носогубной складки. Речь не нарушена. Глоточный, небный, корнеальный рефлекс не нарушены. Язык без признаков асимметрии, при движениях не отклонялся. Мышечная сила в верхних и нижних конечностях не снижена. Глубокие сухожильные рефлекс симметричные. Патологических стопных и кистевых рефлексов не было. Мышечный тонус без изменений. В пробе Ромберга и тандемной позе устойчива. Координаторные пробы без проявлений динамической атаксии. Таким образом, в неврологическом статусе у пациентки отмечалось два синдрома: цефалгический синдром по типу гемикрании слева и офтальмоплегия слева.

Инструментальное обследование. При поступлении выполнена компьютерная томография головного мозга: признаков поражения вещества головного мозга не выявлено. На вторые сутки госпитализации выполнена МРТ головы и орбит, которая также не подтвердила очагового поражения головного мозга и орбит, после введения контрастного вещества патологического накопления не наблюдали. В связи с сохранением очаговой симптоматики в виде офтальмоплегии с целью исключения компрессии глазодвигательного нерва аневризмой была выполнена МРА артерий: признаков аномалий сосудов, аневризматических изменений и сосудистых мальформаций не обнаружено. Для исключения нарушений венозного кровообращения и аномалий развития венозной системы была проведена МРА вен и синусов головного мозга, которая показала отсутствие патологии церебральных вен и синусов. При прицельном исследовании кавернозного синуса патологических изменений не отмечено. Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов шеи и головы не выявило отклонений в спектральных и скоростных характеристиках кровотока в артериях. Признаков стенозирующего атеросклероза не обнаружено.

Лабораторные методы исследования. Отмечалось повышение СОЭ до 28 мм/ч, что косвенно может свидетельствовать о воспалительном генезе заболевания, и гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина до 8,51 ммоль/л. С-реактивный белок – 6 мг/л, ревматоидный фактор – 11 МЕ/мл.

В связи с наличием стойкой головной боли и последующим развитием симптомов поражения глазодвигательного нерва, а также с учетом анамнестических данных об эпизоде с подобной симптоматикой 10 лет назад был предварительно установлен диагноз РБОН. Данные нейровизуализационных и лабораторных методов исследования исключили другие заболевания, которые могли иметь сходную клиническую симптоматику.

Поскольку РБОН может иметь воспалительный генез, было рассмотрено применение глюкокортикостероидов (ГКС). Вследствие повышенной чувствительности к препаратам этой группы принято решение отказаться от их назначения. Тем не менее, учитывая наличие болевого синдрома, был назначен ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки. В связи с рвотой был рекомендован раствор метоклопрамида – 2 мл внутримышечно 2 раза в день. Для купирования болевой невропатии был назначен габапентин 300 мг 3 раза в сутки. К 11-му дню заболевания болевой синдром и глазодвигательная симптоматика регрессировали, с сохранением только легкой диплопии. Динамика клинических симптомов заболевания на фоне терапии отражена в таблице. Пациентка выписана под наблюдение невролога с рекомендациями провести обследование на маркеры ревматических заболеваний и повторные МРТ и МРА в динамике.

Обсуждение

РБОН в большинстве случаев характеризуется рецидивирующим течением, однако в литературе есть описания монофазного течения заболевания [15, 16]. У нашей пациентки было два одинаковых по клиническим проявлениям эпизода заболевания. Первый эпизод в связи с внезапным развитием очаговой симптоматики был расценен как проявление острого нарушения мозгового кровообращения на уровне ствола головного мозга, и уже после рецидива диагноз был пересмотрен. Особенностью нашего клинического наблюдения было наличие продолжительного периода времени между двумя эпизодами заболевания – длительностью около 10 лет. В большинстве описанных в литературе случаев рецидив наступает через несколько месяцев или лет [17].

В настоящее время нет единого мнения о происхождении РБОН. Основные теории патогенеза РБОН связывают с развитием ишемии [18] и воспалительной демиелинизации [19]. В нашем случае наличие повышенного уровня С-реактивного белка и СОЭ косвенно может свидетельствовать о воспалительном генезе заболевания, однако отсутствие воспалительных изменений, демиелинизирующего поражения на МРТ не подтверждает воспалительную демиелинизацию.



Динамика клинических симптомов заболевания у пациентки на этапе стационарного лечения

День	Интенсивность головной боли, баллы (по ВАШ)	Тошнота/рвота	Птоз	Косоглазие	Анизокория/мидриаз	Диплопия	Лечение
Поступление в стационар	7–8	Есть	Полный	Расходящееся слева	S > D	При взгляде прямо, вправо, вверх и вниз	Ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки; раствор метоклопрамида 2 мл 2 раза в сутки; габапентин 300 мг 1 раз в сутки
2-й	5–6	Только тошнота	Полный	Расходящееся слева	S > D	При взгляде вправо и вверх	Ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки; раствор метоклопрамида 2 мл 1 раз в сутки; габапентин 300 мг 2 раза в сутки
4-й	2	Отсутствует	Частичный	Расходящееся слева	S > D	Только при взгляде вправо	Ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки; габапентин 300 мг 3 раза в сутки
6-й	1–2	Отсутствует	Отсутствует	Расходящееся слева	S > D	Только при взгляде вправо	Ибупрофен 400 мг 2 раза в сутки; габапентин 300 мг 3 раза в сутки
8-й	0	Отсутствует	Отсутствует	Легкое расходящееся слева	S ≥ D	Только при взгляде вправо	Габапентин 300 мг 3 раза в сутки
11-й	0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	S = D Мидриаз регрессировал	Легкая при взгляде вправо	Габапентин 300 мг 3 раза в сутки

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

Диагноз РБОН подразумевает проведение дифференциальной диагностики с различными заболеваниями. В связи с наличием у пациентки анизокории, мидриаза OS с целью оценки возможного компрессионного воздействия аневризмы артерии на глазодвигательный нерв и повреждения парасимпатических волокон, расположенных в латеральных отделах нервного ствола, была проведена МРА-артериография, по результатам которой не обнаружено каких-либо аномалий артерий. Для исключения нарушений венозного кровообращения и аномалий развития венозной системы была проведена МРА-венография, которая показала отсутствие какой-либо патологии церебральных вен и синусов. Примерно у 75% пациентов с РБОН наблюдается усиление сигнала на МРТ при накоплении контрастного вещества в пораженном черепном нерве, тем не менее отсутствие данного признака, как было в нашем клиническом наблюдении, не исключает заболевания [20], так как усиление сигнала главным образом наблюдается у детей [21], а у взрослых встречается очень редко.

Методы патогенетической терапии РБОН пока не разработаны, однако наличие предположительно воспалительной демиелинизации черепных нервов, прежде всего глазодвигательного, предполагает назначение ГКС. Для лечения применяются такие препараты, как дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон. Рекомендованные

средние дозы преднизолона составляют обычно 0,5–1 мг/кг/сут, но могут быть увеличены в зависимости от клинической картины. Длительность курса терапии варьирует от 1–3 недель до нескольких месяцев [22]. Имеются единичные наблюдения эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности индометацина [23]. С учетом того, что в дебюте заболевания может быть головная боль, рассматриваются препараты, рекомендованные для мигрени. В частности, есть данные об эффективности применения в качестве профилактики некоторых противосудорожных препаратов (топирамата и вальпроевой кислоты), имеются сообщения об опыте назначения бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов [12]. В одном из наблюдений регистрировали улучшение симптомов РБОН после глазных капель 0,5% тимолола малеата, который был назначен с целью снижения внутриглазного давления, но на фоне применения этого препарата отмечался дополнительный регресс глазодвигательных симптомов [24]. Поскольку сегодня заболевание не рассматривается как особая форма мигренозной головной боли, а относится к болевой форме краниальной невралгии, возможно рекомендовать препараты для лечения невралгической боли. Имеется опыт успешного применения прегабалина, который связывает альфа-2-дельта-субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов в нервной системе, уменьшает



приток кальция в пресинаптическое окончание и, следовательно, снижает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, включая глутамат, норадреналин, дофамин и серотонин, в синаптической щели [25]. Есть данные об эффективности габапентина, применяемого для лечения невропатической боли. Известно, что препарат может способствовать уменьшению болевой симптоматики, но не оказывает существенного влияния на очаговую глазодвигательную симптоматику [26]. Наша пациентка не получала лечение ГКС, тем не менее головные боли купировались назначением ибупрофена и габапентина, и уже к 11-му дню госпитализации сохранялись только легкие проявления нейропатии глазодвигательного нерва в виде диплопии.

Заключение

РБОН представляет собой диагноз исключения. В настоящее время нет единого

мнения об этиологии, патогенезе и лечении РБОН. Основными методами диагностики заболевания признаны нейровизуализационные методы, нейроиммунологическое исследование, а при подозрении на воспалительный характер заболевания – исследование спинномозговой жидкости. В приведенном клиническом примере наличие у пациентки двух эпизодов болевой офтальмоплегии, отсутствие морфологических изменений глазодвигательного нерва по данным нейровизуализации, а также успешное разрешение симптоматики на фоне медикаментозной терапии позволило диагностировать РБОН. Знание о клинических проявлениях, особенностях течения и дифференциальной диагностики заболевания, а также методов терапии позволяет избежать диагностических ошибок и возможных осложнений, связанных с неправильной диагностикой и назначением неэффективного лечения. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнялась на базе неврологического отделения Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова (г. Оренбург) по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Hansen SL, Borelli-Møller L, Strange P, Nielsen BM, Olesen J. Ophthalmoplegic migraine: diagnostic criteria, incidence of hospitalization and possible etiology. *Acta Neurol Scand*. 1990;81(1):54–60. doi: 10.1111/j.1600-0404.1990.tb00931.x.
- Международная классификация головной боли (3-е издание) [Интернет]. 2018. Доступно на: <https://painrussia.ru/upload/pdf/%D0%9C%D0%9A%D0%93%D0%91-3.pdf>. [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.]
- Huang C, Amasanti M, Lovell B, Young T. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Pract Neurol*. 2017;17(4):318–320. doi: 10.1136/practneurol-2016-001530.
- Charcot JM. Sur un cas de migraine ophtalmoplégique (paralysie oculo-motrice periodique). *Prog Med (Paris)*. 1890;31:83–86.
- Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1–96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9–160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.
- Sharifi A, Kayfan S, Clarke RL, Mehta A, Pfeiffer CM. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: MRI findings in 2 patients. *Radiol Case Rep*. 2019;14(8):1039–1042. doi: 10.1016/j.radcr.2019.05.029.
- Wang Y, Wang XH, Tian MM, Xie CJ, Liu Y, Pan QQ, Lu YN. Ophthalmoplegia starting with a headache circumscribed in a line-shaped area: a subtype of ophthalmoplegic migraine? *J Headache Pain*. 2014;15(1):19. doi: 10.1186/1129-2377-15-19.
- Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):396–397. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30085-1.
- Lal V, Caplan L. Are some ophthalmoplegic migrainous in origin? *Neurol Clin Pract*. 2019;9(3):256–262. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000653.
- Gelfand AA, Gelfand JM, Prabhakar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. *J Child Neurol*. 2012;27(6):759–766. doi: 10.1177/0883073811426502.
- Smith SV, Schuster NM. Relapsing Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: No longer a "Migraine," but Still a Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(7):50. doi: 10.1007/s11916-018-0705-5.
- Nosaki Y, Ohya K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K. Clinical Features of Painful Ophthalmoplegia with a High-Intensity Ring Appearance around the Optic Nerve on MRI: A Case Series. *Case Rep Neurol Med*. 2020;2020:6737018. doi: 10.1155/2020/6737018.
- Evers S. Facial pain: Overlapping syndromes. *Cephalalgia*. 2017;37(7):705–713. doi: 10.1177/0333102417703761.
- Lal V, Sahota P, Singh P, Gupta A, Prabhakar S. Ophthalmoplegia with migraine in adults: is it ophthalmoplegic migraine? *Headache*. 2009;49(6):838–850. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01405.x.
- Kobayashi Y, Kondo Y, Uchibori K, Tsuyuzaki J. Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy with Residual Mydriasis in an Adult: Should it Be Classified as Ophthalmoplegic Migraine? *Intern Med*. 2017;56(20):2769–2772. doi: 10.2169/internalmedicine.8842-17.
- Li C, Huang X, Tan X, Fang Y, Yan J. A Clinical Retrospective Study of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy in Adults. *J Ophthalmol*. 2021;2021:9213852. doi: 10.1155/2021/9213852.



18. Ambrosetto P, Nicolini F, Zoli M, Cirillo L, Feraco P, Bacci A. Ophthalmoplegic migraine: from questions to answers. *Cephalalgia*. 2014;34(11):914–919. doi: 10.1177/0333102414523843.
19. Liu Y, Wang M, Bian X, Qiu E, Han X, Dong Z, Yu S. Proposed modified diagnostic criteria for recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: Five case reports and literature review. *Cephalalgia*. 2020;40(14):1657–1670. doi: 10.1177/0333102420944872.
20. Hung CH, Chang KH, Chu CC, Liao MF, Chang HS, Lyu RK, Wu YM, Chen YL, Lai CL, Tseng HJ, Ro LS. Painful ophthalmoplegia with normal cranial imaging. *BMC Neurol*. 2014;14:7. doi: 10.1186/1471-2377-14-7.
21. Дозорова НС, Котов АС, Мухина ЕВ. Офтальмоплегическая краниальная невропатия: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии*. 2018;13(1):54–56. doi: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-54-56. [Dozorova NS, Kotov AS, Mukhina EV. Ophthalmoplegic cranial neuropathy: clinical case]. *Russian Journal of Child Neurology*. 2018;13(1):54–56. Russian. doi: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-54-56.]
22. Bek S, Genc G, Demirkaya S, Eroglu E, Odabasi Z. Ophthalmoplegic migraine. *Neurologist*. 2009;15(3):147–149. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181870408.
23. Pareja JA, Churrua J, de la Casa Fages B, de Silanes CL, Sánchez C, Barriga FJ. Ophthalmoplegic migraine. Two patients with an absolute response to indomethacin. *Cephalalgia*. 2010;30(6):757–760. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.02003.x.
24. Takemoto D, Ohkubo S, Udagawa S, Kuroda M, Sugiyama K. A Case of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy Successfully Treated with Beta-blocker Eye Drop Instillation. *Neuroophthalmology*. 2020;45(5):320–323. doi: 10.1080/01658107.2020.1791190.
25. Zamproni LN, Ribeiro RT, Cardeal M. Treatment of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: A Case Where Pregabalin Was Successfully Employed. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:9185603. doi: 10.1155/2019/9185603.
26. Mercadante S. Gabapentin in painful ophthalmoplegia. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(3):288–289. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00490-6.

A clinical observation of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy in a 49-year old female patient

A.Yu. Ryabchenko¹

Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy is a rare clinical syndrome, included into the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, and characterized by recurrent headache episodes associated with dysfunction of one or more ocular motor nerves. The diagnosis implies mandatory exclusion of other potential causes of the symptoms. The paper presents a clinical case of a 49-year old female patient with a unilateral headache paroxysms and subsequent paresis of the oculomotor nerve. A thorough clinical assessment, with neuroimaging (brain magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of arteries and veins of the head) showed no morphological abnormalities that could cause clinical symptoms of oculomotor neuropathy. Her past history was remarkable for a similar episode of prolonged unilateral headache and oculomotor paresis about 10 years before, which were at that

time considered as an acute cerebrovascular accident. Thus, two episodes of similar clinical signs of painful neuropathy, the absence of other possible causes of the disease, and the complete regression of symptoms after treatment (ibuprofen and gabapentin) confirmed the diagnosis of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy.

Key words: oculomotor nerve, recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy, headache, ibuprofen, gabapentin, clinical case

For citation: Ryabchenko AY. A clinical observation of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy in a 49-year old female patient. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(8):497–502. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-052.

Received 15 November 2022; revised 17 December 2022; accepted 20 December 2022; published online 27 December 2022

Alexander Yu. Ryabchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>
✉ Ul. Ural'skaya 2/11–173, Orenburg, 460001, Russian Federation. Tel.: +7 (3532) 44 00 63.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of her personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The study was performed in the Department of Neurology, N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital, Orenburg, at the author's initiative without any additional financial support.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Orenburg State Medical University; ul. Sovetskaya 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

