

№4  
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Шляфер С. И. Сравнительный анализ состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому	1
Коньшина Т. М., Голдобина Г. В., Болотская Н. В., Бурлуцкая А. А., Хоринко В. П., Коньшина Ю. А. Перспективы снижения гастротоксичности противовоспалительной и обезболивающей терапии в аспекте применения амтолметин гуацила	13
Литвинов А. С., Гасанов М. З., Кухтина А. А. Особенности этиологии и патогенеза кожного зуда у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Обзор литературы.	25
Быков Ю. В., Батулин В. А., Углова Т. А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей, больных сахарным диабетом I типа, в зависимости от тяжести течения заболевания	41
Орлова Т. С., Буюклинская О. В., Плакуев А. Н. Распространенность сахарного диабета 2-го типа на территории Архангельской области	49
Черепанова В. В. Трудности диагноза острой порфирии в терапевтическом стационаре: описание клинических случаев	60

# Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание  
с открытым доступом

**№ 4, 2020**

## Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

## Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.

Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)

Барях Е. А. д.м.н.

Бобров А. Е. д.м.н.

Васильченко М. И. д.м.н.

Винонен М. MD PhD (Финляндия)

Власов В. В. д.м.н.

Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)

Застрожин М. С. д.м.н.

Зубова Е. Ю. д.м.н.

МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)

Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)

Мокина Н. А. д.м.н., профессор

Мыльников А. Г. д.м.н.

Немцов А. В. д.м.н., профессор

Пережогин Л. О. д.м.н.

Переходов С. Н. д.м.н.

Петухов А. Е. к.фарм.н.

Плавинский С. Л. д.м.н., профессор

Платонов Д. Ю. д.м.н.

Родионов А. А. к.м.н.

Савчук С. А. д.х.н.

Тетенова Е. Ю. к.м.н.

Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)

Шабашов А. Е. к.м.н.

Шамов С. А. д.м.н.

Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

## Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

## Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

## Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор

Белобородов В. Б. д.м.н., профессор

Бондарь И. В. д.м.н.

Боярский С. Г. к.м.н.

Брюн Е. А. д.м.н., профессор

Виноградов Н. А. д.м.н.

Газизова И. Р. д.м.н.

Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.

Кошкина Е. А. д.м.н., профессор

Крупницкий Е. М. д.м.н., профессор

Лоскутов И. А. д.м.н.

Никифоров В. В. д.м.н.

Новиков Г. А. д.м.н.

Петров С. Ю. д.м.н.

Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор

Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор

Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор

Сахарова Г. М. д.м.н., профессор

Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии

Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: [fsmj.ru](http://fsmj.ru)

© Журнал «Медицина», 2020

# Сравнительный анализ состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому

**Шляфер С. И.**

*д.м.н., главный научный сотрудник, Отделение организации планирования и управления научными исследованиями*

*ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.*

**Автор для корреспонденции:** Шляфер София Исааковна; **e-mail:** sofya@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Аннотация

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, по возрастным группам и классам болезней в Российской Федерации за 2011-2019 годы, представить предложения по внесению дополнений в отчетную форму. **Материалы и методы.** Проанализированы данные из формы отраслевого статистического наблюдения № 14дс «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» о составе пациентов, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, по возрасту и классам болезней за 2011-2019 годы. С 2019 года в отчетной форме указываются объединенные сведения о работе дневных стационаров и стационаров на дому. По результатам выполненного углубленного исследования представлен отдельный состав пациентов дневных стационаров и стационаров на дому в Российской Федерации, что дало возможность сравнить данные за 9 лет. Использованы методы: статистический, аналитический. **Результаты и их обсуждение.** В процессе изучения возрастного состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому в Российской Федерации за 2011-2019 годы определен рост доли пролеченных лиц старше трудоспособного возраста в дневных стационарах с 33,4 до 49,4%, в стационарах на дому – с 57,1 до 64,4%. За 9 лет отмечено наибольшее увеличение: доли взрослых пациентов, проходивших лечение в дневных стационарах по поводу новообразований, болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, в стационарах на дому – болезней нервной системы, психических расстройств и расстройств поведения; доли детей пролеченных в дневных стационарах – в связи с болезнями нервной системы, костно-мышечной системы и соединительной ткани, в стационарах на дому – с болезнями органов дыхания. В отчетной документации объединены сведения о показателях работы дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, что не позволяет провести их сравнительный анализ с предыдущими годами. **Заключение.** В 2019 году больше половины пролеченных пациентов в дневных стационарах и стационарах на дому были старше трудоспособного возраста. Имеются различия в распределении пролеченных взрослых и детей в дневных стационарах и стационарах на дому. Основными причинами лечения: взрослых пациентов в дневных стационарах являлись болезни системы кровообращения (34,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,9%), новообразования (12,9%), в стационарах на дому – болезни системы кровообращения (65,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (11,8%); детей в дневных стационарах – болезни нервной системы (29,5%), органов дыхания (27,2%), пищеварения (12,4%), в стационарах на дому – болезни органов дыхания (90,5%). Предложены дополнения для внесения в отчетную документацию, касающиеся деятельности дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** взрослый пациент, ребенок, возраст, класс болезни, дневной стационар, стационар на дому, отчетная форма

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-1-12

**Для цитирования:** Шляфер С. И. Сравнительный анализ состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому. *Медицина* 2020; 8(4): 1-12.

## Введение

Первичная медико-санитарная помощь взрослым и детям оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара, в том числе стационара на дому [2,3]. Деятельность дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях утверждены: Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 декабря 2009 г. № 438 «Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению», Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 года № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» [2,3,4].

Дневной стационар является структурным подразделением медицинской организации (ее структурного подразделения), оказывающей первичную медико-санитарную помощь, и организуется для осуществления лечебных и диагностических мероприятий при заболеваниях и состояниях, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения [2,3].

Для оказания медицинской помощи больным с острыми хроническими заболеваниями и их обострениями, нуждающимся в стационарном лечении, но не направленным для оказания стационарной медицинской помощи в медицинскую организацию, может организовываться стационар на дому при условии, что состояние здоровья больного и его домашние условия позволяют организовать медицинскую помощь и уход на дому [2,5].

Данные о работе дневных стационаров (ДС) и стационарах на дому (СД) медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, заполнялись отдельно в форме отраслевого статистического наблюдения № 14дс «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» в 2002-2018 годах. Начиная с 2019 года в форме отраслевого статистического наблюдения № 14дс в соответствии с письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2019 г. № 13-2/И/2-12407 указывается единая информация о деятельности ДС и СД [1].

Статистические сведения должны обновляться, дополняться новыми. Однако, объединение данных об основных показателях работы дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в отчетной форме приводит к невозможности сравнения их по годам [6].

## Цель исследования

Провести сравнительный анализ состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, по возрастным группам и классам болезней в Российской Федерации за 2011-2019 годы, представить предложения по внесению дополнений в отчетную форму.

## Задачи исследования

1. Изучить и сравнить возрастную структуру пациентов дневных стационаров и стационаров на дому в Российской Федерации за 2011-2019 годы.
2. Проанализировать и сравнить распределение пациентов дневных стационаров и стационаров на дому по классам болезней за 9 лет.
3. Представить предложения по внесению дополнений в отчетную документацию.

## Материалы и методы исследования

Источники информации: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации, письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации, формы отраслевого статистического наблюдения № 14дс за 2011-2019 годы. Исследование: аналитическое.

Изучены данные по возрастному составу пациентов и основным причинам их лечения в дневных стационарах и стационарах на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях в Российской Федерации за 9 лет.

С 2019 года в отчетной форме указываются объединенные сведения о работе дневных стационаров и стационаров на дому. По результатам углубленного исследования представлен отдельный состав пациентов дневных стационаров и стационаров на дому в стране, что позволило проанализировать данные за 2011-2019 годы.

Использованы методы: статистический, аналитический.

## Результаты исследования и их обсуждение

В форме отраслевого статистического наблюдения № 14дс «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» с 2011 года указывается распределение числа пациентов по возрастам: дети 0-17 лет включительно, взрослые (18 лет и старше), в том числе лица старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше).

В Российской Федерации в 2019 году в ДС было пролечено 5,23 млн. человек, в СД – 246,7 тыс. человек.

За 9 лет (2011-2019 гг.) определен рост числа пролеченных в ДС на 32,3% и снижение в стационарах на дому на 47,6% (таблица 1).

*Таблица 1. Распределение пациентов дневных стационаров и стационаров на дому по возрастным группам в Российской Федерации за 2011-2019 гг. (по данным формы отраслевого статистического наблюдения № 14дс за 2011-2019 годы)*

Наименование показателя	Годы								
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Дневные стационары медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях</b>									
Всего пациентов (абс.)	3956622	4155407	4425304	4903051	5033567	5016417	5103434	5146557	5233426
в % к всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
в том числе:									
дети (абс.)	447694	469617	494285	541685	531348	519179	516827	537315	541567
в % к всего	11,3	11,3	11,2	11,0	10,6	10,3	10,1	10,4	10,3
взрослые трудоспособного возраста (абс.)	2188419	2185188	2237475	2274863	2277160	2217433	2158836	2131086	2106777
в % к всего	55,3	52,6	50,5	46,4	45,2	44,2	42,3	41,4	40,3
лица старше трудоспособного возраста (абс.)	1320509	1500602	1693544	2086503	2225059	2279805	2427771	2478156	2585082
в % к всего	33,4	36,1	38,3	42,6	44,2	45,5	47,6	48,2	49,4
<b>Стационар на дому</b>									
Всего пациентов (абс.)	471119	456348	473057	491608	427294	366066	317495	283414	246671
в % к всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
в том числе:									
дети (абс.)	86515	86073	89697	91568	88892	74975	60470	55181	50659
в % к всего	18,3	18,9	19,0	18,6	20,8	20,5	19,0	19,5	20,5
взрослые трудоспособного возраста (абс.)	115724	95365	91400	90952	63821	53541	48143	42510	37182

в % к всего	24,6	20,9	19,3	18,5	14,9	14,6	15,2	15,0	15,1
лица старше трудоспособного возраста (абс.)	268880	274910	291960	309088	274581	237550	208882	185723	158830
в % к всего	57,1	60,2	61,7	62,9	64,3	64,9	65,8	65,5	64,4

Отмечаются различие в возрастном составе пациентов дневных стационаров и стационаров на дому.

Так, в 2019 году почти половина пациентов (49,4%) ДС старше трудоспособного возраста, 40,3% – взрослые трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 18-59 лет, женщины – 18-54 года) и 10,3% – дети.

В стационарах на дому почти 2/3 (64,4%) пролеченных пациентов были старше трудоспособного возраста, 20,5% – дети и 15,1% – взрослые трудоспособного возраста.

За период изучения выявлено увеличение доли лиц старше трудоспособного возраста в ДС с 33,4 до 49,4%, в стационарах на дому – с 57,1 до 64,4% (табл. 1).

В 2019 году в распределение взрослых и детей в ДС и стационарах на дому по классам болезней имеются ряд различий.

Как видно из таблицы 2, основными причинами лечения взрослых пациентов в ДС являлись болезни системы кровообращения (34,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,9%), новообразования (12,9%), беременность, роды и послеродовой период (7,2%), болезни нервной системы (6,0%), в стационаре на дому – болезни системы кровообращения (65,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (11,8%), нервной системы (6,0%).

**Таблица 2. Распределение взрослых пациентов, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому по классам болезней в Российской Федерации в 2011, 2015 и 2019 гг. (в % к итогу)**

Наименование классов болезней	Код по МКБ-Х пересмотра	Доля пролеченных взрослых пациентов в					
		дневных стационарах			стационарах на дому		
		2011	2015	2019	2011	2015	2019
Всего по классам болезней	A00-T98	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
в том числе:							
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00-B99	0,82	1,1	1,0	0,54	0,9	1,5
Новообразования	C00-D48	4,3	7,1	12,9	1,05	1,1	1,1
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50-D89	0,25	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3
Болезни эндокринной системы,	E00-E89	3,7	4,4	5,45	1,6	1,8	2,6

расстройства питания и нарушения обмена веществ							
Психические расстройства и расстройства поведения	F00-F99	3,1	2,8	3,4	1,6	2,3	3,45
Болезни нервной системы	G00-G98	5,0	5,0	6,0	4,1	4,3	6,0
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	1,9	2,1	1,9	0,1	0,04	0,01
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95	0,8	0,7	0,5	0,3	0,24	0,1
Болезни системы кровообращения	I00-I99	37,9	38,4	34,4	65,5	65,7	65,4
Болезни органов дыхания	J00-J98	5,0	4,1	3,2	8,5	7,1	5,1
Болезни органов пищеварения	K00-K92	3,95	3,0	2,4	2,3	1,9	1,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00-L98	2,5	2,8	2,9	0,54	0,6	0,5
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99	13,0	13,0	12,9	11,7	12,2	11,8
Болезни мочеполовой системы	N00-N99	5,7	5,4	4,5	0,6	0,7	0,4
Беременность, роды и послеродовой период	O00-O99	10,9	8,9	7,2	0,4	0,2	0,08
Врожденные аномалии, пороки развития, деформации и хромосомные нарушения	Q00-Q99	0,1	0,08	0,02	0,01	0,01	0,03
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	R00-R99	0,03	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00-T98	1,05	0,7	0,8	0,75	0,5	0,12

За изучаемый период отмечается рост доли взрослых пациентов, пролеченных в ДС по поводу новообразований на 8,6% (с 4,3 до 12,9%), болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ на 1,75% (с 3,7 до 5,45%), нервной системы на 1,0% (с 5,0 до 6,0%); в стационарах на дому – в связи с болезнями нервной системы на 1,9% (с 4,1 до 6,0%), психическими расстройствами и расстройствами поведения на 1,85% (с 1,6 до 3,45%) (табл. 2).

В 2019 году почти каждый третий ребенок (29,5%) в ДС проходил лечение в связи с болезнями нервной системы, каждый четвертый (27,2%) – с болезнями органов дыхания, каждый восьмой (12,4%) – с болезнями органов пищеварения, 7,2% – с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани и др. Большинство детей (90,5%) в стационаре на дому лечились по поводу болезней органов дыхания.

За изучаемый период в ДС определено наибольшее увеличение удельного веса детей, проходящих лечение в связи с болезнями нервной системы на 4,3% (с 25,2 до 29,5%), с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани на 2,4% (с 4,8 до 7,2%), с психическими расстройствами и расстройствами поведения на 0,9% (с 3,1 до 4,0%), с новообразованиями на 0,7% (с 1,0 до 1,7%); в стационарах на дому за счет болезней органов дыхания на 1,9% (с 88,6 до 90,5%), психических расстройств и расстройств поведения на 0,6% (с 0,4 до 1,0%), болезней системы кровообращения на 0,4% (с 1,7 до 2,1%) (табл. 3).

**Таблица 3. Распределение детей, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому по классам болезней в Российской Федерации в 2011, 2015 и 2019 гг. (в % к итогу)**

Наименование классов болезней	Код по МКБ-Х пересмотра	Доля пролеченных детей в					
		дневных стационарах			стационарах на дому		
		2011	2015	2019	2011	2015	2019
Всего по классам болезней	A00-T98	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
в том числе:							
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00-B99	1,0	0,9	0,7	4,1	3,2	2,5
Новообразования	C00-D48	1,0	1,2	1,7	0,07	0,02	0,03
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50-D89	0,9	0,7	0,7	0,4	0,4	0,5
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00-E89	1,1	1,0	1,1	0,06	0,04	0,2
Психические расстройства и расстройства поведения	F00-F99	3,1	2,7	4,0	0,4	0,5	1,0
Болезни нервной системы	G00-G98	25,2	29,1	29,5	1,3	1,2	0,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	5,4	5,0	5,1	0,1	0,01	-
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95	1,4	1,2	1,2	0,3	0,24	0,5
Болезни системы кровообращения	I00-I99	1,4	1,1	1,4	1,7	0,2	2,1
Болезни органов дыхания	J00-J98	27,9	29,1	27,2	88,6	91,8	90,5
Болезни органов пищеварения	K00-K92	15,7	13,5	12,4	1,6	1,7	1,7
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00-L98	2,7	2,4	2,5	0,43	0,26	0,1
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99	4,8	6,4	7,2	0,1	0,1	0,1
Болезни мочеполовой системы	N00-N99	4,0	2,7	2,1	0,4	0,22	0,1
Беременность, роды и послеродовой период	O00-O99	0,4	0,2	0,1	0,01	-	-
Отдельные состояния,	P00-P96	1,0	0,7	0,8	0,15	0,01	0,1

возникающие в перинатальном периоде							
Врожденные аномалии, пороки развития, деформации и хромосомные нарушения	Q00-Q99	1,4	1,2	1,3	0,06	0,04	0,03
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	R00-R99	0,5	0,1	0,1	0,02	0,02	0,03
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00-T98	1,1	0,8	0,9	0,2	0,04	0,01

В настоящее время провести анализ о составе пациентов старше трудоспособного возраста, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому по классам болезней, не представляется возможным, так как эти сведения не включены в форму отраслевого статистического наблюдения № 14дс.

В связи с разным составом пациентов, проходящих лечение в ДС и СД предлагается внести дополнения в отчетную форму № 14дс:

- заполнять отдельно данные о работе стационаров на дому – число взрослых пациентов, в том числе лиц старше трудоспособного возраста, детей, проведенных ими дней лечения;
- ввести сведения о составе пациентов старше трудоспособного возраста, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому по классам болезней (число пациентов, проведенных ими пациенто-дней, число умерших) [7];
- распределить взрослых и детей, пролеченных в стационарах на дому по классам болезней.

## Выводы

1. Проведенное сравнительное изучение состава пациентов дневных стационаров и стационаров на дому медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в Российской Федерации показало:

- различие в возрастном составе пролеченных пациентов:

- в дневных стационарах лечилось почти половина пациентов (49,4%) старше трудоспособного возраста, 40,3% – взрослых трудоспособного возраста, 10,3% – детей;
- в стационарах на дому – 2/3 (64,4%) лиц старше трудоспособного возраста, 15,1% – взрослых трудоспособного возраста, 20,5% – детей.

- отличие в распределение пролеченных взрослых и детей по классам болезней:

- ведущими причинами лечения взрослых пациентов в дневных стационарах являлись болезни системы кровообращения (34,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,9%), новообразования (12,9%); в стационарах на дому – болезни системы кровообращения (65,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (11,8%), нервной системы (6,0%);
- основными поводами прохождения лечения детей в дневных стационарах были болезни нервной системы (29,5%), органов дыхания (27,2%), пищеварения (12,4%); в стационарах на дому – болезни органов дыхания (90,5%).

2. Для продолжения проведения сравнительного анализа основных показателей деятельности дневных стационаров и стационаров на дому предлагается в форме отраслевого статистического наблюдения № 14дс отдельно заполнять сведения:

- о работе дневных стационаров и стационаров на дому – число взрослых, в том числе лиц старше трудоспособного возраста, детей, проведенных ими дней лечения;

- о распределении взрослых и детей, пролеченных в дневных стационарах и стационарах на дому по классам болезней.

3. В связи с большой долей лиц старше трудоспособного возраста, проходящих лечение в дневных стационарах (49,4%) и в стационарах на дому (64,4%) в форму отраслевого статистического наблюдения № 14дс рекомендуется ввести данные о числе пациентов старше трудоспособного возраста, проведенных ими дней лечения, числе умерших по классам болезней.

## Литература

1. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2019 г. № 13-2/И/2-12407 "Порядок составления сводных годовых статистических отчетов по формам федерального и отраслевого

статистического наблюдения органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья за 2019 год". *Режим доступа:* <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73436324/>

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению". *Режим доступа:* <http://docs.cntd.ru/document/902355054>

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. № 92н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям". *Режим доступа:* <http://docs.cntd.ru/document/542620453>

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 декабря 1999 г. № 438 "Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях". *Режим доступа:* <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=10101>

5. Руголь Л.В., Сон И.М., Голубев Н.А. Динамика развития дневных стационаров для детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2019; 3: 292-318. *doi:*10.24411/2312-2935-2019-10068

6. Современное состояние и пути развития отечественной медицинской статистики. Специальное приложение к сборнику научных трудов "Новые технологии в современном здравоохранении". М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2007. 36 с.

7. Шляфер С.И. Оценка работы дневных стационаров и стационаров на дому в Российской Федерации. Анализ ведения статистической отчетности. *Медицина* 2019; 7(2): 9-23. *doi:*10.29234/2308-9113-2019-7-2-9-23

## Comparative Analysis of the Composition of Patients in Day Hospitals and in In-Home Health Care

**Shlyaf S. I.**

*Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of Planning and Research Management*

*Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

**Corresponding Author:** *Shlyaf Sofia Isaakovna; e-mail: sofya@yandex.ru*

**Conflict of interest.** *None declared.*

**Funding.** *The study had no sponsorship.*

### Abstract

**The aim.** To conduct a comparative analysis of the composition of patients in day hospitals and in-home health care by medical organizations providing outpatient care by age groups and classes of diseases in the Russian Federation for 2011-2019, to submit proposals for making additions to the report form. **Material and methods.** The data from the report form of sectoral statistical observation № 14ds «Information on the activities of day hospitals of medical organizations» on the composition of patients treated in day hospitals and in-home health care by medical organizations providing outpatient care, by age and classes of diseases for 2011-2019 were analyzed. Since 2019, the report form has provided consolidated information on the work of day hospitals and in-home health care. Based on the results of the performed in-depth study, a separate composition of patients in day hospitals and in in-home health care in the Russian Federation is presented, which makes it possible to compare data for 9 years. The methods used: statistical, analytical. **Results and discussion.** In the process of studying the age structure of patients in day hospitals and in in-home health care in the Russian Federation for 2011-2019, the growth of the proportion of treated persons older than working age was determined: in day hospitals from 33,4 to 49,4%, in in-home health care – from 57,1 to 64,4%. For 9 years, the greatest increase was noted in the proportion

of adult patients treated in day hospitals for neoplasms, diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders; in in-home health care – for diseases of the nervous system, mental disorders and behavioral disorders; the proportion of children treated in day hospitals – for diseases of the nervous system, musculoskeletal system and connective tissues, in in-home health care – with respiratory diseases. The report documentation combines data on the performance of day hospitals and in-home health care of medical organizations providing outpatient care, which does not allow for their comparative analysis with previous years.

**Conclusions.** In 2019, more than half of the patients treated in day hospitals and in in-home health care were older than working age. There are differences in the distribution of treated adults and children in day hospitals and in in-home health care. The main causes for treatment of adult patients in day hospitals were diseases of the circulatory system (34,4%), musculoskeletal system and connective tissue (12,9%), neoplasms (12,9%); in in-home health care – diseases of the circulatory system (65,4%), musculoskeletal system and connective tissues (11,8%); children in day hospitals – diseases of the nervous system (29,5%), respiratory organs (27,2%), digestion (12,4%), in in-home health care – diseases of the respiratory organs (90,5%). Supplements for inclusion in the reporting documentation concerning the activities of day hospitals and in-home health care of medical organizations that provide treatment on an outpatient basis are proposed.

**Keywords:** adult patient, child, age, class of diseases, day hospital, in-home health care, reporting form

## References

1. Pis'mo Ministerstva zdravooхранenija Rossijskoj Federacii ot 25 dekabrja 2019 g. № 13-2/1/2-12407 "Porjadok sostavlenija svodnyh godovyh statisticheskikh otchetov po formam federal'nogo i otraslevogo statisticheskogo nabljudenija organami ispolnitel'noj vlasti sub#ektov Rossijskoj Federacii v sfere ohrany zdorov'ja za 2019 god" [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 25, 2019 № 13-2/1/2-12407 "The procedure for compiling consolidated annual statistical reports on the forms of federal and sectoral statistical observation by the executive authorities of the constituent entities of the Russian Federation in the field of health protection for 2019"]. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73436324/> Accessed: 15.09.2020 (In Russ.)
2. Prikaz Ministerstva zdravooхранenija i social'nogo razvitija Rossijskoj Federacii ot 15 maja 2012 g. № 543n "Ob utverzhenii polozhenija ob organizacii okazanija pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi vzrosloму naseleniju" [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of May 15, 2012 № 543n "On approval of the statement on regulations on the organization of rendering primary medical and sanitary care to adult population"]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902355054> Accessed: 24.05.2020 (In Russ.)
3. Prikaz Ministerstva zdravooхранenija Rossijskoj Federacii ot 7 marta 2018 g. № 92n "Ob utverzhenii Polozhenija ob organizacii okazanija pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi detjam" [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of March 7, 2018 № 92n "On approval of the Regulations on the organization of primary health care for children"]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/542620453> Accessed: 18.12.2019 (In Russ.)
4. Prikaz Ministerstva zdravooхранenija Rossijskoj Federacii ot 9 dekabrja 1999 g. № 438 "Ob organizacii dejatel'nosti dnevnyh stacionarov v lechebno – profilakticheskikh uchrezhdenijah" [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 9, 1999 № 438 "On the organization of day hospitals in medical institutions"]. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=10101> Accessed: 30.09.2018 (In Russ.)
5. Rugol L.V., Son I.M., Golubev N.A. Dinamika razvitija dnevnyh stacionarov dlja detej. [Dynamics of development of day hospitals for the children]. *Sovremennye problemy zdravooхранenija i medicinskoj statistiki [Current problems of health care and medical statistics]* 2019; (3): 310-336. Available at: <http://healthproblem.ru/magazines?text=286> doi: 10.24411/2312-2935-2019-10068 Accessed: 17.02.2020 (In Russ.)
6. Sovremennoe sostojanie i puti reshenija medicinskoj statistiki (special'noe prilozhenie k sborniku nauchnyh trudov "Novye tehnologii v sovremennom zdravooхранenii"). [Current state and ways of solving medical statistics

problems (Special Appendix to the collected scientific papers "New technologies in modern healthcare"). Moscow: RIO Federal Research Institute for Health organization and informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 2007. 36 p. (In Russ.)

7. Shlyafar S.I. Ocenka raboty dnevnyh stacionarov i stacionarov na domu v Rossijskoj Federacii. Analiz vedenija statisticheskoy otchetnosti. [Evaluation of the work of day hospitals and hospitals at home in the Russian Federation. Analysis of statistical reporting]. *Medicina* 2019; 7(2): 9-23. Available at:<https://fsmj.ru/015372.html> doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-9-23 Accessed: 05.07.2020 (In Russ.)

# Перспективы снижения гастротоксичности противовоспалительной и обезболивающей терапии в аспекте применения амтолметин гуацила

Коньшина Т. М.<sup>1,2</sup>

*к.м.н., доцент, кафедра фармакологии*

Голдобина Г. В.<sup>1</sup>

*к.м.н., доцент, кафедра фармакологии*

Болотская Н. В.<sup>1</sup>

*к.м.н., доцент, кафедра фармакологии*

Бурлуцкая А. А.<sup>1</sup>

*преподаватель, кафедра фармакологии*

Хоринко В. П.<sup>1</sup>

*к.м.н., преподаватель гистологии, Медико-фармацевтическое училище*

Коньшина Ю. А.<sup>1</sup>

*субординатор*

1 – ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация.

2 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Коньшина Татьяна Михайловна; **e-mail:** [tmkpharm@mail.ru](mailto:tmkpharm@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Аннотация

Важнейшая проблема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – высокий риск ulcerогенности. Один из механизмов её снижения – повышение в слизистой оболочке желудка (СОЖ) концентрации гастропротектора NO. В 2013 году в России зарегистрирован новый НПВП Амтолметин гуацил (АМГ). Он позиционируется как эффективное средство с гастропротекторным действием. АМГ в желудке стимулирует капсаициновые рецепторы и накапливает NO. Однако, данные по безопасности и эффективности АМГ немногочисленны. При его метаболизме образуется высоко ulcerогенный толметин. Целью нашего исследования было изучение противовоспалительного, обезболивающего и ulcerогенного эффекта АМГ после внутриведения. Опыты проведены на белых нелинейных крысах и мышах обоего пола. Наше исследование показало, что АМГ эффективно снижает выраженность каррагининового отека лапы крысы и уменьшает количество укусных корчей у мышей. После 4-х дневного введения АМГ крысам в дозе 200 мг/кг 1 раз в сутки слизистая оболочка желудка у большинства животных оказалась без патологических изменений, единичные неглубокие эрозии без инфильтрации были обнаружены у 32% животных. Диклофенак в тех же условиях в дозе 10 мг/кг вызвал глубокие дефекты у 75% крыс. АМГ показал выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность. Наши результаты подтвердили также преимущество АМГ в сравнении с диклофенаком по влиянию на СОЖ.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, амтолметин гуацил, ulcerогенность, гастротоксичность, диклофенак

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-13-24

**Для цитирования:** Коньшина Т. М., Голдобина Г. В., Болотская Н. В., Бурлуцкая А. А., Хоринко В. П., Коньшина Ю. А. Перспективы снижения гастротоксичности противовоспалительной и обезболивающей терапии в аспекте применения амтолметин гуацила. *Медицина* 2020; 8(4): 13-24.

## Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на протяжении многих десятилетий сохраняют лидирующие позиции среди анальгетиков и противовоспалительных препаратов по частоте и широте клинического использования [6,13,15]. НПВП многофункциональны по применению благодаря своей способности оказывать как симптоматические, так и патогенетические терапевтические эффекты: жаропонижающий, обезболивающий, противовоспалительный, в добавление к этому, широту применения этой группы увеличивает использование ацетилсалициловой кислоты в качестве антитромботического средства [2,10,14].

Однако, применение НПВП небезопасно из-за высокой частоты нежелательных реакций, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе ulcerогенности [2,12,21]. Поражения гастро-дуоденальной зоны, а также других отделов тонкого кишечника, обусловленные приемом НПВП, приобретают характер нарастающей эпидемии и представляют серьезную медико-социальную проблему [18,22]. Высокий риск осложнений связан, в том числе, с распространенной практикой самолечения препаратами из большого списка НПВП, отпускаемых без рецепта [2]. В литературе приводятся впечатляющие данные частоты поражений ЖКТ: диспепсии встречаются у 30-40 % принимающих НПВП, эрозии и язвы – у 10-20%, перфорации и кровотечения – у 2-5%. Около 50% острых желудочно-кишечных кровотечений связаны с приемом НПВП. При продолжающемся приеме НПВП на фоне изъязвлений кровотечения встречаются в 40% случаев [2,15]. Особенно высок риск серьезных повреждений у пожилых больных, имеющих коморбидный фон, причем у таких пациентов в 60% случаев наблюдается отсутствие симптоматики при развивающейся НПВП-гастро-энтеропатологии [1,2].

Разработаны методы профилактики гастротоксичности НПВП, среди которых эффективно и наиболее популярно применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), надежно и длительно выключаящих секрецию соляной кислоты, ведущего фактора агрессивности желудочного сока [11]. Добавление ИПП к НПВП, к сожалению, не способствует энтеропротекции, а напротив, способствует развитию тонкокишечных дисбиозов, псевдомембранозного колита, мальабсорбции, дефициту витамина В<sub>12</sub>, гипомagneмии; блокирует микросомальные печеночные ферменты, изменяя тем самым терапевтическую и токсическую активность других препаратов [21].

Не вполне решает проблему осложнений со стороны ЖКТ, вызванных приемом НПВП, группа высокоселективных (специфических) блокаторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2, СОХ-2) – целекоксиб, эторикоксиб. По-видимому, это связано с нарушением синтеза ЦОГ-2-зависимых простагландинов, способствующих регенерации слизистой оболочки желудка (СОЖ) и кишечника. Кроме того, специфические-ЦОГ-2 блокаторы утяжеляют сердечно-сосудистую патологию, увеличивают риск тромбозов, нарушений сердечного ритма [2].

Известно, что в основе механизма НПВП-гастро-энтеротоксичности лежит уменьшение образования факторов защиты слизистой оболочки в связи с блокадой синтеза простагландинов. Некоторые НПВП также нарушают продукцию оксида азота (NO), снижая активность NO-синтетазы [8]. В этой связи важна разработка методов профилактики, связанных с усилением естественных защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ [1].

Одним из возможных путей снижения ульцерогенности НПВП является повышение концентрации NO в СОЖ. Известно, что NO выполняет защитную функцию в СОЖ: усиливает кровоток, способствует ангиогенезу, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает регенерацию клеток, повышает секрецию слизи и бикарбонатов, несколько снижает секрецию соляной кислоты, снижает миграцию нейтрофилов в эндотелиальные клетки, препятствует развитию воспаления, блокирует свободно-радикальные процессы [12,13,16].

Разработан ряд NO-высвобождающих дериватов НПВП-донаторов оксида азота, оказывающих менее выраженное повреждение СОЖ, например напроксинод, который является комбинацией напроксена и NO. Однако, данное средство, как и подобные другие (NO-кетопрофен, NO-диклофенак, NO-флурбипрофен), получившие название NO-НПВП или «CINODs» – COX-inhibiting nitric oxide donators, не нашли широкого практического применения [10, 16].

## Актуальность

В 2013 году в России зарегистрирован новый НПВП амтолметин гуацил (АМГ), полученный путем добавления к молекуле толметина гваякола и глицина. Толметин известен как активное неселективное по блокаде ЦОГ противовоспалительное средство для лечения ревматических заболеваний, купирования боли различного происхождения [11]. АМГ, имеющий в структуре ванилиновую группу, взаимодействует с капсаициновыми (ванилоидными) рецепторами СОЖ, что приводит к подавлению активности ингибиторов NO-синтетазы и накоплению NO в слизистой желудка [2,13].

В отличие от CINODs, при приеме АМГ не происходит повышения уровня NO в системном кровотоке, так как АМГ быстро гидролизруется эстеразами до толметина и других метаболитов, не способных активировать синтез NO. Локальное повышение синтеза NO позволяет избежать проявления его резорбтивного действия [2,13,14].

При приеме АМГ наблюдается значительно менее выраженное поражение СОЖ, чем при использовании толметина или других неселективных НПВП [13,18]. В самой структуре АМГ заложен гастропротективный эффект, компенсирующий гастротоксичность толметина. В эксперименте на животных АМГ, в отличие от других НПВП, не вызывал адгезию

лейкоцитов к эндотелию, сужения сосудов и некроза СОЖ [16]. Была показана и дозозависимая гастропротекторная активность АМГ от повреждающего действия этанола и индометацина [11,13,16].

В клинических исследованиях АМГ существенно превосходил неселективные НПВП по профилю желудочно-кишечной безопасности [2,6,9]. Он показал хорошую переносимость при длительном приеме, не уступал по терапевтической эффективности целекоксибу, проявил противовоспалительную активность при анкилозирующем спондилите, не отвечающем на другие НПВП [3-5,19].

Для реализации максимальной гастропротективной активности АМГ рекомендуют принимать натошак, так как активация капсаициновых рецепторов происходит при прямом контакте лекарства со СОЖ [20].

Фармакоэкономически АМГ оказался дешевле комбинации неселективных НПВП с ИПП [8,11]. АМГ рекомендуется в качестве более безопасной альтернативы «традиционным» НПВП. Он представляется перспективным у коморбидных больных и при гастроинтестинальных рисках [1,19].

Однако, на сегодняшний день известно мало работ по параметрам безопасности и эффективности АМГ, а имеющиеся данные весьма противоречивы [2,11,20].

## Цель исследования

Это и определило **цель нашего исследования** – в эксперименте на лабораторных животных изучить амтолметин гуацил на наличие группоспецифических эффектов, как терапевтических (противовоспалительного, анальгетического), так и нежелательного побочного – язвеногенного.

## Материалы и методы исследования

Опыты проведены согласно методическим рекомендациям, изложенным в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [17]. Исследования выполняли в соответствии с международными принципами гуманного обращения с лабораторными животными [7,17]. Группы животных формировали с помощью простого рандомизирования. Во всех исследованиях АМГ и вещества сравнения вводили животным через металлический атравматичный зонд в желудок в виде водной взвеси из расчета 0,5 мл на 100 гр. массы тела. При определении анальгетической активности по методике «уксусных корчей» на 18-ти беспородных белых мышах АМГ вводили в дозе 100 мг/кг за 1 час до внутрибрюшинной инъекции альгогена. При исследовании

противовоспалительной активности на модели каррагенинового отека задних лап 16-ти белых беспородных крыс АМГ вводили в дозе 200 мг/кг за 1 час до субплантарной инъекции флогогена. Исследование ульцерогенности проведено на 20-ти белых беспородных крысах при введении веществ внутривентрикулярно 1 раз в сутки в утренние часы на протяжении 4-х дней. АМГ или препарат сравнения диклофенак вводили соответственно двум опытным группам животных, контрольной группе вводили эквивалентное количество воды. Разовые дозы препаратов были выбраны близкими к их средним эффективным дозам по каррагениновому тесту: АМГ 200 мг/кг, диклофенак 10 мг/кг. Через 3 часа после последнего введения животных наркотизировали летальными дозами эфира и проводили патологоанатомическое и гистологическое исследования. Желудок (с начальной частью тонкого кишечника) извлекали, рассекали по малой кривизне, изучали состояние слизистой оболочки с помощью лупы при 6-кратном увеличении. Оценку состояния желудка проводили при помощи бальной шкалы, площадь язв на слизистой оболочке желудка определяли планиметрическим методом с использованием пленки с масштабной-координатной сеткой [7]. Гистологическое исследование желудка проводили при 40-кратном увеличении с окраской гематоксилин-эозином.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007. Определяли среднюю арифметическую, ее стандартную ошибку, среднее квадратическое отклонение и доверительные интервалы. Для оценки достоверности средних значений в группах и достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. Критерием статистической достоверности считали величину  $p < 0,05$ . В процессе анализа ульцерогенного действия прибегали также к определению достоверности отличий между группами по непараметрическому критерию U (Вилкоксона – Манна – Уитни), ориентируясь на  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Нами была выявлена высокая противовоспалительная активность АМГ. В опытах на крысах он достоверно уменьшал экссудацию на 69,37% ( $p = 0,03$ ) по сравнению с контролем через 3 часа после инъекции каррагенина. Столь же мощное подавление воспаления сохранилось и через 5 часов после введения флогогена и выразилось в уменьшении отека стопы на 72,03% ( $p = 0,02$ ) по сравнению с контролем. Полученные данные определения противовоспалительного действия по каррагениновому тесту приведены в таблице 1. При изучении анальгетического эффекта АМГ уменьшал количество корчей на 54,3%. Показатели средних значений и различия между опытной и контрольной группами являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Результаты изучения противовоспалительной активности АМГ

Выраженность отека, % прироста объема стопы к исходному	Через 3 часа после введения каррагинена		Через 5 часов после введения каррагинена	
	Контроль	АМГ	Контроль	АМГ
Среднее значение в группе	93,12	28,52	133,20	37,26
Стандартная ошибка средней	21,69	4,31	26,64	2,86
Стандартное (среднее квадратическое) отклонение	53,14	12,59	65,26	6,39
Доверительный интервал	55,77	15,63	68,49	7,93
Достоверность средней	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

При субхроническом введении АМГ у большинства животных слизистая оболочка желудка и тонкого кишечника оказались без патологических изменений (рис. 1), у 32% животных обнаружены единичные неглубокие эрозии без инфильтрации. Отмечается оставшееся в желудке большое количество АМГ, несмотря на прошедшие 3 часа после последнего введения препарата.

Рис. 1. Слизистая оболочка желудка на фоне применения найзилата.



Это согласуется с данными литературы, показывающими нахождение в желудке АМГ спустя 4 часа после его введения [13]. Кстати, этим объясняют длительный гастропротективный эффект исходной молекулы. Среднее значение ульцерогенности АМГ по 4-х бальной шкале [7] равно  $0,52 \pm 0,29$  ( $p > 0,05$ ). Рассчитан индекс  $I_0$  обширности эрозивных дефектов.  $I_0 = S/N$  (где S-суммарная площадь эрозий в среднем из расчета на 1 животное в  $\text{мм}^2$ , N-количество язвенных дефектов, штук на 1 животное).  $I_0$  (АМГ) =  $0,64 \text{ мм}^2 / 0,4 = 1,6$  (табл. 2).

Таблица 2. Результаты изучения ulcerогенности АМГ и диклофенака

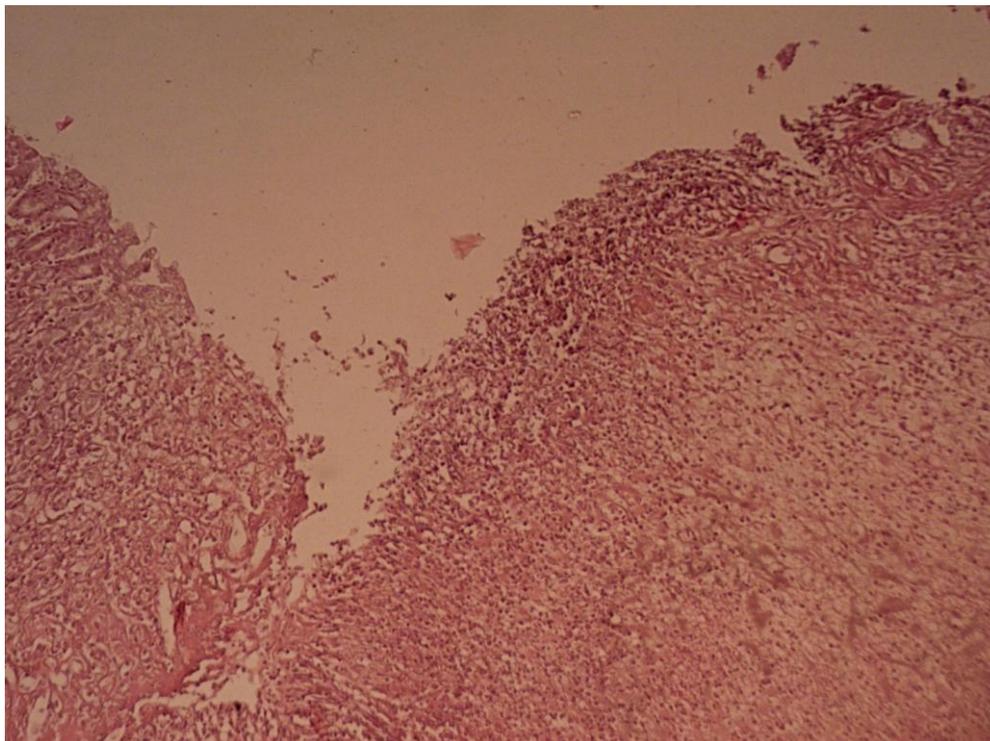
Препарат	АМГ	Диклофенак
Доза, мг/кг	200	10
% животных с эрозивно-язвенными дефектами	32,0	75,0
N- среднее по группе количество язвенных дефектов, штук на 1 животное	0,40	1,60
S- суммарная площадь эрозий в среднем из расчета на 1 животное, мм <sup>2</sup>	0,64	4,10
Индекс обширности эрозивных дефектов $I_0 = S/N$	1,60	2,56
Баллы ulcerогенности, $M \pm m$	0,52 ± 0,29	1,70 ± 0,40

В группе контроля слизистая оболочка желудка и тонкого кишечника оказалась без патологических изменений. тогда как диклофенак вызвал эрозии и кровоизлияния у 75% крыс (у вдвое большего количества животных, чем АМГ). Среднее значение ulcerогенности диклофенака по 4-х бальной шкале оказалось достоверным ( $p < 0,05$ ) и составило  $1,70 \pm 0,40$  (то есть в 3 раза выше, чем у АМГ). Статистическая точность различия этого показателя ulcerогенности между группами, принимавшими АМГ и диклофенак, оказалась на грани достоверности:  $p=0,06$  по критерию Стьюдента и  $p = 0,05$  по непараметрическому критерию U (Вилкоксона – Манна – Уитни). Индекс обширности эрозий  $I_0$  (диклофенака) = 2,56 (то есть в 1,6 раз больше, чем у АМГ). Причем дефекты от диклофенака оказались более обширными по площади, более глубокими (рис. 2, 3), с разрушением всех слоев слизистой, включая мышечную пластинку, повреждения сопровождались инфильтрацией лейкоцитами, отеком, в единичном случае очагом некроза в центре. Обнаруженные изменения согласуются с общеизвестными данными о способности диклофенака оказывать ulcerогенное действие.

Рис. 2. Слизистая оболочка желудка на фоне применения диклофенака



Рис. 3. Гистологическая картина СОЖ крысы на фоне приема диклофенака. Окраска гематоксилин-эозин, Ув. × 40. Видна глубокая эрозия СОЖ, уменьшение плотности желез, инфильтрация мышечной пластинки.



## Выводы

АМГ показал выраженную специфическую достоверную анальгетическую и противовоспалительную активность в экспериментах на животных. При субхроническом введении в дозах среднеэффективных по противовоспалительному каррагениновому тесту АМГ вызывал лишь единичные и неглубокие эрозии только у 1/3 животных, чем показал существенно меньшее ulcerogenic действие по сравнению с широко применяемым неселективным ЦОГ-блокатором диклофенаком.

Немногочисленность сообщений о безопасности АМГ, небольшой опыт его применения, а также факт образования из него в системном кровотоке высоко ulcerogenic толметина, диктует необходимость дальнейших исследований, более тщательного изучения возможных побочных эффектов нового препарата амтолметин гуацила.

## Литература

1. Аргунова И.А. Сплав коморбидности и полипрагмазии как риск ulcerogenesis. Возможности прогнозирования и профилактики симптоматических гастродуоденальных язв. *Поликлиника* 2016; (4-3): 44-49.
2. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *РМЖ*; 2014 (22): 1644-1649.

3. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): Окончательные результаты исследования КОРОНА. *Фарматека* 2016; 7 (320): 53-58.
4. Гайдукова И.З., Хапаркина А.В., Ребров А.П. Изменение концентрации молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови при применении амтолметина гуацила у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 56-недельного проспективного открытого контролируемого наблюдения. *Терапевтический архив* 2017; 89 (5): 38-45.
5. Гайдукова И.З., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В., Ребров А.П. Сравнительная эффективность и безопасность трех режимов назначения нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения хронической боли в спине. *Фарматека* 2017; 7 (340): 34-39.
6. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Оттева Э.Н., Дубиков А.Н., Якупова С.П., Иванова О.Н., Коршунов Н.И., Вайсберг А.Р., Абышев Р.А., Тартинов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность амтолметин гуацила в терапии остеоартрита и ассоциированной диспепсии в рутинной клинической практике – "АГАТА". *Медицинский совет* 2018; (9): 56-60.
7. Бузлама А.В. и др. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие; под ред. А.А. Свистунова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 384 с.
8. Дроздов В.Н. НПВП с собственным механизмом защиты желудка – реально ли это? *РМЖ* 2013; (30): 1596-1599.
9. Елисеев М.С., Желябина О.В. Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения. *РМЖ Медицинское обозрение* 2017; (1): 44-47.
10. Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил: можно ли создать "улучшенный" НПВП? *Медицинский Совет. Ревматология* 2013; (12): 84-89.
11. Каратеев А.Е. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. *РМЖ* 2015; (7): 392-396.
12. Колоколов О.В., Колоколова А.М. Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией: как выбрать нестероидный противовоспалительный препарат. *РМЖ* 2016; 24 (25): 1718-1723.
13. Корущи Г., Бертачини Дж. Воздействие на желудок нового нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата амтолметин гуацила. *РМЖ* 2013; (34): 1758-1764.
14. Лапина Т.Л. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология и ревматология Приложение Consilium medicum* 2013; (2): 9-11.
15. Максимов М.Л. Возможности снижения риска желудочно-кишечных осложнений при лечении современными нестероидными противовоспалительными препаратами. *РМЖ* 2016; 24 (24): 1643-1649.
16. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Consilium medicum* 2013; 15 (9): 76-80.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
18. Тавелла А., Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. *РМЖ* 2013; (32): 1678-1682.

19. Трухан Д.И., Деговцев Е.Н. Выбор НПВС для пациента с хроническим послеоперационным болевым синдромом на амбулаторно-поликлиническом этапе: в фокусе – амтолметин гуацил. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия* 2016; (1-2): 88-93.
20. Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н., Дубиков А.Н., Якупова С.П., Иванова О.Н., Коршунов Н.И., Вайсберг А.Р., Абышев Р.А., Тартинов А.В., Насонов Е.Л. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметин гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология* 2016; 54 (6): 654-659.
21. Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 27 (1): 14-21.
22. Цуканов В., Васютин А., Тонких Ю., Перетьяко О. Распространенность и факторы риска язвенной болезни. *Врач* 2018; 29 (12): 63-65.

## Prospects for Reducing Gastrotoxicity of Anti-Inflammatory and Analgesic Therapy While Using Amtolmetin Guacil

**Konshina T. M.**<sup>1,2</sup>

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pharmacology*

**Goldobina G. V.**<sup>1</sup>

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pharmacology*

**Bolotskaya N. V.**<sup>1</sup>

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pharmacology*

**Burlutskaya A. A.**<sup>1</sup>

*Lecturer, Chair for Pharmacology*

**Khorinko V. P.**<sup>1</sup>

*MD, PhD, Lecturer in Histology, Medical and Pharmaceutical School*

**Konshina Y. A.**<sup>1</sup>

*Subordinator*

*1 – E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia*

*2 – Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

**Corresponding Author:** Tatiana Michaylovna Konshina; **e-mail:** [tmkpharm@mail.ru](mailto:tmkpharm@mail.ru)

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

The most important problem of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a high risk of ulcerogenicity. It is possible to reduce it by the increase in gastric mucosa concentrations of gastroprotective NO. New NSAIDs Amtolmetin guacil (AMG) was registered in Russia in 2013. It is positioned as an effective medicine with gastroprotective action. AMG stimulates capsaicinoid receptors and accumulates NO in the stomach. However, the data on the effectiveness and safety of AMG are few. During its metabolism highly ulcerogenic Tolmetin is formed. The purpose of our research was to study the anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic effect of AMG after intragastric administration. The research was carried out on white nonlinear mice and rats of both sexes. Our study showed that AMG effectively reduced the severity of carrageenan edema of the rat's paw and reduced the number

of acetic cramps in mice. Gastric mucosa of most animals was without pathological changes, single shallow erosions without infiltration were found in 32% of animals after administration during 4 days of AMG to rats at a dose of 200 mg/kg once a day. Diclofenac in the same conditions at a dose of 10 mg/kg caused deep defects in 75% of rats. AMG showed pronounced analgesic and anti-inflammatory effect. Our results also confirmed the advantage of AMG compared to diclofenac in its effect on the gastric mucosa.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, amtolmetin guacil, ulcerogenicity, gastrotoxicity, diclofenac

## References

1. Argunova I.A. Splav komorbidnosti i polipragmazii kak risk ul'cerogeneza. Vozmozhnosti prognozirovaniya i profilaktiki simptomaticheskikh gastroduodenal'nyh yazv. [Comorbidity plus polypharmacy as risk of ulcerogenesis. Possibilities for prediction and prevention of symptomatic gastroduodenal ulcers]. *Poliklinika [Polyclinic]* 2016; (4-3): 44-49. (In Russ.)
2. Vyalov S.S. Protivovospalitel'naya terapiya i gastrotoksichnost': real'nye vozmozhnosti profilaktiki. [Anti-inflammatory therapy and gastrotoxicity: real possibilities of prevention]. *RMZH [RMJ]* 2014; (22):1644-1649. (In Russ.)
3. Gajdukova I.Z., Rebrov A.P., Hondkaryan H.V., Aparkina A.V. Effektivnost' i kardiovaskulyarnaya bezopasnost' amtolmetinguacila v lechenii bol'nyh ankiloziruyushchim spondilitom (bolezni Bekhtereva): Okonchatel'nye rezul'taty issledovaniya CORONA. [Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: final results of CORONA study]. *Farmateka [Pharmateca]* 2016; 7 (320): 53-58. (In Russ.)
4. Gajdukova I.Z., Haparkina A.V., Rebrov A.P. Izmenenie koncentracii molekul adgezii i faktora rosta ehndoteliya sosudov v syvorotke krovi pri primenenii amtolmetinaguacila u pacientov s aktivnym ankiloziruyushchim spondilitom: rezul'taty 56-nedel'nogo prospektivnogo otkrytogo kontroliruemogo nablyudeniya. [Changes in the concentration of adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in blood serum in patients with active ankylosing spondylitis using amtolmetinguacil: results of 56-week prospective open controlled follow-up]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]* 2017; 89 (5): 38-45. (In Russ.)
5. Gajdukova I.Z., Hondkaryan Eh.V., Aparkina A.V., Rebrov A.P. Sravnitel'naya ehffektivnost' i bezopasnost' trekh rezhimov naznacheniya nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov dlya lecheniya hronicheskoy boli v spine. [Comparative efficacy and safety of three modes for use of nonsteroid anti-inflammatory drugs for the treatment of chronic back pain]. *Farmateka [Pharmateca]* 2017; 7 (340): 34-39. (In Russ.)
6. Denisov L.N., Cvetkova E.S., Otteva Eh.N., Dubikov A.N., Yakupova S.P., Ivanova O.N., Korshunov N.I., Vajsberg A.R., Abyshev R.A., Tartynov A.V., Nasonov E.L. Ehffektivnost' i bezopasnost' amtolmetinaguacila v terapii osteoartrita i associirovannoj dispepsii v rutinnoj klinicheskoy praktike – "AGATA". [Efficacy and safety of amtolmetin guacil in the therapy of osteoarthritis and associated dyspepsia in routine clinical practice – AGATA]. *Meditsinskij sovet [Medical Council]* 2018;(9): 56-60. doi:10.21518/2079-701X-2018-9-56-60. (In Russ.)
7. Buzlama A.V. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyh veshchestv: uchebnoe posobie. [Preclinical studies of drugs: textbook]. Edited by Svistunov A.A. Moscow: GEHOTAR-Media, 2017. (In Russ.)
8. Drozdov V.N. NPVP s sobstvennym mekhanizmom zashchity zheludka – real'no li ehto? [NSAIDs with their own mechanism of protection of the stomach – is it real?]. *RMZH [RMJ]* 2013; (30): 1596-1599. (In Russ.)
9. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Sochetanie podagry i bolezni deponirovaniya pirofosfatov kal'ciya: trudnosti diagnostiki i lecheniya. [The combination of gout and calcium pyrophosphate deposition disease: the difficulties of diagnosis and treatment]. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie [RMJ. Medical Review]* 2017; (1): 44-47. (In Russ.)
10. Karateev A.E. Amtolmetinguacil: mozno li sozdat' "uluchshennyj" NPVP? [Amtolmetin guacil: is it possible to develop an "advanced" NSAID?]. *Meditsinskij Sovet. Revmatologiya [Medical Council. Rheumatology]* 2013; (12): 84-89. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-84-89. (In Russ.)

11. Karateev A.E. Modifikaciya tradicionnyh NPVPkak metod povysheniya ih bezopasnosti i udobstva primeneniya. [Modification of traditional NSAIDs as a method of improving their safety and ease of use]. *RMZH [RMJ]* 2015; (7): 392-396. (In Russ.)
12. Kolokolov O.V., Kolokolova A.M. Bol' v spine u pacientov s komorbidnoj patologiej: kak vybrat' nesteroidnyj protivovospalitel'nyj preparat. [Back pain in comorbid patients: the choice of non-steroidal anti-inflammatory drug]. *RMZH [RMJ]* 2016; (25):1718-1723. (In Russ.)
13. Korucci G., Bertachini D. Vozdejstvie na zheludok novogo nesteroidnogo protivovospalitel'nogo lekarstvennogo preparata amtolmetinguacila. [The effect of the new non-steroidal anti-inflammatory drug amolmetin guacil on the stomach]. *RMZH [RMJ]* 2013; (34): 1758-1764. (In Russ.)
14. Lapina T.L. Puti snizheniya gastrointestinal'nogo riska pri naznachenii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. [Ways to reduce gastrointestinal risk in the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie Consilium medicum. [Neurology and rheumatology. Supplement to Consilium Medicum]* 2013; (2): 9-11 (In Russ.)
15. Maksimov M.L. Vozmozhnosti snizheniya riska zheludochno-kishechnyh oslozhnenij pri lechenii sovremennymi nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. [Possibilities for risk reduction of gastrointestinal complications in the course of the treatment with modern non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *RMZH [RMJ]* 2016; (24):1643-1649. (In Russ.)
16. Pasechnikov V.D. Mekhanizmy zashchity slizistoj obolochki zheludka i NO-vysvobozhdayushchie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. [Mechanisms of protection of gastric mucosa and NO-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Consilium medicum* 2013; 15 (9): 76-80. (In Russ.)
17. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. [Guidelines for Pre-clinical Trials of Drugs.] Edited by Mironov A.N. Moscow: Grif i K, 2012. (In Russ.)
18. Tavella A., Ursini D. Klinicheskoe issledovanie protivovospalitel'noj aktivnosti i perenosimosti so storony zheludochno-kishechnogo trakta Amtolmetinaguacila (novogo NPVP) po sravneniyu s diklofenakom u pacientov pozhilogo vozrasta s patologiyami kostno-sustavnoj sistemy. [Clinical study anti-inflammatory activity and tolerability from the gastrointestinal tract of Amtolmetinaguacil (a new NSAID) compared with Diclofenac in patients of advanced age with the pathologies of the osteoarticular system]. *RMZH [RMJ]* 2013; (32): 1678-1682. (In Russ.)
19. Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Vybory NPVS dlya pacienta s hronicheskim posleoperacionnym bolevym sindromom na ambulatorno-poliklinicheskom eh tape: v fokuse – amtolmetinguacil. [Choice of NSAIDs for patients with chronic post-surgical pain on an outpatient-polyclinic stage: focus on amolmetin guacil]. *Stacionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya hirurgiya: [Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies]* 2016; (1-2): 88-93. (In Russ.)
20. Cvetkova E.S., Denisov L.N., Otteva Eh.N., Dubikov A.N., Yakupova S.P., Ivanova O.N., Korshunov N.I., Vajsberg A.R., Abyshv R.A., Tartynov A.V., Nasonov E.L. Otkrytoe mnogocentrovoye nablyudatel'noye issledovanie ehffektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata amtolmetinaguacila u pacientov s osteoartrinom kolennykh sustavov i dispepsiej. [An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]* 2016; 54 (6): 654-659. (In Russ.)
21. Cimmerman Ya.S. Porazhenie zheludka, inducirovannoe priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP): NPVP-gastrit ili NPVP-gastropatiya? [Stomach damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAIDs-gastritis or NSAIDs-gastropathy?]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]* 2018, 27 (1): 14-21. (In Russ.)
22. Cukanov V., Vasyutin A., Tonkih Yu., Peretyat'ko O. Rasprostranennost' i faktory riska yazvennoj bolezni. [The prevalence and risk factors of peptic ulcer disease] *Vrach* 2018; 29 (12): 63-65. doi:10.29296/25877305-2018-12-15. (In Russ.)

# Особенности этиологии и патогенеза кожного зуда у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Обзор литературы.

Литвинов А. С.<sup>1,2</sup>

Гасанов М. З.<sup>3</sup>

Кухтина А. А.<sup>4</sup>

1 – ООО «Балтийская Медицинская Компания», г. Владикавказ, Россия

2 – Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», Лондон, Великобритания

3 – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней №1

4 – ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

**Автор для корреспонденции:** Литвинов Александр Сергеевич; **e-mail:** dirge@yandex.ru

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки

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

## Аннотация

Кожный зуд, ассоциированный с хронической болезнью почек, также известный как уремический зуд, является распространенным и недооцененным клиническим состоянием, которое встречается более чем у 60% пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Умеренный и сильный зуд развивается у 20-40% пациентов. Он нередко приводит к снижению качества жизни, нарушению сна, депрессии, повышению риска инфицирования и смерти. Патогенез кожного зуда остается неясным. Считается, что это многофакторный процесс, в котором важную роль играют метаболические нарушения, иммунные дисрегуляции, гормональный дисбаланс, системное воспаление, а также повышение уровней паратгормона, гистамина, солей кальция и магния. Однако, единых подходов к терапии уремического зуда в настоящее время нет, а лечение off-label обладает недостаточной эффективностью и ассоциировано с побочными эффектами, что требует необходимости дальнейшего поиска новых фармацевтических возможностей.

**Ключевые слова:** зуд, уремия, гемодиализ, этиология и патогенез кожного зуда, Т-хелперы, агонисты  $\mu$ -рецепторов, вещество Р, нейромедиаторы, цитокины, нейротрансмиттеры, хроническая болезнь почек, капсаицин, гистамин, брадикинин, пруритоцепторы, пруритогены

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-25-40

**Для цитирования:** Литвинов А. С., Гасанов М. З., Кухтина А. А. Особенности этиологии и патогенеза кожного зуда у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Обзор литературы. *Медицина* 2020; 8(4): 25-40.

## Актуальность

Кожный зуд (КЗ) является распространенным симптомом, встречающимся у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП). Он считается одним из наиболее неприятных и раздражающих симптомов, оказывающих выраженное негативное влияние

на самочувствие пациента и на качество его жизни. В крупном многоцентровом обсервационном исследовании DOPPS, проводимом в 12 разных странах, включая Австралию, Бельгию, Канаду, Францию, Германию, Италию, Японию, Новую Зеландию, Испанию, Швецию, Великобританию и США было обнаружено, что в период с 2002 по 2003 гг. 41,7% пациентов сообщали о наличии у них умеренного или непереносимого КЗ. В других работах также продемонстрирована высокая частота встречаемости этого клинического состояния, достигающая отметки 44,9% [10,52,50].

КЗ не является прямой причиной смерти, но его появление и прогрессирование ассоциируется с увеличением общей смертности от любых причин у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [19]. КЗ является результатом активации кожных нервных окончаний такими раздражителями, как воспалительные медиаторы, нейротрансмиттеры и нейропептиды, которые, в свою очередь, вызывают передачу сигнала через спинной мозг и таламус в кору головного мозга. У пациентов с ТПН нарушения электролитного обмена, снижение элиминации мочевины и уремических токсинов, избыточное накопление лактата увеличивают частоту возникновения и интенсивность проявлений КЗ [36,47]. По данным Minato S. и соавт. до 70% пациентов с ТПН, страдающих от КЗ, отмечают его появление на спине; 67% – на нижних конечностях; 59% – на груди и животе; 28% – на верхних конечностях и 22% – на голове и шее. Кроме того, пациенты с ТПН жаловались на появление зуда чаще ночью, чем днем:  $4,5 \pm 3,3$  против  $3,5 \pm 2,7$ , ( $p < 0,01$  по шкале VAS, балл) [33,32,1,35,15]. Возникновение КЗ в плече и предплечье часто регистрируется во время проведения процедуры гемодиализа (ГД) [23,26].

## Кожный зуд как неблагоприятный предиктор ухудшения прогноза пациентов с ТПН

КЗ, сухость, снижение тургора и эластичности кожных покровов являются распространенными и тревожными симптомами у пациентов с ТПН [9]. Распространенность КЗ у пациентов с ХБП и ТПН варьирует от 18 до 70% в зависимости от стадии ХБП [23,53]. КЗ входит в перечень главных критериев, определяющих качество жизни на додиализных стадиях ХБП, а также при ТПН [28].

Таблица 1. Частота встречаемости типичных осложнений при ТПН

Симптом	Распространенность, %
Уремический зуд	40,6
Нарушение сна	60,1
Синдром беспокойных ног	10-20
Анорексия	56
Тошнота	46
Боль	58
Депрессия	21-23

КЗ у пациентов с ТПН приводит к развитию бессонницы и хронической усталости, снижению социальной адаптации, вплоть до добровольной самоизоляции пациента, приступам гнева и повышению тревожности [22]. КЗ у пациентов с ТПН способствует развитию клинической депрессии и повышает склонность к суициду [39,48]. Кроме того, Shavit L. и соавт. установили, что чрезмерное расчесывание при КЗ приводит к эксфолиации кожных покровов, способствует развитию гнойничковых заболеваний кожи и серьезных инфекционных осложнений [48].

В некоторых публикациях сообщается, что зуд гораздо реже встречается у реципиентов трансплантированной почки и у пациентов с рецидивирующими и прогрессирующими заболеваниями почек, еще не достигших ТПН [30]. В другом сравнительном исследовании, касающемся изучения этого вопроса среди детей (n=199), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) в Германии, было установлено, что КЗ у них встречался в 2 раза реже и был менее выражен по сравнению со взрослыми пациентами [38]. Еще меньшую распространенность КЗ у детей, получающих ЗПТ, продемонстрировали более поздние исследования [55,46].

## Этиологическая и патогенетическая теория уремического зуда

Перцепция зуда осуществляется посредством активации небольших немиелинизированных кожных нервных окончаний, относящихся к ипси-латеральному дорзальному корневому ганглию спинного мозга. Аfferентный сигнал передается от синапса к контралатеральному спиноталамическому тракту, затем таламусу и проводится в нейроны, расположенные в сенсорной коре головного мозга [49]. Рецепторами зуда являются терминальные разветвленные аfferентные немиелинизированные С-волокна, находящиеся в нижних слоях эпидермиса. Сенсорные нервные С-волокна снабжены большим количеством различных рецепторов. Вместе с тем, активация специфических для КЗ нейронов «классическими» пруритогенами, такими, как рецептор гистамина H1 и рецепторы, активированные протеиназой 2 и 4 типа, могут вызывать различные типы зуда. Нейропептиды, воздействуя на макрофаги, Т-клетки, дендритные клетки и эозинофилы, также вызывают появление КЗ. В качестве первичных и вторичных пруритогенов могут также выступать некоторые медиаторы, появляющиеся в результате дегрануляции тучных клеток: гистамин, триптаза, эндотелин, ацетилхолин, простагландины, цитокины и др. Среди пруритогенов особая роль отводится нейропептиду – веществу Р. В работе Keith-Reddy S.R. и соавт. отмечается, что интрадермальная инъекция вещества Р вызывает симптомы нейрогенного воспаления – эритему, отек и интенсивный зуд [21]. Другие нейропептиды, включая вещество Р, белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP), фактор роста нервов бета ( $\beta$ -NGF), вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и брадикинин могут потенцировать процесс дегрануляции тучных клеток и высвобождение гистамина. На животной модели атопического дерматита

усиление КЗ появилось после введения агониста вещества Р, а введение антагониста привело к уменьшению выраженности зуда [18]. Было обнаружено, что вещество Р стимулирует  $\mu$ -опиоидные рецепторы периферических нервов и центральной нервной системы (ЦНС). Изменение баланса между  $\mu$ -опиоидной и  $\kappa$ -опиоидной стимуляцией приводит к развитию КЗ. Исследование Wikstrom и соавт. подтвердило участие  $\mu$ -опиоидных рецепторов в развитии уремического зуда (УЗ) [37,54].

Увеличение количества агонистов  $\mu$ -рецепторов вызывает зуд, а увеличение количества агонистов  $\kappa$ -рецепторов уменьшает выраженность КЗ [5]. В работе Steven Fishbane и соавт. представлены результаты 3-й фазы двойного слепого плацебо-контролируемого исследования агониста  $\kappa$ -опиоидных рецепторов дифеликефалина в лечении КЖ у пациентов с ХБП в течение 12 недель. Препарат снижал интенсивность зуда минимум на 3 пункта по шкале WI-NRS [57]. Эффективность препаратов других групп, изученных в отношении коррекции КЖ у пациентов с ТПН представлены в таблице 2 [57].

**Таблица 2. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований в области лечения зуда, ассоциированного с ХБП**

Авторы *	Интервенция/препарат	N пациентов	Длительность терапии	Результат
Gunal et al.	Gabapentin 300 mg p.o. 3 p/нед	25	4 Нед	Значительный эффект
Razeghi et al.	Gabapentin 100 mg p.o. 3 p/нед	34	4 Нед	Значительный эффект
Wikström et al.	Nalfurafine 5 $\mu$ g i.v. 3 p/нед	144	2-4 Нед	Выраженный эффект
Kumagai et al.	Nalfurafine 2.5 vs. 5 $\mu$ g p.o. Ежед.	337	2 Нед	Выраженный эффект
Peer et al.	Naltrexone 50 mg p.o. Ежед.	15	7 Дней	Значительный эффект
Pauli Magnus et al.	Naltrexone 50 mg p.o. Ежед.	23	28 Дней	Нет эффекта (по сравнению с плацебо)
Silva et al.	Thalidomide 100 mg p.o. Ежед.	29	7 Дней	Незначительный эффект
Duo	Electro-acupuncture 3 p/нед	6	2 Нед	Выраженный эффект
Che-Yi et al.	Acupuncture 3 p/нед	40	1 Мес	Выраженный эффект
Ko et al.	Фототерапия (узкополосный УФ-В)	21	6 Нед	Без значимого эффекта
Duque et al.	Tacrolimus 0.01%-мазь 2 p/д	22	4 Нед	Без значимого эффекта
Chen et al.	2.2% мазь с $\gamma$ -линоленовой к-той – 3 p/д	17	2 Нед	Выраженный эффект

\* [sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815301964](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815301964)

Гипотеза о роли иммунной системы связывает увеличение соотношения Т-хелперов 1 типа (Th1) и Т-хелперов 2 типа (Th2) с патогенезом УЗ. Считается, что Th1 вызывают зуд, вследствие повышения уровня противовоспалительных цитокинов путем активации тучных клеток и В-лимфоцитов. Уменьшение числа Th2 сопровождается снижением уровня противовоспалительных цитокинов и приводит к появлению КЗ [39,24]. Так, в нескольких экспериментальных работах чрезмерная экспрессия Th2-индуцированного интерлейкина-31 у мышей приводила к развитию КЗ и воспаления при атопическом дерматите и псориазе [13,14].

G-белок-связанные рецепторы включают в себя мускариновые холинорецепторы, адренорецепторы норадреналина и адреналина, рецепторы дофамина, гистамина, серотонина, глутамата,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, простагландинов, лейкотриенов и многих других медиаторов и гормонов. Одним из свойств G-белков является активация калий-зависимых каналов в клетке, что приводит к ускорению передачи нервного импульса в опиоид-зависимых рецепторах на уровне спинного и головного мозга. Данный механизм вносит значительный вклад в формирование хронического КЗ, в том числе уремического генеза [4]. Избыточная стимуляция опиоидных рецепторов приводит к активации внеклеточных сигнально-регулируемых киназ, которые играют активную роль в повышении возбудимости спинномозговых нейронов в ответ на такие пруритогены, как динитрофторбензол [7]. Восприятие и распространение зуда в ЦНС зависит также от активности гастрин-высвобождающих пептидов (ГВП), опиоидных рецепторов, нейропептидов и нейротрансмиттеров. Сообщается, что ГВП и его рецепторы участвуют в центральном восприятии зуда [34]. Изоформа MOR1D  $\mu$ -опиоидного рецептора гетеродимеризуется с ГВП-рецептором в спинном мозге и передает сигналы зуда в ЦНС [27]. Недавнее исследование показало, что мыши с центральным дефицитом натрийуретического полипептида демонстрируют нарушенный ответ на пруритогены, сопровождающийся возникновением и усилением КЗ на уровне заднего спинного ганглия [43]. Тем не менее, роль ГВП-рецепторов, натрийуретического пептида и их взаимодействия с ЦНС до конца не выяснены и представляют научный интерес [17]. У мышей, при отсутствии вставочных нейронов Bhlhb5+ в дорсальном роге спинного мозга, наблюдалась повышенная встречаемость КЗ и поражений кожи по сравнению с группой контроля [20]. Mettang T. и соавт. выявили группу пруритивных нейронов, характеризующихся связанными с G-белковыми рецепторами A3 (MrgprA3), которые активируются не гистамином, а хлорохином [31]. Идентификация пруритивной популяции соматосенсорных нейронов, экспрессирующих MrgprA3 в ганглиях дорсального корня, позволила обнаружить множественные синапсы между ними и нейронами, экспрессирующими ГВП-рецепторы. Радиочастотная абляция этих нейронов уменьшала вызванные пруритогенами проявления КЗ. Активация транзитного рецепторного потенциала в этих нейронах приводила к высвобождению лиганда к-опиоидного рецептора динорфина и облегчала проявления КЗ [25].

Вопросу изучения УЗ в литературе уделяется меньше внимания, чем проблеме КЗ при патологиях, не связанных со снижением фильтрационной способности почек. Очевидно,

что КЗ при ТПН отличается уникальной этиологией и патогенезом. Патологические изменения гомеостаза, замедление элиминации уремических токсинов, а также различные виды ЗПТ у пациентов с ТПН потенцируют развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреоза и нарушений метаболизма витамина D3, системного воспаления, активации В-клеточного звена иммунной системы и изменений баланса Th1/Th2, гиперпродукции цитокинов и медиаторов воспаления, специфических изменений кожи, нарушений работы опиатных рецепторов, накопления металлов, в частности свинца, алюминия, меди и др. [6,12,40,2]. В связи с чем расширение знаний в этой области и уточнение особенностей этиологии и патогенеза КЗ позволит персонифицировать тактику фармакологической коррекции этого клинического состояния в обсуждаемой группе больных, улучшить качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

## Зуд и методы заместительной почечной терапии

Распространенность УЗ – переменный показатель и его уровень варьирует в том числе, в зависимости от вида ЗПТ. Так, распространенность УЗ у пациентов, получающих перитонеальный диализ (ПД) достигает 10-70%, а у пациентов на ГД 20-90% [2]. Сравнительные исследования, оценивающие распространенность, интенсивность и осложнения УЗ у пациентов, получающих ПД- или ГД-терапию немногочисленны и данные, представленные в них, носят противоречивый характер [29]. В частности, этот показатель был выше у пациентов с УЗ, получающих ПД, чем при ГД-терапии (62,6% против 48,3%) [58]. Однако в работе Tessari G. и соавт., в которой выборка пациентов, получающих ГД, составила 139 больных, а получающих ПД – 30, не было обнаружено достоверных различий в распространенности КЖ (среднее значение 52,1%) вне зависимости от метода ЗПТ [59].

У пациентов, получающих ПД, выраженность системного воспаления, опосредованного повышенной продукцией интерлейкина-6 и С-реактивного белка (СРБ), оказалась ниже, чем у пациентов, получающих ГД-терапию [42]. У пациентов, получающих ГД-терапию, сообщалось о более высокой частоте выявления КЗ, и преобладании ночного зуда [41]. Особенности КЖ и частота его появления у пациентов, получающих разные виды ЗПТ, отражена в таблице 3.

Таблица 3. Кожный зуд у пациентов, получающих разные виды ЗПТ

Параметр	ПД	ГД
Интенсивность зуда, балл		
	4,29±2,16	4,9±2,47
Частота возникновения, %		
Никогда	58,85	58,62
Иногда	36,54	32,76

Каждый день	9,62	8,62
Время зуда, %		
День	59,09	25
Ночь	40,91	41,67
Перед сеансом ГД	0	2,08
После сеанса ГД	0	31,25
Проблемы с кожей, %		
	46,15	33,91
Проблемы со сном, %		
	28,3	44,3

Тем не менее, многие исследователи сходятся во мнении, что остаточная функция почек у пациентов с ТПН ассоциируется с менее выраженной интенсивностью КЗ и более низкой частотой его выявления при любом виде ЗПТ. Это может быть связано с лучшим контролем фосфорно-кальциевого обмена, в том числе обмена витамина D3 и уровня паратиреоидного гормона, более высокой продукцией эритропоэтина, лучшей элиминацией уремических токсинов, в том числе  $\beta$ 2-микроглобулина, миоглобина и др. [8].

Вместе с тем, отсутствие единых критериев оценки тяжести проявлений УЗ, разнообразие этиологических факторов и сложность патогенеза, наряду с отсутствием специфических диагностических маркеров представляют трудности для дифференциальной диагностики УЗ и КЗ. Кроме того, КЗ нередко является проявлением полинейропатии и/или энцефалопатии, в том числе и у пациентов с ХБП и ТПН. Возникающие противоречия, отраженные в исследовательских работах, значительно усложняют диагностический поиск и негативно влияют на результаты лечения. Так, например, имеются данные о том, что длительность ЗПТ и интенсивность зуда положительно коррелируют между собой [11], отрицательно коррелируют [3] или вообще не коррелируют [9]. Вместе с тем, есть работы, посвященные поиску перспективных биомаркеров ассоциированных с вероятностью развития УЗ [41] (табл. 4).

**Таблица 4. Биомаркеры, потенциально ассоциированные с развитием уремического зуда**

№ п/п	Аддукт	Метаболит	Формула
1	M+NH <sub>4</sub>	3-оксохолевая кислота	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>
2	M+H	Фенилуксусная кислота	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
3	M+NH <sub>4</sub>	Холевая кислота	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub>
4	M+Na	L-Агаритин	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
5	M+Na	Лизофосфолипид (20:3(8Z,11Z,14Z))	C <sub>28</sub> H <sub>52</sub> NO <sub>7</sub> P
6	M+H	L-гомоцистеин	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6	M-H	L-гомоцистеин	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
7	M+NH <sub>4</sub>	N1-ацетилспермидин	C <sub>9</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O

8	M+N	Гипотаурин	$C_2H_7NO_2S$
9	M+N	Пироглутаминовая кислота	$C_5H_7NO_3$
10	M+Na	Лизофосфатидилэтаноламин (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0)	$C_{25}H_{46}NO_7P$
11	M+Na	Стеароилкарнитин	$C_{25}H_{49}NO_4$
12	M+N	Лизофосфолипид (15:0)	$C_{23}H_{48}NO_7P$
13	M+Na	3-гидроксимаянная кислота	$C_4H_8O_3$
14	M+Na	4-аминогиппуровая кислота	$C_9H_{10}N_2O_3$
15	M+Na	Лизофосфолипид (20:2(11Z,14Z))	$C_{28}H_{54}NO_7P$
16	M+N	Кинуреновая кислота	$C_{10}H_7NO_3$
17	M+Fa-H	Лизофосфолипид (16:0)	$C_{24}H_{50}NO_7P$
18	M+Fa-H	Андростендион	$C_{19}H_{26}O_2$
19	M+Fa-H	Глюкуронид 6-дигидротестостерона	$C_{25}H_{34}O_8$
20	M-H	Глюкуронид p-крезол	$C_{13}H_{16}O_7$
21	M+Fa-H	Лизофосфатидилэтаноламин (18:1(9Z)/0:0)	$C_{23}H_{46}NO_7P$
22	M+Fa-H	Лизофосфолипид (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z))	$C_{28}H_{48}NO_7P$

Необходимо подчеркнуть, что 9 из 22 метаболитов: лизофосфатидилэтаноламин (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0), лизофосфолипид (20:2(11Z,14Z)), лизофосфолипид (16:0), глюкуронид p-крезола, фенилуксусная кислота, гипотаурин, 4-аминогиппуровая кислота, кинуреновая кислота и андростендион обладают чувствительностью 85,1% и специфичностью 83,0% в отношении подтверждения УЗ у ГД-пациентов. В ряде исследований продемонстрировано, что лизофосфолипиды участвуют в развитии окислительного стресса и опосредованно вызывают нефротоксичность. Также лизофосфолипиды индуцируют провоспалительную активность моноцитов/макрофагов, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-1 $\beta$ , появлению активных форм кислорода и стимулированию миграции клеток. В некоторых работах подчеркивается, что лизофосфолипиды могут выступать в роли хемоаттрактантов для Т-лимфоцитов и моноцитов, которые участвуют в воспалительных процессах в коже. Кроме того, концентрация вещества P в сыворотке крови связана с увеличением концентрации лизофосфолипидов. Нарушенный метаболизм лизофосфолипидов является важным звеном патогенеза УЗ посредством индукции воспаления и увеличения концентрации вещества P [16,44,45].

## Заключение

Изучение этиологии и патогенеза КЗ, в частности у пациентов с ТПН, представляет собой сложную актуальную проблему клинической медицины и является перспективным научным направлением. Ассоциация УЗ с выживаемостью больных и летальностью связана с глубокими нарушениями метаболизма, индукцией воспалительного ответа, развитием и прогрессированием уремической полинейропатии, нарушениями гормонального фона и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ТПН. Вместе с

тем, увеличение продолжительности жизни пациентов с ТПН, приводит к росту встречаемости КЗ.

Оценка биосовместимости аппаратных методов лечения ТПН, расширение знаний о роли системного воспаления и специфических метаболических нарушениях у пациентов с уреимией позволили выяснить многие ранее неизвестные аспекты развития КЗ. Вместе с тем, существующие методы лечения ТПН до конца не решают проблему проявления КЗ. Системный воспалительный ответ, продукция цитокинов и нейротрансмиттеров, нарушения анатомо-функционального строения кожи, самостоятельное и опосредованное влияние ЗПТ, использование гепарина и гормональных препаратов, нарушение обмена лизофосфолипидов, а также вклад нейрофизиологических механизмов в развитие и прогрессирование зуда предполагают участие команды специалистов различного профиля в диагностике и лечении этого клинического состояния.

В настоящее время продолжают исследования по поиску эффективного и безопасного лекарственного средства для фармакологической коррекции КЗ, в частности у пациентов, получающих лечение ГД. Перспективными мишенями для новых препаратов считаются эозинофилы (контроль дегрануляции и высвобождения нейротрофинов и нейропептидов), Мас-связанный рецептор, спаренный с G белком (Mrgpr-рецепторы), которые экспрессируются на поверхности чувствительных нейронов и в тучных клетках кожи и ответственны за развитие зуда, рецепторы, активируемые протеазами (PAR2 и PAR4), гистаминовые рецепторы 4 типа (H4),  $\mu$ -опиоидные рецепторы и многие другие.

Внедрение новых технологий ЗПТ, применение препаратов эритропоэтина и препаратов, оказывающих влияние на костный метаболизм и проявления гиперпаратиреоза, раннее начало ЗПТ и сохранение остаточной функции почек позволяют снизить распространенность и интенсивность КЗ. Однако, интенсивная ГД-терапия и ее модификации, повышение скорости элиминации токсинов, увеличение времени процедур и повышение кратности их проведения приводят к неоднозначным результатам и не всегда являются спасительными для пациента в отношении обсуждаемой проблемы.

## Литература

1. Akhyani M., Ganji M.R., Samadi N., Khamesan B., Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005; 5(1): 1. doi: 10.1186/1471-5945-5-7.
2. Aramwit P., Supasyndh O. Uremic pruritus; its prevalence, pathophysiology and management. In: Suzuki H, editor. *Updates in hemodialysis.* 2015; London: InTechOpen.
3. Aucella F., Gesuete A., Vigilante M., Prencipe M. Adsorption dialysis: From physical principles to clinical applications. *Blood Purification* 2013; 35(2): 42-47.
4. Bautista D.M., Wilson S.R., Hoon M.A. Why we scratch an itch: The molecules, cells and circuits of itch. *Nat. Neurosci.* 2014; (17): 175-182. doi: 10.1038/nn.3619.

5. Berger T.G., Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; (30): 99-100. doi:10.1016/j.sder.2011.04.005
6. Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; (103): 837-846.
7. Chen Y., Jiang S., Liu Y., Xiong J., Liang J., Ji W. Role of ERK1/2 activation on itch sensation induced by bradykinin B1 activation in inflamed skin. *Exp. Med.* 2016; (12): 627-632. doi:10.3892/etm.2016.3426
8. Chiu Y.L., Chen H.Y., Chuang Y.F. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 3685-3689.
9. Combs S.A., Teixeira J.P., Germain M.J. Pruritus in Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2015; (35): 383-391.
10. De Welter E.Q., Frainer R.H., Maldotti A., Losekann A., Weber M.B. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An. Bras. Dermatol.* 2011; (86): 31-66.
11. Dyachenko P., Shustak A., Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(6): 664-667.
12. Fallahzadeh M.K., Roozbeh J., Geramizadeh B., Namazi M.R. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(10): 3338-3344.
13. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; (73): 29-36. doi:10.1111/all.13239
14. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2019; (10): doi: 10.3389/fimmu.2019.01383
15. Göksütün D. The relationship between uremic pruritus and 25-hydroxy vitamin D in hemodialysis patients. 2014; Department of Internal Medicine. Başkent University: Ankara: Master Thesis.
16. Gonçalves I., Edsfieldt A., Ko N.Y. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32(6): 1505-1512.
17. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu. Rev. Biophys.* 2014; (43): 331-355
18. Hon K.L., Lam M.C., Wong K.Y. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br. J. Dermatol.* 2007; (157): 922-925.
19. Ibrahim M.K., Elshahid A.R., El B.T. Impact of uraemic pruritus on quality of life among end stage renal disease patients on dialysis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; (10): 1-5.
20. Kardon A.P., Polgar E., Hachisuka J., Snyder L.M., Cameron D., Savage S., Cai X., Karnup S., Fan C.R., Hemenway G.M. Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuron.* 2014; (82): 573-586.
21. Keith-Reddy S.R., Patel T.V., Armstrong A.W., Singh A.K. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2007; (72): 373-377.
22. Kılıç Akça N., Taşçı S. Using nonpharmacological methods for controlled itch. *TAF. Prev. Med. Bull.* 2013; 12 (3): (article in Turkish with an abstract in English). doi: 10.5455/pmb.1-1338788781
23. Kimata N., Fuller D.S., Saito A., Akizawa T., Fukuhara S., Pisoni R.L., Robinson B.M., Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014; 18(3): 657-667

24. Kimmel M., Alschér D.M., Dunst R. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 749-755. doi:10.1093/ndt/gfi204
25. Ko M.J., Wu H.Y., Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P., Pai M.F., Ju Y., Lai C.F., Lu H.M., Huang S.C. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PLoS ONE* 2013. 8:e71404 doi: 10.1371/annotation/43d10c8d-5a10-41c4-ad44-605dfef7f630
26. Lai J.W., Chen H.C., Chou C.Y., Yen H.R., Li T.C., Sun M.F., Chang H.H., Huang C.C., Tsai F.J., Tschen J., & Chang C.T. Transformation of 5-D itch scale and numerical rating scale in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 2017; 18(1): 56. doi: 10.1186/s12882-017-0475-z
27. Liu X.Y., Wan L., Huo F.Q., Barry D.M., Li H., Zhao Z.Q., Chen Z.F. B-type natriuretic peptide is neither itch-specific nor functions upstream of the GRP-GRPR signaling pathway. *Mol. Pain.* 2014; (10): 4.
28. Manns B., Hemmelgarn B., Lillie E. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; (9): 1813-1821.
29. Mathur V.S., Lindberg J., Germain M. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 (5): 1410-1419.
30. Mehrpooya M., Gholyaf M., Yasrebifar F., Mohammadi Y., Sheikh V. Evaluation of Efficacy of Mirtazapine on Pruritus and Serum Histamine and Serotonin Levels in Patients Undergoing Hemodialysis: A Before-After Pilot Clinical Trial. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; (13): 129-138. doi:10.2147/IJNRD.S246393
31. Mettang T. Chronic kidney disease-associated pruritus. In: Misery L, Ständer S, editors. *Hypertension 2010*; London: Springer-Verlag. 166-175.
32. Mettang T., Kremer A.E. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015; 87(4): 685-691.
33. Minato S., Hirai K., Morino J. Factors Associated with Uremic Pruritus in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; (13): 1-9. doi: 10.2147/IJNRD.S224871
34. Mishra S.K., Hoon M.A. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013; (340): 968-971.
35. Mistik S., Utaş S., Ferahbaş A., Tokgöz B., Ünsal G., Sahan H., Öztürk A., Utaş C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; (20): 672-678. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x.
36. Moon S.J., Kim H.J., Cho S.B. Epidermal proteinase-activated receptor-2 expression is increased in end-stage renal disease patients with pruritus: a pilot study. *Electrolyte & Blood Pressure* 2014; (12): 74-79.
37. Morton C.A., Lafferty M., Hau C. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; (11): 2031-2036.
38. Narita I., Iguchi S., Omori K., Geivo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2008; (21): 161-165.
39. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 3495-3505. doi: 10.1093/ndt/gfl461
40. Prasad P.V.S., Kaviarasan P.K., Nethra T., Kannambal Uremic pruritus – a review. *Glob. Dermatol.* 2015; (2): 218-224.
41. Wu Q., Zhang H., Ding J.-R., Hong Z.-Y., Wu H., Zhu Z.-Y., Guo Z.-Y., Chai Y.-F. UPLC-QTOF MS-Based Serum Metabolomic Profiling Analysis Reveals the Molecular Perturbations Underlying Uremic Pruritus. *BioMed Research International* 2018; 4351674. doi: 10.1155/2018/4351674

42. Razeghi E., Tavakolizadeh S., Ahmadi F. Inflammation and pruritus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008; (19): 62-66.
43. Ross S.E., Mardinly A.R., McCord A.E., Zurawski J., Cohen S., Jung C., Hu L., Mok S.I., Shah A., Savner E.M. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron.* 2010; (65): 886-898.
44. Ryborg A.K., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K., Kragballe K. Lysophosphatidylcholine: a chemoattractant to human T lymphocytes. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286(8): 462-465.
45. Sasagawa T., Suzuki K., Shiota T., Kondo T., Okita M. The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998; 44(6): 809-818.
46. Senturk N., Ozkaya O., Aytekin S. Characteristics of pruritus in children on peritoneal dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; (109): 168-172.
47. Shakiba M., Sanadgol H., Azmoude H. R., Mashhadi M. A., Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *International Journal of Nephrology* 2012; (5): 5.
48. Shavit L. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2013; 45(4): 776-781.
49. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; (448): 700-703.
50. Tajbakhsh R., Joshaghani H., Bayzayi F., Haddad M., Qorbani M. Association between pruritus and serum concentrations of parathormone, calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; (24): 702-706. doi: 10.4103/1319-2442.113858
51. Takahashi T., Kubota M., Nakamura T. Interleukin-6 gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2000; (22): 345-354.
52. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., Gillespie B.W., Kerr P.G., Bommer J., Young E.W., Akizawa T., Akiba T., Pisoni R.L. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008; (52): 519-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
53. Weiss M., Mettang T., Tschulena U. Health-related quality of life in haemodialysis patients suffering from chronic itch: results from GEHS (German Epidemiology Haemodialysis Itch Study). *Qual. Life. Res.* 2016; (25): 3097-3106.
54. Wikstrom B., Gellert R., Ladefoged S.D., et al. Kappa-opioid System in Uremic Pruritus: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; (16): 3742-3747.
55. Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A. Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta. Derm. Venereol.* 2016; (96): 938-942.
56. Wu H.Y., Hung K.Y., Huang T.M. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis – a 7-year cohort study. *PLoS One* 2012; (7): e30337.
57. Fishbane S., Jamal A., Munera C. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16; 382 (3): 222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1912770
58. Min J.W., Kim S.H., Kim Y.O., et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016; 35(2):107-113. doi:10.1016/j.krcp.2016.02.002

59. Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., et al. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol.* 2009; 22(2): 241-8.

## Features of Etiology and Pathogenesis of Skin Itching in Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Hemodialysis. Literature Review

Litvinov A. S.<sup>1,2</sup>

Gasanov M. Z.<sup>3</sup>

Kukhtina A. A.<sup>4</sup>

1 – Limited liability Company "Baltic Medical Company", Russia, Vladikavkaz

2 – Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom

3 – Federal state budgetary educational institution of higher education "Rostov state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Internal Medicine Department № 1, Rostov-on-Don, Russia

4 – Federal state budgetary educational institution of higher education "Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of polyclinic therapy, Moscow, Russia

**Corresponding Author:** Alexander S. Litvinov; e-mail: dirge@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

Pruritus associated with chronic kidney disease, also known as uremic pruritus, is a common and underestimated clinical condition that occurs in over 60% of patients treated with programmed hemodialysis. Moderate to severe itching develops in 20-40% of patients. It often leads to a decrease in the quality of life, sleep disturbances, depression, and an increased risk of infection and death. The pathogenesis of pruritus remains unclear. It is believed to be a multifactorial process in which metabolic disturbances, immune dysregulations, hormonal imbalances, systemic inflammation, and increased levels of parathyroid hormone, histamine, calcium and magnesium salts play an important role. However, there are currently no unified approaches to the treatment of uremic pruritus, and off-label treatment is not effective enough and is associated with side effects, which requires further search for new pharmaceutical possibilities.

**Keywords:** pruritus, uremia, hemodialysis, etiology and pathogenesis of pruritus, T-helpers,  $\mu$ -receptor agonists, substance P, neurotransmitters, cytokines, neurotransmitters, chronic kidney disease, capsaicin, histamine, bradykinin, pruriceptors, pruritogens

### References

1. Akhyani M., Ganji M.R., Samadi N., Khamesan B., Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005; 5(1): 1. doi: 10.1186/1471-5945-5-7.
2. Aramwit P., Supasynndh O. Uremic pruritus; its prevalence, pathophysiology and management. In: Suzuki H, editor. *Updates in hemodialysis.* 2015; London: InTechOpen.
3. Aucella F., Gesuete A., Vigilante M., Prencipe M. Adsorption dialysis: From physical principles to clinical applications. *Blood Purification* 2013; 35(2): 42-47.

4. Bautista D.M., Wilson S.R., Hoon M.A. Why we scratch an itch: The molecules, cells and circuits of itch. *Nat. Neurosci.* 2014; (17): 175-182. doi: 10.1038/nn.3619.
5. Berger T.G., Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; (30): 99-100. doi:10.1016/j.sder.2011.04.005
6. Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; (103): 837-846.
7. Chen Y., Jiang S., Liu Y., Xiong J., Liang J., Ji W. Role of ERK1/2 activation on itch sensation induced by bradykinin B1 activation in inflamed skin. *Exp. Med.* 2016; (12): 627-632. doi:10.3892/etm.2016.3426
8. Chiu Y.L., Chen H.Y., Chuang Y.F. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 3685-3689.
9. Combs S.A., Teixeira J.P., Germain M.J. Pruritus in Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2015; (35): 383-391.
10. De Welter E.Q., Frainer R.H., Maldotti A., Losekann A., Weber M.B. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An. Bras. Dermatol.* 2011; (86): 31-66.
11. Dyachenko P., Shustak A., Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(6): 664-667.
12. Fallahzadeh M.K., Roozbeh J., Geramizadeh B., Namazi M.R. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(10): 3338-3344.
13. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; (73): 29-36. doi:10.1111/all.13239
14. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2019; (10): doi: 10.3389/fimmu.2019.01383
15. Göksütün D. The relationship between uremic pruritus and 25-hydroxy vitamin D in hemodialysis patients. 2014; Department of Internal Medicine. Başkent University: Ankara: Master Thesis.
16. Gonçalves I., Edsfieldt A., Ko N.Y. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32(6): 1505-1512.
17. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu. Rev. Biophys.* 2014; (43): 331-355
18. Hon K.L., Lam M.C., Wong K.Y. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br. J. Dermatol.* 2007; (157): 922-925.
19. Ibrahim M.K., Elshahid A.R., El B.T. Impact of uraemic pruritus on quality of life among end stage renal disease patients on dialysis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; (10): 1-5.
20. Kardon A.P., Polgar E., Hachisuka J., Snyder L.M., Cameron D., Savage S., Cai X., Karnup S., Fan C.R., Hemenway G.M. Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuron.* 2014; (82): 573-586.
21. Keith-Reddy S.R., Patel T.V., Armstrong A.W., Singh A.K. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2007; (72): 373-377.
22. Kılıç Akça N., Taşçı S. Using nonpharmacological methods for controlled itch. *TAF. Prev. Med. Bull.* 2013; 12 (3): (article in Turkish with an abstract in English). doi: 10.5455/pmb.1-1338788781
23. Kimata N., Fuller D.S., Saito A., Akizawa T., Fukuhara S., Pisoni R.L., Robinson B.M., Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014; 18(3): 657-667

24. Kimmel M., Alscher D.M., Dunst R. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 749-755. doi:10.1093/ndt/gfi204
25. Ko M.J., Wu H.Y., Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P., Pai M.F., Ju Y., Lai C.F., Lu H.M., Huang S.C. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PLoS ONE* 2013. 8:e71404 doi: 10.1371/annotation/43d10c8d-5a10-41c4-ad44-605dfee7f630
26. Lai J.W., Chen H.C., Chou C.Y., Yen H.R., Li T.C., Sun M.F., Chang H.H., Huang C.C., Tsai F.J., Tschen J., & Chang C.T. Transformation of 5-D itch scale and numerical rating scale in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 2017; 18(1): 56. doi: 10.1186/s12882-017-0475-z
27. Liu X.Y., Wan L., Huo F.Q., Barry D.M., Li H., Zhao Z.Q., Chen Z.F. B-type natriuretic peptide is neither itch-specific nor functions upstream of the GRP-GRPR signaling pathway. *Mol. Pain.* 2014; (10): 4.
28. Manns B., Hemmelgarn B., Lillie E. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; (9): 1813-1821.
29. Mathur V.S., Lindberg J., Germain M. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 (5): 1410-1419.
30. Mehrpooya M., Gholyaf M., Yasrebifar F., Mohammadi Y., Sheikh V. Evaluation of Efficacy of Mirtazapine on Pruritus and Serum Histamine and Serotonin Levels in Patients Undergoing Hemodialysis: A Before-After Pilot Clinical Trial. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; (13): 129-138. doi:10.2147/IJNRD.S246393
31. Mettang T. Chronic kidney disease-associated pruritus. In: Misery L, Ständer S, editors. *Hypertension 2010*; London: Springer-Verlag. 166-175.
32. Mettang T., Kremer A.E. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015; 87(4): 685-691.
33. Minato S., Hirai K., Morino J. Factors Associated with Uremic Pruritus in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; (13): 1-9. doi: 10.2147/IJNRD.S224871
34. Mishra S.K., Hoon M.A. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013; (340): 968-971.
35. Mistik S., Utas S., Ferahbaş A., Tokgöz B., Ünsal G., Sahan H., Özturk A., Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; (20): 672-678. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x.
36. Moon S.J., Kim H.J., Cho S.B. Epidermal proteinase-activated receptor-2 expression is increased in end-stage renal disease patients with pruritus: a pilot study. *Electrolyte & Blood Pressure* 2014; (12): 74-79.
37. Morton C.A., Lafferty M., Hau C. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; (11): 2031-2036.
38. Narita I., Iguchi S., Omori K., Geivo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2008; (21): 161-165.
39. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 3495-3505. doi: 10.1093/ndt/gfl461
40. Prasad P.V.S., Kaviarasan P.K., Nethra T., Kannambal Uremic pruritus – a review. *Glob. Dermatol.* 2015; (2): 218-224.
41. Wu Q., Zhang H., Ding J.-R., Hong Z.-Y., Wu H., Zhu Z.-Y., Guo Z.-Y., Chai Y.-F. UPLC-QTOF MS-Based Serum Metabolomic Profiling Analysis Reveals the Molecular Perturbations Underlying Uremic Pruritus. *BioMed Research International* 2018; 4351674. doi: 10.1155/2018/4351674
42. Razeghi E., Tavakolizadeh S., Ahmadi F. Inflammation and pruritus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008; (19): 62-66.

43. Ross S.E., Mardinly A.R., McCord A.E., Zurawski J., Cohen S., Jung C., Hu L., Mok S.I., Shah A., Savner E.M. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron*. 2010; (65): 886-898.
44. Ryborg A.K., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K., Kragballe K. Lysophosphatidylcholine: a chemoattractant to human T lymphocytes. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286(8): 462-465.
45. Sasagawa T., Suzuki K., Shiota T., Kondo T., Okita M. The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998; 44(6): 809-818.
46. Senturk N., Ozkaya O., Aytakin S. Characteristics of pruritus in children on peritoneal dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; (109): 168-172.
47. Shakiba M., Sanadgol H., Azmoude H. R., Mashhadi M. A., Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *International Journal of Nephrology* 2012; (5): 5.
48. Shavit L. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2013; 45(4): 776-781.
49. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; (448): 700-703.
50. Tajbakhsh R., Joshaghani H., Bayzayi F., Haddad M., Qorbani M. Association between pruritus and serum concentrations of parathormone, calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; (24): 702-706. doi: 10.4103/1319-2442.113858
51. Takahashi T., Kubota M., Nakamura T. Interleukin-6 gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2000; (22): 345-354.
52. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., Gillespie B.W., Kerr P.G., Bommer J., Young E.W., Akizawa T., Akiba T., Pisoni R.L. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008; (52): 519-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
53. Weiss M., Mettang T., Tschulena U. Health-related quality of life in haemodialysis patients suffering from chronic itch: results from GEHIS (German Epidemiology Haemodialysis Itch Study). *Qual. Life. Res.* 2016; (25): 3097-3106.
54. Wikstrom B., Gellert R., Ladefoged S.D., et al. Kappa-opioid System in Uremic Pruritus: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; (16): 3742-3747.
55. Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A. Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta. Derm. Venereol.* 2016; (96): 938-942.
56. Wu H.Y., Hung K.Y., Huang T.M. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis – a 7-year cohort study. *PLoS One* 2012; (7): e30337.
57. Fishbane S., Jamal A., Munera C. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16; 382 (3): 222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1912770
58. Min J.W., Kim S.H., Kim Y.O., et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016; 35(2):107-113. doi:10.1016/j.krcp.2016.02.002
59. Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., et al. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol.* 2009; 22(2): 241-8.

# Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей, больных сахарным диабетом I типа, в зависимости от тяжести течения заболевания

**Быков Ю. В.**<sup>1,2</sup>

*к.м.н., ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач анестезиолог-реаниматолог*

**Батурин В. А.**<sup>1,3</sup>

*д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии*

**Углова Т. А.**<sup>2</sup>

*врач детский эндокринолог*

*1 – Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Российская Федерация*

*2 – Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, г. Ставрополь, Российская Федерация*

*3 – ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», г. Ставрополь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Быков Юрий Витальевич; **e-mail:** yubykov@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) 1 типа, является одним из распространенных эндокринологических заболеваний в детском возрасте. Целью данного исследования было изучение содержания уровня аутоантител (ААТ) к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) у детей с различной степенью тяжести на фоне СД 1 типа. Обследовано 38 детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. Определение в сыворотке крови уровней ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DR2) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружено увеличение ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с хроническим течением СД 1 типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА), по сравнению с детьми на фоне дебюта СД или компенсации заболевания. Увеличенное содержание ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам (DAR2) определялось у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций в реанимационное отделение.

**Ключевые слова:** сахарный диабет I типа, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, аутоантитела

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-41-48

**Для цитирования:** Быков Ю. В., Батурин В. А., Углова Т. А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей, больных сахарным диабетом I типа, в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина* 2020; 8(4): 41-48.

## Введение

Сахарный диабет (СД) – это эндокринная патология, которая проявляется резистентностью к инсулину, резким снижением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, аномально высокими уровнями глюкагона и гипергликемией [7]. СД I типа – это аутоиммунное заболевание, является наиболее распространенным именно среди детей и подростков, которое часто сопровождается серьезными острыми и хроническими осложнениями [6]. Одним из потенциально тяжелых и опасных для жизни осложнений СД 1 типа у детей является диабетический кетоацидоз (ДКА) [4]. Частота возникновения ДКА во время диагностики СД I типа колеблется от 15% до 67% [10]. Отек головного мозга, на фоне нарушения сознания, является причиной 0,46% – 4,60% смертей и основной причиной летальности, связанной с ДКА [2].

С другой стороны известно, что дисбаланс метаболических (нейротрансмиттерных) регуляторных систем является основой многих метаболических нарушений, в том числе и при СД [1]. Например, известно, что длительная активация NMDA-рецепторов на фоне СД может вызывать нейродегенерацию нейронов головного мозга [3]. Кроме этого, хорошо известна важность дофаминовых рецепторов в функции ЦНС, в том числе их влияние на гомеостаз глюкозы и функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [5]. Приводятся данные, что дофамин ингибирует высвобождение инсулина, приводя к инсулинорезистентности [8].

В последние годы аутоантитела (ААТ) все чаще используются в качестве возможных биомаркеров СД I типа для углубленного понимания патофизиологии, выявления риска и разработки потенциальных терапевтических методов при данном заболевании [9]. В связи с этим представлялось интересным изучить ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у больных с СД после перенесенного ДКА.

## Цель исследования

Цель исследования – изучить уровень ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с различной степенью тяжести состояния на фоне СД I типа.

## Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе детской городской больницы им. Г. К. Филиппского (г. Ставрополь) в дизайне открытого сравнительного исследования. Были сформированы 2 группы больных детей. В первую группу были включены 19 детей (11 мальчиков и 8 девочек), в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст  $9,07 \pm 3,6$  года), экстренно

поступивших в клинику с проявлениями выраженного ДКА на фоне хронического СД I типа в стадии декомпенсации. Все дети первой группы были госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии в связи с проявлениями ДКА, в тяжелой и средней степени тяжести состояния.

Критерии включения в первую группу:

- Подтверждение диагноза СД I типа, согласно диагностическим критериям ВОЗ, в стадии декомпенсации, с гипергликемией выше 11,1 ммоль/л;
- Возраст детей от 2-х до 17 лет;
- ДКА средней степени тяжести: оглушение-сопор, глубокое шумное дыхание, гипорефлексия и мышечная гипотония, тахикардия, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, концентрация ацетона в моче 80-160 mg/dl;
- ДКА тяжелой степени: отсутствие сознания (кома), арефлексия, резкая дегидратация, «мраморная» окраска кожи, пастозность и отеки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, шумное и глубокое дыхание (Куссмауля) или периодическое дыхание (Чейн-Стокса), артериальная гипотония и тахикардия, концентрация ацетона в моче 160 mg/dl.
- Частые поступления (от 4-х до 8 раз) в клинику на фоне субкомпенсации и декомпенсации СД I типа в течение заболевания (данные анамнеза).

Тяжесть ДКА определяли согласно международному консенсусу «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes» (2009 г.). Забор венозной крови для определения уровней ААТ к NMDA и к DAR2 рецепторам проводился однократно в круглосуточном режиме, в зависимости от времени госпитализации ребенка в реанимационное отделение.

Во вторую группу были включены дети и подростки с хроническим течением СД I типа, планоно получавшие инсулин по течению основного заболевания и госпитализированные без проявления ДКА для проведения диагностических мероприятий. В эту группу вошли 19 детей (9 мальчиков и 11 девочек), в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст  $12,07 \pm 4,2$  года, длительность заболевания  $7,6 \pm 3,4$  года).

Критерии включения в группу сравнения:

- Подтверждение диагноза СД I типа, согласно диагностическим критериям ВОЗ, в стадии компенсации, с уровнем гликемии менее 6 ммоль/л натощак;
- Возраст детей от 2-х до 17 лет;

- Отсутствие проявлений ДКА на момент поступления (как клинических, так и лабораторных).
- Редкие поступления (до 2-х раз) в клинику на фоне субкомпенсации и декомпенсации СД I типа в течение заболевания (данные анамнеза).

Забор венозной крови для обследования в этой группе проводился однократно в утренние часы (9:00), при госпитализации ребенка в клинику.

При поступлении детей обеих групп учитывался анамнез заболевания (длительность заболевания, частота поступлений детей за период заболевания, тяжесть состояния при поступлении: тяжелое, средней тяжести, удовлетворительное).

Количественное определение ААТ в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ к NMDA рецепторам (субъединица NMDAR2A) и дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) была основана на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и антигенами рецепторов NMDAR2A и рецепторов дофамина второго типа (DAR2) при использовании человеческих рекомбинантных антигенов [производитель Cloud-Clone Corp, США], с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного конъюгата моноклональных антител к иммуноглобулину IgG человека. Применялись тест-системы, разработанные в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Результаты анализов регистрировали с помощью фотометра вертикального сканирования «Лазурит» (США) при длине волны 450 нм. Нормальные показатели IgG ААТ рассматривались в пределах до 10 мкг/мл (согласно инструкции производителя).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica v. 7.0. Оценивали характер распределения показателей с применением метода Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовался для сравнения двух групп критерий Стьюдента. Результаты представляли как средние значения и стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). При ненормальном распределении сравнение результатов в двух группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля,  $LQ-UQ$ ). Для оценки встречаемости эффекта в группах использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Дети из первой группы (группа исследования) имели тяжелое состояние за счет декомпенсации СД I типа на фоне ДКА и отека головного мозга: нарушение сознания (от оглушения до комы), нестабильная гемодинамика (тахикардия и артериальная

гипотония), острая дыхательная недостаточность, тошнота, многократная рвота. В данной группе регистрировались кетоновые тела в моче (80-160 mg/dl) и среднесуточная гипергликемия ( $17,6 \pm 1,5$  ммоль/л). Дети из второй группы имели удовлетворительное состояние на фоне компенсации СД I типа, без клинических проявлений ДКА и отека головного мозга (ясное сознание, отсутствие гемодинамических и дыхательных нарушений). Уровень среднесуточной гипергликемии был  $5,08 \pm 0,6$  ммоль/л натощак, кетоновые тела в моче не определялись.

Если говорить об общей длительности заболевания СД, то она оказалась достоверно больше ( $p=0,0004$ ) в первой группе, по сравнению со второй группой (табл. 1). То есть дети, поступавшие в реанимационное отделение в тяжелом состоянии на фоне выраженных проявлений ДКА имели достоверно большую длительность заболевания, нежели дети, госпитализированные в стабильном состоянии в эндокринологическое отделение, без проявлений ДКА. Также достоверно большим ( $p=0,0002$ ) оказалось среднее количество поступлений детей и подростков в тяжелом состоянии по течению заболевания СД в реанимационное отделение с проявлениями ДКА:  $5,27 \pm 1,06$  раз в первой группе, по сравнению со второй группой –  $0,25 \pm 0,04$  раз (за всю длительность заболевания).

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных 1 и 2 групп \*

Группа	Длительность заболевания (годы)	ААТ к NMDAR (мкг/мл)	ААТ к DAR2 (мкг/мл)
1	Me=4,0 (3,0-8,0)	Me=5,48 (3,84-8,45)	Me=12,19 (7,24-15,86)
2	Me=1,0 (0,5-1,0)	Me=3,02 (2,75-3,65)	Me=3,76 (2,79-5,48)
	$p=0,0004$	$p=0,00015$	$p=0,0015$

\* - данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля, LQ-UQ).

У больных первой группы с СД I типа (декомпенсация заболевания на фоне хронического течения) уровень ААТ к NMDA рецепторам в сыворотке крови был почти в два раза выше и составил Me=5,48 мкг/мл ( $p=0,00015$ ). Содержание ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2) был также выше ( $p=0,0015$ ) в первой группе (Me=12,9 мкг/мл), по сравнению со второй группой (Me=3,76 мкг/мл). Таким образом, выявлено повышение IgG ААТ к NMDA рецепторам NMDAR1 и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей и подростков на фоне ДКА и тяжелого состояния при декомпенсации СД I типа, по сравнению со второй группой.

Таким образом, высокие показатели ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) обнаружены у детей при декомпенсации СД I типа на фоне ДКА и тяжелого состояния. Так, у детей с декомпенсацией СД средние значения ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2) оказались выше более чем в 3,5 раза по сравнению с группой без ДКА. У пациентов с СД I типа на фоне ДКА и декомпенсации уровень ААТ к NMDA рецепторам также оказался увеличенным в 2 раза. В целом полученные данные

согласуются с результатами А. Lau и М. Tymianski [3], которые показали, что длительная стимуляция NMDA-рецепторов на фоне СД возможно вызывает нейродегенерацию и эксайтотоксичность в нейронах. Это, видимо, может сопровождаться повышением уровня ААТ к этому виду рецепторов. Не исключено, что процесс минимальной мозговой дисфункции у детей и подростков с СД I типа, запускается задолго до появления классических и клинических проявлений заболевания. Возможно, что повышение дофаминергической медиации, обнаруженное при СД [5], сопровождается экспрессией дофаминовых рецепторов, что в свою очередь вызывает повышение продукции ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2). Можно сделать вывод, что повышение ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) может являться диагностическим предиктором тяжелого течения СД I типа у детей и подростков. Возможно, что определение уровней ААТ позволит выявлять дисфункцию ЦНС еще на доклиническом этапе.

## Заключение

Обнаружено увеличение IgG ААТ к NMDAR1 и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с хроническим течением СД I типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми на фоне дебюта СД или компенсации заболевания. Важно, что увеличенное содержание ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) диагностировалось у детей и подростков не только на фоне тяжелого состояния с ДКА, но и на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций в реанимационное отделение, что может служить определенным маркером повреждения головного мозга, хронификации и тяжести СД.

## Литература

1. Bao Y., Zhao T., Wang X. et al. Metabonomic variations in the drug-treated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *J Proteome Res.* 2009;8(4):1623-30. doi: 10.1021/pr800643w
2. Edge J.A., Ford-Adams M.E., Dunger D.B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999; 81:318-323.
3. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch* 2010; 460: 525-542. doi: 10.1007/s00424-010-0809-1
4. Lopes C.L., Pinheiro P.P., Barberena L.S., Eckert G.U. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(2): 179-184. doi: 10.1016/j.jpmed.2016.05.008
5. Lopez Vicchi F., Luque G.M., Brie B. et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res.* 2016;.109:.74-80. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029
6. Robert A.A., Al-Dawish A., Mujammami M., Dawish M.A.A. Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia: A Soaring Epidemic. *Int J Pediatr.* 2018; 2018:9408370. doi: 10.1155/2018/9408370

7. Sharma S, Singh H., Ahmad N., et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(5): 391-9. doi: 10.1590/2359-3997000000098
8. Underland L.J., Mark E.R., Katikaneni R., Heptulla R. The Impact of Dopamine on Insulin Secretion in Healthy Controls. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(4): 209-213. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_175\_17
9. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio L.A.. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014; 164(2): 110-21. doi:10.1016/j.trsl.2014.02.004
10. Wojcik M., Sudacka M., Wasyl B. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:1319-1324. doi: 10.1007/s00431-015-2537-1.

## Estimating the Levels of Autoantibodies to NMDA And Dopamine Receptors in Children with Diabetes Mellitus Type I, Subject to the Condition Severity

**Bykov Yu. V.**<sup>1,2</sup>

*MD, PhD, Assistant, Chair for Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine; Anesthesiologist-resuscitator*

**Baturin V. A.**<sup>1,3</sup>

*Doctor of Medicine, Head, Chair for Clinical Pharmacology*

**Uglova T. I.**<sup>2</sup>

*MD, Pediatric Endocrinologist*

1 – Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

2 – City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippov, Stavropol, Russia

3 – LLC "Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy", Stavropol, Russia

**Corresponding Author:** Bykov Yuri; **e-mail:** yubykov@gmail.com

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Type I Diabetes Mellitus (DM) is among the most common endocrinological diseases in adolescents. The purpose of this study was to research the level of autoantibodies (AAT) to NMDA receptors and Type 2 dopamine receptors (DAR2) in children with varying severity condition of Type I Diabetes. We examined 38 children and adolescents aged 2 to 17 years. In order to determine the levels of AAT to NMDA receptors and dopamine receptors (DR2) in blood serum, we applied the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We found higher levels of AAT to NMDA receptors and dopamine receptors (DAR2) in children with chronic Type I Diabetes against the background of diabetic ketoacidosis (DKA), as compared to children with the diabetes onset or compensation of the disease. The increased levels of AAT to NMDA and dopamine receptors (DAR2) were found in children and adolescents against the background of a long history of the disease and frequent hospitalization to the intensive care unit.

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type I, NMDA receptors, dopamine receptors, autoantibodies

### References

1. Bao Y., Zhao T., Wang X. et al. Metabonomic variations in the drug-treated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *J Proteome Res.* 2009;8(4):1623-30. doi: 10.1021/pr800643w
2. Edge J.A., Ford-Adams M.E., Dunger D.B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999; 81:318-323.

3. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch* 2010; 460: 525-542. doi: 10.1007/s00424-010-0809-1
4. Lopes C.L., Pinheiro P.P., Barberena L.S., Eckert G.U. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(2): 179-184. doi: 10.1016/j.jpmed.2016.05.008
5. Lopez Vicchi F., Luque G.M., Brie B. et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res.* 2016;.109:.74-80. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029
6. Robert A.A., Al-Dawish A., Mujammami M., Dawish M.A.A. Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia: A Soaring Epidemic. *Int J Pediatr.* 2018; 2018:9408370. doi: 10.1155/2018/9408370
7. Sharma S, Singh H., Ahmad N., et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(5): 391-9. doi: 10.1590/2359-3997000000098
8. Underland L.J., Mark E.R., Katikaneni R., Heptulla R. The Impact of Dopamine on Insulin Secretion in Healthy Controls. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(4): 209-213. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_175\_17
9. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio L.A.. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014; 164(2): 110-21. doi:10.1016/j.trsl.2014.02.004
10. Wojcik M., Sudacka M., Wasyl B. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr.* 2015;174: 1319-1324. doi: 10.1007/s00431-015-2537-1.

# Распространенность сахарного диабета 2-го типа на территории Архангельской области

Орлова Т. С.<sup>1</sup>

провизор

Буюклинская О. В.<sup>2</sup>

д.м.н., профессор, кафедра фармакологии и фармации

Плакуев А. Н.<sup>2</sup>

к.м.н., доцент, кафедра семейной медицины и внутренних болезней

1 – ООО «МК-Компани» г. Архангельск, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, г. Архангельск, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Орлова Татьяна Сергеевна; **e-mail:** tsorlova@icloud.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Аннотация

В Архангельской области сохраняются общемировые тенденции распространения сахарного диабета 2-го типа. На начало 2019 года в регионе зарегистрировано 47 тыс пациентов с сахарным диабетом. Ввиду этого представляет интерес оценка демографического контура указанной категории больных на территории субъекта федерации. **Цель работы:** оценить распространенность сахарного диабета 2-го типа на территории Архангельской области. **Материалы и методы:** Объект исследования – деперсонифицированная база данных Федерального регистра больных сахарным диабетом, проживающих на территории Архангельской области и имеющих установленный диагноз – сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), осложненный нефропатией, ретинопатией, имеющимися нарушениями холестерина обмена и не применяющих инсулины. **Результаты:** Согласно полученным данным, большая часть пациентов, страдающих СД 2-го типа проживает в городах (Архангельск, Северодвинск, Котлас). Наибольшая часть пациентов представлена возрастным сегментом старше 50-ти лет, при этом 68,59% случаев заболевания приходится на женщин.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, демографический контур распространенности заболевания, Федеральный регистр больных СД, гендерный состав, возрастной состав

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-49-59

**Для цитирования:** Орлова Т. С., Буюклинская О. В., Плакуев А. Н. Распространенность сахарного диабета 2-го типа на территории Архангельской области. *Медицина* 2020; 8(4): 49-59.

## Введение

При сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения численность больных с сахарным диабетом по данным IDF (International Diabetes Federation) в 2025, 2030 и 2045 годах будет составлять 438, 578 и 700 млн. соответственно [7]. При этом около 90% случаев будет приходиться на сахарный диабет 2-го типа.

По данным на 2019 г. около 4 млн. 800 тыс. россиян больны сахарным диабетом, из них 4,5 млн. страдают сахарным диабетом 2-го типа; это составляет 3,12% от всего населения Российской Федерации [4]. В Архангельской области на начало 2019 года зарегистрировано 47 тыс. пациентов с диагнозом сахарный диабет [9]. В связи с широкой распространенностью и характером заболевания представляет интерес оценка демографического контура указанной патологии на уровне субъекта федерации – Архангельской области.

## Цель работы

**Цель работы** - оценить распространенность сахарного диабета 2-го типа на территории Архангельской области.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных Федерального регистра больных сахарным диабетом, проживающих на территории Архангельской области. В ходе исследования была проанализирована принадлежность больных к 38 медицинским организациям, расположенным в различных муниципальных районах субъекта Федерации. Оценив географическое расположение и территориальную принадлежность медицинских организаций, в которых наблюдаются пациенты с СД 2-го типа, записи были распределены по 22 административно-территориальным образованиям. Не учитывались сведения по муниципальному образованию Новая Земля; г. Котлас и Котласский район были приняты за единое образование.

Исследование проводилось в соответствии с положительным этическим заключением об одобрении научного исследования №03/4-12 от 17.04.20.

Нами были оценены записи Федерального регистра больных сахарным диабетом в количестве 16218 единиц, зарегистрированных по состоянию на 2018 год. При проведении исследования не включали больных с нарушением теста толерантности к глюкозе или преддиабетом, лиц страдающих гестационным сахарным диабетом, лиц с симптоматическим сахарным диабетом при панкреатите, тиреотоксикозе, вторичном гиперкортицизме и других заболеваниях, одним из симптомов которых является нарушение углеводного обмена. Все участники исследования имели установленный диагноз «сахарный диабет 2-го типа», осложненный нефропатией, ретинопатией, имеющимися нарушениями холестерина обмена и не применяли инсулины.

Использовали выборочный метод – анализировали генеральную совокупность на основе выборочной – необходимым условием для экстраполяции результатов было проведение

оценки репрезентативности данных с использованием их статистической обработки. Под репрезентативностью понимали способность выборочной совокупности как количественно, так и качественно отражать свойства генеральной совокупности. Количественная репрезентативность достигалась достаточностью числа наблюдений, качественная репрезентативность оценивалась соответствием признаков единиц наблюдения в выборочной и генеральной совокупностях. Поскольку любое значение параметра, вычисленное на основе ограниченного числа наблюдений, содержит элемент случайности, приближенное, случайное значение считали оценкой параметра. Проводили точечную и интервальную оценку параметра. Точечная оценка параметра выражалась в ошибке репрезентативности, которая показывала отличие обобщающих коэффициентов (показатели), полученных при выборочном исследовании, от тех коэффициентов, которые могли бы быть получены при сплошном исследовании. Ошибка репрезентативности ( $m$ ) вычислялась по следующей формуле:

$$m = \sqrt{\frac{p * q}{n}}$$

$p$  – частота появления признака в совокупности;

$q$  – альтернативный показатель;

$n$  – число наблюдений в выборке.

В качестве интервальной оценки параметра определялась предельная ошибка выборки. Так как предельная ошибка может быть как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, то говорят о доверительном интервале или доверительных границах, в пределах которых будет находиться показатель генеральной совокупности на основании данных выборочного исследования. Выход результата за пределы доверительных границ вследствие случайных колебаний имеет незначительную вероятность.

Для большинства исследований  $p = 0,95$  или 95%.

Определение доверительного интервала проводилось по формуле:

$$p - t * m \leq p \leq p + t * m$$

$p$  – частота появления признака в совокупности;

$t$  – доверительный коэффициент (критерий достоверности или критерий Стьюдента), который показывает с какой вероятностью данные выборки совпадают с данными генеральной совокупности;

$m$  – ошибка репрезентативности.

## Результаты и обсуждение

Для оценки демографического контура распространенности сахарным диабетом на территории Архангельской области был проведен анализ записей Федерального регистра больных сахарным диабетом с целью определения числа пациентов, наблюдающихся в той или иной медицинской организации, расположенной в различных муниципальных районах Архангельской области. Всего в ходе исследования была проанализирована принадлежность больных к 38 медицинским организациям (табл. 1).

*Таблица 1. Распределение больных СД 2-го типа по медицинским организациям*

Медицинская организация	Таблица №1	Таблица №2	Таблица №3	Итого:
ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая больница №4»	275	237	405	917
ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая больница №6»	119	110	192	421
ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая больница №7»	110	97	184	391
ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая поликлиника №1»	494	413	739	1646
ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая поликлиника №2»	208	201	405	814
ГБУЗ Архангельской области «Вельская центральная районная больница»	14	25	65	104
ГБУЗ Архангельской области «Верхнетоемская центральная районная больница»	45	56	101	202
ГБУЗ Архангельской области «Виноградовская центральная районная больница»	55	58	95	208
ГБУЗ Архангельской области «Ильинская центральная районная больница»	37	49	81	167
ГБУЗ Архангельской области «Каргопольская центральная районная больница им. Н.Д. Кировой»	89	81	125	295
ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская центральная районная больница»	84	82	127	293
ГБУЗ Архангельской области «Коношская центральная районная больница»	110	116	158	384
ГБУЗ Архангельской области «Коряжемская городская больница»	108	97	206	411
ГБУЗ АО «Котласская центральная районная больница им. святителя Луки»	258	304	523	1085
ГБУЗ Архангельской области «Красноборская центральная районная больница»	13	12	31	56
ГБУЗ Архангельской области «Лешуконская центральная районная больница»	12	11	17	40
ГБУЗ Архангельской области «Мезенская центральная районная больница»	48	58	57	163

ГБУЗ Архангельской области «Мирнинская центральная районная больница»	118	71	117	306
ГБУЗ Архангельской области «Новодвинская центральная районная больница»	181	187	291	659
ГБУЗ Архангельской области «Няндомская центральная районная больница»	122	117	157	396
ГБУЗ АО «Онежская центральная районная больница»	102	96	160	358
ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»	18	18	46	82
ГБУЗ Архангельской области «Плесецкая центральная районная больница»	271	268	385	924
ГБУЗ Архангельской области «Приморская центральная районная больница»	74	72	108	254
ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская больница №1»	107	130	233	470
ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская больница №2 скорой медицинской помощи»	246	243	514	1003
ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская поликлиника «Ягры»	45	57	94	196
ГБУЗ Архангельской области «Соловецкая участковая больница»	1	3	1	5
ГБУЗ Архангельской области «Устьянская центральная районная больница»	135	151	201	487
ГБУЗ Архангельской области «Холмогорская центральная районная больница»	83	86	125	294
ГБУЗ Архангельской области «Шенкурская центральная районная больница им. Н.Н. Приорова»	81	73	84	238
ГБУЗ Архангельской области «Яренская центральная районная больница»	68	54	59	181
НУЗ Архангельской области «Отделенческая больница на ст. Исакогорка ОАО «РЖД»	126	68	146	340
НУЗ Архангельской области «Отделенческая поликлиника на ст. Сольвычегодск ОАО «РЖД»	107	98	129	334
НУЗ Архангельской области «Узловая больница на ст. Няндомы ОАО «РЖД»	50	32	61	143
ФГБУЗ АО «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко ФМБА России»	254	226	362	842
ФГБУЗ Архангельской области «Центральная медико-санитарная часть №58 ФМБА России»	216	253	370	839
ФКУЗ Архангельской области «Медико-санитарная часть МВД России по Архангельской области»	147	58	65	270
	4631	4368	7219	16218

Нами было выявлено, что наибольшее число пациентов наблюдается в медицинских организациях г. Архангельск (5723 человек) – 35%, г. Северодвинск – (2508 человек) – 15%, Котласский район совместно с муниципальным образованием г. Котлас – (1419 человек) 9% и Плесецкий район – (924 человек) 6%. Процент наблюдающихся в медицинских организациях прочих муниципальных образований не превышает 4% (табл. 2).

Учитывая объем выборки, принимали достоверность результатов равной  $p=0,999$  и уровень значимости, равный  $p=0,001$ , при котором  $t$ -критерий Стьюдента при заданном количестве обработанных записей (16218) составил 3,29.

**Таблица 2. Распространенность сахарного диабета 2-го типа на карте Архангельской области (районирование)**

Административно-территориальное образование	Количество, чел.	Количество (x), %	Ошибка репрезентативности (m), %	Доверительный интервал, %	
				$x - t \cdot m$	$x + t \cdot m$
г. Архангельск	5723	35,29	0,38	34,05	36,52
Вельский р-н	104	0,64	0,06	0,44	0,85
Верхнетоемский р-н	202	1,25	0,09	0,96	1,53
Виноградовский р-н	208	1,28	0,09	0,99	1,57
Вилегодский р-н	167	1,03	0,08	0,77	1,29
Каргопольский р-н	588	3,63	0,15	3,14	4,11
Коношский р-н	690	4,25	0,16	3,73	4,78
г. Коряжма	411	2,53	0,12	2,13	2,94
Котласский р-н	1419	8,75	0,22	8,02	9,48
Красноборский р-н	56	0,35	0,05	0,19	0,50
Ленский р-н	181	1,12	0,08	0,84	1,39
Лешуконский р-н	40	0,25	0,04	0,12	0,37
Мезенский р-н	163	1,01	0,08	0,75	1,26
Новодвинск	659	4,06	0,16	3,55	4,57
Няндомский р-н	539	3,32	0,14	2,86	3,79
Онежский р-н	358	2,21	0,12	1,83	2,59
Плесецкий р-н	924	5,70	0,18	5,10	6,30
Приморский р-н	259	1,60	0,10	1,27	1,92
г. Северодвинск	2508	15,46	0,28	14,53	16,40
Устьянский р-н	487	3,00	0,13	2,56	3,44
Холмогорский р-н	294	1,81	0,10	1,47	2,16
Шенкурский р-н	238	1,47	0,09	1,16	1,78
Итого:	16218				
t-критерий	3,29				

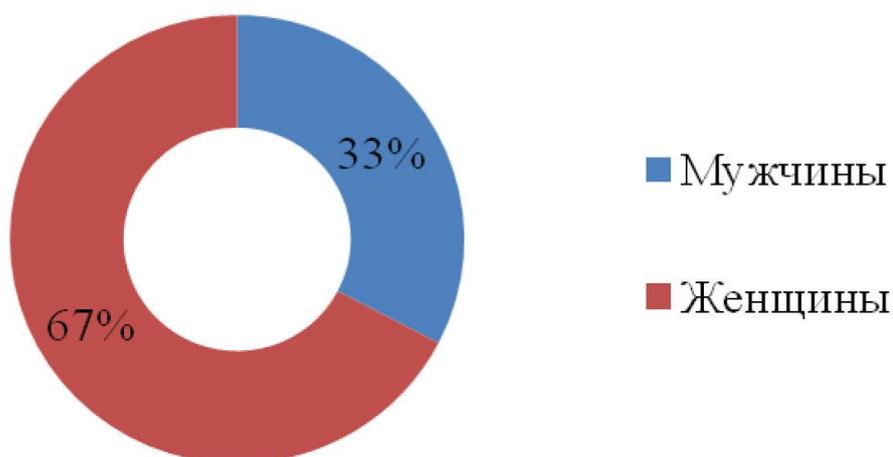
Основываясь на результатах статистической обработки данных, можно утверждать, что на территории Архангельской области из общего числа больных сахарным диабетом 2-го

типа 34,05-36,52% ( $p=0,001$ ) проживает в г. Архангельск, 14,53-16,40% ( $p=0,001$ ) – в г. Северодвинск, 8,02-9,48% ( $p=0,001$ ) – в Котласском районе, в том числе в городе областного значения Котласе, и 5,10-6,30% ( $p=0,001$ ) больных проживает в Плесецком районе.

Таким образом, большая часть больных сахарным диабетом 2-го типа наблюдается в медицинских организациях крупных городов, что связано, в том числе, с большей мобильностью населения, в то время как в местности, расположенной в отдалении от областного или районного центра диабет может не регистрироваться в связи с тем, что на данной территории отсутствует медицинская организация.

Также одним из основных эпидемиологических показателей, позволяющих оценить характер заболеваемости, является распределение больных сахарным диабетом 2-го типа по гендерному признаку. Поэтому нами была проведена оценка влияния половой принадлежности на частоту встречаемости заболевания в популяции. По данным Федеральной службы государственной статистики на конец 2019 г. на территории Архангельской области года проживало 516 тысяч лиц мужского пола и 585 тысяч – женского пола [8].

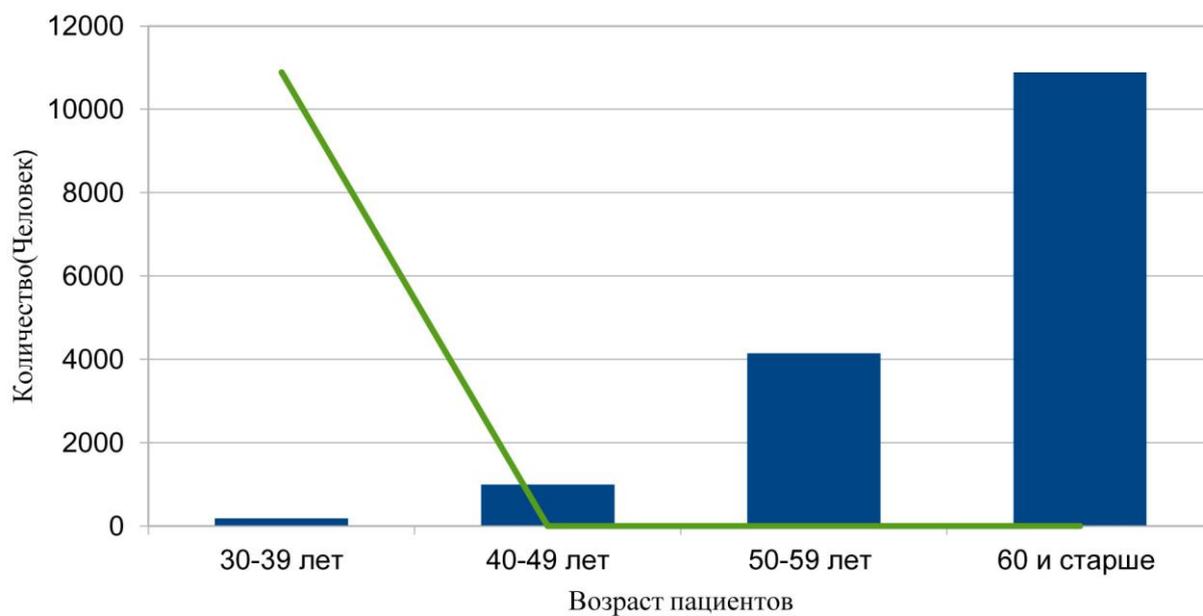
*Рис.1. Распределение больных СД 2-го типа по гендерному признаку*



По гендерному составу среди 16 218 обработанных записей было 5291 мужчин и 10 927 женщин, проживающих на территории Архангельской области, что составило 33 и 67% от общего числа обработанных записей соответственно (рис. 1). Таким образом, на территории Архангельской области среди лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа 31,41-33,84% ( $p=0,001$ ) случаев заболевания приходится на представителей мужского пола и 66,16-68,59% ( $p=0,001$ ) случаев приходится на представительниц женского пола, т.е. сахарный диабет 2-го типа в 2,1 раза чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин.

Немаловажным является оценка возрастного состава пациентов, страдающих сахарным диабетом. Определение возраста, в котором наиболее велик риск развития заболевания, позволит разработать и провести ряд профилактических мероприятий, направленных на снижение тяжести течения заболевания. В частности, скорректировать медикаментозную терапию, пищевые привычки и уровень физической активности.

Рис.2. Распределение больных СД 2-го типа по возрастному составу



Анализ записей Федерального регистра больных сахарным диабетом показал, что в возрастную группу от 30 до 39 лет были включены 185 записей, в группу от 40 до 49 лет – 997 записей, группу от 50 до 59 лет – 4150 записей и группу от 60 лет и старше – 10 886 записей. В процентном соотношении возрастной состав больных представлен следующим образом: 1% составили пациенты в возрасте 30-39 лет, 6% – в возрасте 40-49 лет, 26% – в возрасте 50-59 лет и 67% – в возрасте старше 60 лет (рис. 2).

Таким образом, количество больных сахарным диабетом 2-го типа резко возрастает после достижения возраста 50-ти и 60-ти лет. Эти сведения коррелируют с данными исследования Nation, в котором указывается, что СД 2-го типа наиболее распространен у пациентов в возрасте 65-69 лет [4]. Menke A, Casagrande S, Geiss L. и соавт. опубликованы данные о распространенности СД 2-го типа в США: данная патология среди людей 65 лет и старше составляет 24,7% [6]. Значительное преобладание больных в возрасте 60 лет и старше свидетельствует о высокой выживаемости среди пациентов, что обусловлено адекватной лекарственной терапией, соблюдением врачами стандартов и алгоритмов специализированной помощи при СД [3]. Также увеличение численности больных сахарным диабетом 2-го типа после достижения возраста 50-ти и 60-ти лет может быть связано с поздней диагностикой патологии, так как в ряде случаев заболевание характеризуется малосимптомным или бессимптомным течением [2]. Более широкое распространение СД 2-го типа среди лиц женского пола может быть связано с

физиологическими особенностями женского организма, как более подверженного заболеванию [1]. Так, изменение гормонального статуса женщины и избыточная масса тела, ожирение являются факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа [1]. В тоже время следует учитывать, что средняя продолжительность жизни лиц женского пола составляет, в частности в Архангельской области 77,82 лет, в то время как средняя продолжительность жизни лиц мужского пола региона равняется 67,75 года [9].

## Выводы

1. На основании анализа записей Федерального регистра больных сахарным диабетом установлено, что в г. Архангельск проживает 34,05-36,52% ( $p=0,001$ ) от общего числа больных сахарным диабетом 2-го типа; 14,53-16,40% ( $p=0,001$ ) больных проживают в г. Северодвинск, 8,02-9,48% пациентов ( $p=0,001$ ) проживают в Котласском районе, в том числе в городе областного значения Котлас, и 5,10-6,30% ( $p=0,001$ ) больных проживают в Плесецком районе.

2. На территории Архангельской области 31,41-33,84% ( $p=0,001$ ) случаев заболевания сахарным диабетом 2-го типа приходится на мужчин и 66,16-68,59% ( $p=0,001$ ) случаев приходится на женщин, то есть сахарный диабет 2-го типа в 2,1 раза чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин.

3. В регионе отмечается резкое увеличение количества больных сахарным диабетом 2 типа после достижения возраста 50-ти лет и еще большее увеличение числа больных после достижения возраста 60-ти лет. Среди больных сахарным диабетом 2-го типа, проживающих на территории Архангельской области в возрасте от 30 до 70 лет 0,87-1,42% ( $p=0,001$ ) пациентов приходится на возрастную группу от 30 до 39 лет, 5,53-6,77% ( $p=0,001$ ) находятся в возрасте 40-49 лет, 24,46-26,72% ( $p=0,001$ ) больных зарегистрировано в возрасте 50-59 лет и 65,91-68,34% ( $p=0,001$ ) больных находятся в возрасте 60 лет и старше.

## Литература

1. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г., Ложкина Н.Г., Платонов Д.Ю. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин – глюкозного гомеостаза. *Ожирение и метаболизм* 2018; 15(2): 3-10.
2. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа. *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 27(2): 3-9.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. *Терапевтический Архив* 2014; 86(10): 4-9.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) *Сахарный диабет* 2016; 19(2): 104-112.

5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив* 2019; 91 (10): 4-13.
6. Menke A., Casagrande S., Geiss L., et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015; 314(10): 1021-1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th edition 2019. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.idf.org/> (дата обращения 18.08.2020).
8. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения 18.08.2020)
9. Статистика и показатели. Rosinfostat.ru. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://rosinfostat.ru/> (дата обращения 18.08.2020)

## Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in the Arkhangelsk Region

**Orlova T. S.**<sup>1</sup>

*Pharmacist*

**Buyuklinskaya O. V.**<sup>2</sup>

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Pharmacology and Pharmacy*

**Plakuev A. N.**<sup>2</sup>

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Family Medicine and Internal Medicine*

1 – MK-Company LLC, Arkhangelsk, Russian Federation

2 – Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Orlova Tatiana Sergeevna; **e-mail:** [tsorlova@icloud.com](mailto:tsorlova@icloud.com)

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

**Background.** In the Arkhangelsk region, the global trends in the spread of type 2 diabetes mellitus persist. At the beginning of 2019, 47 thousand patients with diabetes mellitus were registered in the region. In view of this, it is of interest to assess the demographic contour of this category of patients on the territory of the subject of the federation. **Aim:** To assess the prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Arkhangelsk region. **Materials and methods:** The object of the study is a depersonalized database of the Federal register of patients with diabetes mellitus living on the territory of the Arkhangelsk region and having an established diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM type 2), complicated by nephropathy, retinopathy, existing cholesterol metabolism disorders and not using insulin. **Results:** According to the data obtained, most of the patients with type 2 diabetes live in cities (Arkhangelsk, Severodvinsk, Kotlas). The majority of patients are in the age segment over 50 years old, with 68.59% of cases of the disease occurring in women.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, demographic contour of disease prevalence, Federal register of patients with diabetes, gender composition, age composition

## References

1. Cygankova O.V., Badin A.R., Bondareva Z.G., Lozhkina N.G., Platonov D.Yu. Assotsiatsii polovykh gormonov s komponentami insulin-glyukoznogo gomeostaza. [Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis]. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and metabolism]* 2018; 15(2): 3-10. (In Russ.)
2. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Diagnostika i vybor metoda lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa. [Diagnosis and choice of treatment for type 2 diabetes]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]* 2018; 27(2): 3-9. (In Russ.)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalizirovannaya terapiya sakharnogo diabeta: put' otbolezni k bol'nomu [Personalized diabetes therapy: the way from disease to patient]. *Terapevticheskiy Arkhiv [Therapeutic Archive]* 2014; 86(10): 4-9. (In Russ.)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study)] *Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus]* 2016;19(2):104-112. (In Russ.)
5. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? [Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade?] *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]* 2019; 91(10): 4-13. (In Russ.)
6. Menke A., Casagrande S., Geiss L., et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015; 314(10): 1021-1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th edition 2019. Available at: <https://www.idf.org/> Accessed: 18.08.2020. (In Russ.)
8. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. [Federal Statistics Service] Available at: <https://rosstat.gov.ru/> Accessed: 18.08.2020. (In Russ.)
9. Statistika i pokazateli. Rosinfostat.ru. [Statistics and indicators. Rosinfostat.ru] Available at: <https://rosinfostat.ru/> Accessed: 18.08.2020. (In Russ.)

# Трудности диагноза острой порфирии в терапевтическом стационаре: описание клинических случаев

Черепанова В. В.<sup>1</sup>

д.м.н., консультант-гематолог

1 – ГБУЗ ГKB № 33, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Черепанова Валентина Васильевна, **e-mail:** cherepanova.v@inbox.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Аннотация

Представлены два клинических случая острой порфирии. Острые порфирии – редкие заболевания, представляющие патологию, связанную с наследственными или приобретенными аномалиями биосинтеза гема. Особенности этих нозологических форм являются: преобладание среди лабораторно определяемых метаболитов предшественников порфиринов, быстро прогрессирующее клиническое течение заболевания; при отсутствии правильного диагноза или поздней диагностике развиваются угрожающие жизни неврологические нарушения. Значительные сложности диагностики связаны с неспецифичным характером клинических проявлений острой перемежающейся порфирии, клинические проявления атаки «имитируют» большой спектр соматических, в том числе ургентных, заболеваний. Отношение порфирии к орфанным заболеваниям, полиморфизм клинической картины, сложность получения патогенетических препаратов в медицинских учреждениях для лечения данного заболевания в Российской Федерации создают определённые сложности для врачей.

**Ключевые слова:** острая порфирия, трудности диагностики, аргинат гемма

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-60-69

**Для цитирования:** Черепанова В. В. Трудности диагноза острой порфирии в терапевтическом стационаре: описание клинических случаев. *Медицина* 2020; 8(4): 60-69.

Порфирии – наследственные болезни, характеризующиеся нарушением биосинтеза гема, при которых в органах и тканях накапливаются порфирины (тетрапирролы) или их предшественники. Гем, входящий в состав гемоглобина, цитохромов, каталазы, триптофанооксигеназы, образуется из протопорфирина IX, предшественниками которого являются δ-аминолевулиновая кислота (δ-АЛК) и порфобилиноген (ПБГ). Существуют два пути синтеза гема – эритропоэтический и печеночный, в связи с чем выделяют эритропоэтические, печеночные и эритропеченочные порфирии. Порфирии (за исключением эритропоэтической уропорфирии) наследуются по аутосомно-доминантному типу [1,2].

Распространенность острых форм порфирии составляет 7-12 случаев на 100 000 здоровых людей. В то же время распространенность бессимптомного носительства генетических

дефектов, приводящих к острым порфириям, составляет 5-100 случаев на 100 000 человек. Частота манифестирования клинических случаев ОПП 1:10 000, что сопоставимо с частотой встречаемости ОМЛ, и следовательно ОПП не рассматривается как редкое заболевание. Практически все пациенты с острой порфирией, за единственным исключением, гетерозиготны по дефектному гену, ответственному за синтез соответствующих ферментов. Большинство из них не имеет очевидных симптомов заболевания, поскольку активности фермента, сниженной до ~ 50%, достаточно для поддержания нормальной скорости биосинтеза гема. Как показывает опыт, почти 85% носителей аномального гена проживают жизнь, не зная об этой болезни [1,2].

## Клиническое наблюдение №1

Больная N. Дата рождения – 14.02.1980 г. Поступила в стационар 29.05.2013 с жалобами на повышение  $t$  тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , онемение конечностей, боли в животе, боли в поясничной области. Заболела остро 02.05.2013, после пикника, проведенного на свежем воздухе в солнечный день, имело место употребление алкоголя. Появились боли в животе, повышение температуры. Пациентка получала помощь на дому по поводу обострения хронического цистита. В связи с отсутствием эффекта от лечения была госпитализирована в стационар по месту жительства с подозрением на обострение хронического пиелонефрита, в последующем переведена в нефрологическое отделение, где с 30.05.2013 отмечена отрицательная динамика в виде прогрессирования неврологического дефицита: развитие вялого тетрапареза, дизартрии, нарушения тазовых функций, двустороннего пареза лицевых нервов, бульбарного синдрома; 31.05.2013 переведена в отделение реанимации. Состояние при осмотре в отделении тяжелое. Больная в сознании, быстро истощается, эйфорична. Дыхание – самостоятельное с ЧД 20 в 1', с периодической инсuffляцией кислорода через маску со скоростью 1-3л/мин, в легких дыхание жесткое, хрипов нет,  $\text{SaO}_2$  – 99%. Тоны сердца – ритмичные чистые, гемодинамика – ровная: АД – 125/80 мм. рт. ст., ЧСС – 125 в мин. Живот мягкий безболезненный, питание с помощью медицинского персонала перорально. Физиологические отправления: стул самостоятельный произвольный до 2 раз в сутки, диурез – адекватный. Неврологический статус: менингеальные симптомы и патологические стопные знаки не выявляются. Зрачки D=S, корнеальные и зрачковые рефлексы – живые, полуптоз с 2-х сторон. Глоточные рефлексы – снижены. Мышечный тонус конечностей несколько снижен. Активные движения в нижних конечностях сохранены в кончиках пальцев, в верхних конечностях – сила до 2-х баллов. Болевая, проприоцептивная чувствительность – снижена с уровня C7 до LII-LIII. Фасцикуляций и фибрилляций не отмечается. Сухожильные рефлексы снижены. Нарушение тазовых функций по типу недержания.

ОАК от 19.06.2013: НВ – 109 г/л, Ht-32%, Эр –  $3,32 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Le –  $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , П/Я – 4, С/Я – 69, Э – 1, М – 5, Лим – 21, Tr –  $180 \cdot 10^9/\text{л}$ , ретикулоциты 15%0. Сывороточное железо – 9,9

ммоль/л, ферритин – 326,28 ng/ml, Na в сыворотке – 138 ммоль/л. *Анализ мочи от 17.06.2013*: цвет желтый, реакция нейтральная, уд. вес 1025, прозрачность неполная, Le – 30-32 в п/з. *Посев мочи от 30.05.13*: E.coli 10<sup>6</sup> КОЭ. Биохимические исследования: фибриноген – 2,76 г/л, АсАт-51 мкмоль/л; АлАт 29,9 мкмоль/л; глюкоза крови 4,6 ммоль/л; мочевины крови 5,22 ммоль/л; общий белок – 51 г/л; креатинин – 93 ммоль/л. Трехкратные посева крови на стерильность – отрицательные. *Порфирины в моче от 19.06.2013*: общие порфирины в суточной моче – 0,37 мг/л (N 0-0,15); ПБГ в разовой моче – 32,6 мг/л (N 0-2); δ-АЛК – 10,7 мг/л (N 0,1-4,5).

*MPT головного мозга от 30.05.2013*: признаки очаговых изменений обоих полушарий дисциркуляторного характера. МРТ грудного отдела позвоночника от 30.05.2013: признаки дегенеративных изменений грудного отдела позвоночника. *Исследование спинномозговой жидкости от 31.05.2013*: бесцветная, неполной прозрачности, белок – 0,297%, Le – 0-1, Eг 8-10, цитоз – 1 клетка. ПЦР спинномозговой жидкости – возбудителей гнойных и серозных менингитов не выявлено.

*УЗИ органов малого таза от 04.06.2013*: признаки параовариальной кисты справа или гидросальпинкса справа, свободной жидкости 40 мл. *УЗИ органов брюшной полости от 19.06.2013*: синдром «выделяющихся» пирамидок. Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. *КТ брюшной полости от 05.06.2013*: гепатомегалия, хронический панкреатит. *КТ малого таза от 06.05.2013*: киста правого яичника, лимфоаденопатия. *Рентгенография органов грудной клетки от 17.06.2013*: без патологии. ЭХО-КС от 30.05.2013: гипертрофия ЛЖ, пролапс митрального клапана I степени.

**Клинический диагноз, основное заболевание:** Острая порфирия, острый период, тяжелое течение. *Осложнение основного заболевания:* сенсорномоторная полинейропатия; тетраплегия, энцефалопатия, бульбарный синдром; гиперкинетический синдром. *Сопутствующие заболевания:* Параовариальная киста правого яичника. Гепатомегалия. Лимфоаденопатия малого таза неуточненного генеза. Мочевая инфекция.

*Проведенное лечение.* Был установлен центральный венозный катетер. Дыхание – ИВЛ через трахеостомическую трубку в режиме SIMV PSV f-12 It-1,1 FiO<sub>2</sub> 45% PEEP-5 PCV-14 PSV-13. Проведен плазмаферез № 6 с общим объемом удаленной плазмы ~ 9,5 литров; введение нормосанга (25.06 – 28.06.2013 из расчета 3 мг/кг 1 раз в сутки в/в) — на фоне патогенетической терапии развился медикаментозный дерматит; углеводная нагрузка – введение избыточного количества углеводов (200-600 г сухого вещества глюкозы) – глюкоза 40%, 1000 мл в/в капельно 1 раз в сутки; ванкомицин, поляризующая смесь, стабизол, фраксипарин, ригевидон, рефортан, реамберин, панкреатин, витамины группы В, цитофлавин, стерофундин. Питание через назоэнтеральный зонд, зондовое питание «Нутризон–стандарт» 30-60 мл/час. Каждый лекарственный препарат проверялся по списку разрешенных к использованию при острых порфириях. После проведенного курса лечения препаратом «Нормосанг» отмечалась положительная динамика в виде увеличения объема движений мимической мускулатуры, уменьшения степени артралгий,

снижение степени гипертермии, увеличение активности дыхательной мускулатуры. Дальнейшее лечение больной проводилось в центре орфанных заболеваний (г. Москва) – проведен дополнительный курс аргинатом гема, начаты реабилитационные мероприятия (ЛФК, массаж, высаживание в кровати, постановка на ноги). Однако, несмотря на проведенную терапию, произошла инвалидизация пациентки, она не может работать.

## Клиническое наблюдение №2

Больная К., 37 лет находилась на стационарном лечении в ГБУЗ НО городской больнице № 33 с 25.07.2016 по 31.08.2016. Поступила с жалобами на боли в левых отделах живота, тошноту, рвоту. Считает себя больной с 17.07.2016, когда после возвращения с отдыха на юге, появилась слабость, диарея, рвота, опоясывающие боли в нижней части живота. Лечилась амбулаторно в инфекционной больнице № 9 по поводу острого гастроэнтерита – без эффекта (23.07.2016). В связи с нарастанием болевого синдрома госпитализирована в хирургическое отделение ГБ № 33. В процессе обследования исключены острая хирургическая и гинекологическая патология. С 01.08.2016 – эпизоды повышения АД до 150/80 мм рт. ст., появление неврологической симптоматики в виде афазии, шаткости походки, синкопе. Осмотрена неврологом – вялость, заторможенность, пальце-носовая проба неуверенно с двух сторон, покачивание в пробе Ремберга, легкие признаки тетрапареза, легкий парез лицевых нервов, отмечается снижение сухожильных рефлексов. Заподозрена острая порфирия. При помещении стакана мочи больной на солнечный свет моча поменяла окраску на красно-коричневую. Больной выполнен анализ мочи на ПБГ,  $\delta$ -АЛК в Центре порфирий (ГНЦ МЗ РФ) 08.08.2016 – ПБГ в разовой моче – 107,4 (референсные значения - 0-2,3) мг/л,  $\delta$ -АЛК в разовой моче – 36,6 (референсные значения – 1,5-4,5) мг/л.

*ОАК от 26.07.2016:* НВ – 138 г/л, Эр –  $5,21 \times 10^{12}/л$ , Le-6\* $10^9/л$ , Лим – 31,2%, моноциты 12,4%, Тг –  $290 \times 10^9/л$ , СОЭ – 5 мм/час. *ОАК от 24.08.2016:* НВ – 95 г/л, Эр –  $3,51 \times 10^{12}/л$ , Le –  $5,3 \times 10^9/л$ , Лим – 36%, моноциты 4%, Тг –  $328 \times 10^9/л$ , СОЭ – 45 мм/час. *Анализ мочи от 26.07.2016:* цвет желтый, реакция Ph 5, уд. вес – 1025, прозрачность полная, Le-1-3 в п/з, белок отр., лейкоциты – отр. *Анализ мочи от 24.08.2016:* цвет желтый, реакция Ph 7,5, уд.вес – 1010, прозрачность полная, Le – 0-4 в п/з, белок отр., лейкоциты – 0-4 в п/зр.

*Биохимические исследования от 26.07.2016:* фибриноген – 2,9 г/л, АсАт – 54,8 мкмоль/л, АлАт – 33,1 мкмоль/л, глюкоза крови – 4,0 ммоль/л, мочевины крови – 3,4 ммоль/л, общий белок – 64 г/л; альбумин – 39 г/л; сывороточное железо – 21,2 ммоль/л, билирубин общий – 28,8 мкмоль/л, прямой – 6,7 мкмоль/л, На в сыворотке – 136 ммоль/л. *Биохимические исследования от 24.08.2016:* фибриноген – 2,9 г/л, АсАт – 35,4 мкмоль/л, АлАт – 37,1 мкмоль/л, глюкоза крови – 4,0 ммоль/л, мочевины крови – 3,2 ммоль/л, креатинин – 74 мкмоль/л, общий белок – 56 г/л, альбумин – 27 г/л, На в сыворотке – 140 ммоль/л.

*Инструментальные исследования.* Рентгенография ОГК от 25.06.2016 – легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Рентгенография ОБП от 25.06.2016 – определяются патологические петли восходящего отдела толстой кишки (печеночный изгиб). Чаш и горизонтальных уровней жидкости убедительно не выявлено. УЗИ ОБП от 26.07.2016 – эхоскопически образование печени (киста), признаки хронического холецистита с застоем желчи, микролиты почек. ФГДС от 26.07.2016 – гастродуоденит слабо выраженный, без визуальных признаков атрофии слизистых. ЭКГ от 26.07.2016. – синусовая аритмия ЧСС 55-60-65 в мин. ЭКГ от 03.08.2016. – ритм синусовый, регулярный, ЧСС 80 в мин. ЭХО-КС от 04.08.2016 – гидроперикард, регургитация I степени на митральном и трехстворчатом клапанах, ФВ 69%.

**Клинический диагноз, основное заболевание.** Острая порфирия, первая атака, средней степени тяжести. *Осложнение основного заболевания:* сенсорно-моторная полинейропатия; тетраплегия. *Сопутствующие заболевания* – хронический гастродуоденит вне обострения, хронический некалькулезный холецистит вне обострения, микролиты обеих почек, хронический цистит в стадии обострения.

*Проведенное лечение.* Внутривенное введение избыточного количества углеводов (200-600 г сухого вещества глюкозы) – глюкоза 40%, 1000 мл в/в капельно 1 раз в сутки, рибоксин, регивидон, монурал, омепразол, промедол для купирования болей. В связи с невозможностью быстрого получения аргината гема в условиях муниципальной клиники, а также финансовой невозможности оплатить патогенетическое лечение аргинатом гема пациентка была переведена, по просьбе родственников, в областную клиническую больницу с рекомендациями. Дальнейшее лечение проводилось в неврологическом отделении ОКБ. Проведено патогенетическое лечение, реабилитационные мероприятия. Вследствие заболевания пациентка в настоящее время является инвалидом.

## Обсуждение

*Факторами, провоцирующими острый первый приступ заболевания,* в обоих случаях были нарушение гормонального профиля у женщин в предменструальный период, неумеренная инсоляция (и в том, и в другом случае), прием алкоголя, лекарственные препараты (пероральные контрацептивные средства); обострение хронической инфекции мочевыводящих путей. Эти факторы привели к повышенному потреблению гема, что стимулировало активность первого фермента системы биосинтеза гема – синтетазы  $\delta$ -АЛК, и привело к ускорению синтеза всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов. В случае ОПП, которая ассоциирована с пониженной активностью порфобилиногендезаминазы происходит избыточное накопление  $\delta$ -АЛК и порфобилиногена (ПБГ), вызывающее клиническое проявление болезни. Чаще всего заболевание проявляется после достижения пубертатного возраста [1,3]. Среди заболевших преобладают лица женского пола, что связано с функционированием их

репродуктивной системы. В клинике острой перемежающейся порфирии (ОПП) доминирует поражение нервной системы, обусловленные избытком  $\delta$ -АЛК и ПБГ в тканях больного, приводящих к сегментарной демиелинизации нервных волокон с нарушением их проводимости. От дебюта заболевания и до верификации диагноза зачастую проходит от одного до четырех месяцев, а в редких случаях несколько лет [2]. За это время у больных успевают сформироваться тяжелые осложнения, требующие длительного и дорогостоящего лечения. Своевременная точная диагностика и адекватная терапия позволяют спасти подавляющее большинство больных. *Диагностика острой порфирии.* Предположительный диагноз острой порфирии у такого рода больных может быть поставлен на основании появления окрашенной мочи во время приступа – от слегка розового до красно-бурого цвета, что становится еще более заметным при стоянии мочи на свету. Розовый цвет мочи обусловлен повышенным содержанием в ней порфиринов, а красно-бурый – присутствием порфобилина, продукта деградации ПБГ. *Для постановки диагноза рекомендуется провести следующие лабораторные исследования:* 1) качественный тест мочи с реактивом Эрлиха на избыток ПБГ (ПБГ реагирует с реактивом Эрлиха, образуя в кислом растворе окрашенный продукт розово-красного цвета), тест недорогой, доступен в любой муниципальной клинике; 2) определение общих порфиринов и их предшественников – ПБГ и АЛК в моче. В норме содержание общих порфиринов в моче не превышает 0.15 мг/л; ПБГ – 2 мг/л; АЛК – 4.5 мг/л.; 3) определение общих порфиринов в кале. 4) определение активности фермента порфобилиноген-дезаминазы (в случае ОПП), копропорфириноген-оксидазы (в случае наследственной копропорфирии) и протопорфириноген-оксидазы (в случае вариегатной порфирии); 5) проведение молекулярного анализа ДНК. [1,2,3]

*Клиника острой порфирии.* ОП называют «великим имитатором», так как клинические проявления атаки «подражают» большому спектру соматических, в том числе ургентных, заболеваний, при этом никаких лабораторных отклонений не наблюдается. Наиболее характерные клинические синдромы этого заболевания, которые были отмечены в той или иной степени и у наших пациенток.

I. Абдоминальный – боли в животе, как правило в эпигастральной или правой подвздошной областях, реже не имеют четкой локализации; чаще всего носят приступообразный характер, иногда бывают постоянными, продолжающимися несколько часов или дней; тошнота, рвота; запор, реже понос.

II. Сердечно-сосудистый: стойкая синусовая тахикардия (до 160 ударов в минуту); гипертония.

III. Неврологический: мышечная атония (затрагивает чаще мышцы конечностей и пояса); боли в конечностях, голове, шее и грудной клетке; потеря чувствительности (наиболее выражена в плечевой и бедренной областях); поражение черепно-мозговых нервов (в виде дисфагии, диплопии, афонии, пареза лицевого и

глазодвигательного нервов); нарушение тазовых функций; двигательные расстройства в виде вялых парезов и параличей; паралич дыхания.

IV. Расстройства психики: бессонница; сильное беспокойство; депрессивные и истерические компоненты; спутанность сознания и дезориентация; зрительные и слуховые галлюцинации; тонико-клонические судороги; мании; коматозное состояние; эпилептические припадки.

V. Кожный (только для больных с наследственной копропорфирией и вариегатной порфирией): повышенная фоточувствительность; изменение пигментации [3,4,5].

*Лечение ОП.* Основная терапия ОПП направлена на снижение уровней ПБГ и АЛК в моче. Наиболее важным терапевтическим этапом является раннее внутривенное введение препарата аргината гема. Терапия этим препаратом относится к разряду патогенетической, поскольку он снижает активность фермента АЛК-синтетазы (первого в биосинтезе гема), подавляет синтез гема на ранних этапах и тем самым уменьшает накопление токсичных продуктов (порфиринов и их предшественников) в организме [1-3,4,5]. Патогенетическое лечение – заместительная терапия аргинатом гема (3 мг/кг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 4-7 дней); углеводная нагрузка; элиминация порфириновых метаболитов серией плазмаферезов, иногда гемодиализацией, объем эксфузии 1/3 объема циркулирующей плазмы за сеанс, частота 2-3 раза в неделю, курс – 10 сеансов; введение избыточного количества углеводов (200-600 г сухого вещества глюкозы) – глюкоза 40%, 1000 мл в/в капельно 1 раз в сутки в течение 2-4 недель; рибоксин 2%, 10 мл в 100-200 мл 0,9% раствора NaCl, в/в капельно 1-2 раза в сутки в течение 2-4 недель; подавлению вегетативной симптоматики при приступе ОП способствуют инъекции октреотида в дозе 100-300 мкг/сут подкожно 1-3 раза в сутки на протяжении от 3 недель до 6 месяцев, в сочетании с п/а; симптоматическая терапия. Лечебная физкультура, массаж.

Учитывая вышеприведенные клинические примеры, больные ОП требуют большого внимания, поскольку у них при отсутствии правильного диагноза или поздней диагностике развиваются угрожающие жизни неврологические нарушения. [4,5,6]. Не вызывает сомнения важность ранней диагностики. Однако, в лечебных учреждениях РФ практически отсутствует, не регламентирована, не является обязательной экспресс-диагностика ОПП (тест Эрлиха) [7]. Исследование мочи на предмет избыточного содержания ПБГ и АЛК является важным диагностическим критерием, но производится только в специализированных центрах, маршрутизация по уточнению заболевания (ГНЦ, центр по изучению порфирий, г. Москва) для населения не всегда доступна. Следствием является низкая и поздняя выявляемость ОПП. Трудности, связанные с диагностикой и лечением, в первую очередь, обусловлены недостаточным уровнем знаний врачей разных специальностей о редких наследственных болезнях. Стационары не заинтересованы в постановке диагноза ОПП, так как это ведет к существенному росту расходов на лечение пациента за счет собственных средств [8]. При ОПП как заболевании

с «кризовым» течением для максимального увеличения эффективности лечения (медицинской, социальной и экономической) одним из важнейших является фактор времени – скорость получения жизненно необходимого лекарственного препарата. В связи со сложностями конкурсных и контрактных процедур закупки (занимающих недели и месяцы), даже при своевременной диагностике и наличии необходимых финансовых средств пациент с впервые установленным диагнозом не имеет возможности своевременно получить препарат по жизненным показаниям [9]. Не регламентированы механизмы обеспечения пациентов препаратом патогенетической терапии в период нахождения их в стационаре. Следствием является увеличение инвалидизации, летальности, многократное возрастание затрат на лечение [7].

## Литература

1. Poblete-Gutierrez P., Wiederholt T., Merk H.F., Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (3): 230-40.
2. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации. М: Медицина; 2018; 19 с.
3. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y. The porphyrias: 2103-59. In Scriverer CR, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D, editors. *Metabolic basis of inherited disease*. 7-th ed. New York: McGraw-Hill. 1995.
4. Яцков К.В., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Глухова Т.М., Пустовойт Я.С. Интенсивная терапия осложнений острой порфирии. *Анестезиология и реаниматология* 2015; (4): 37-42.
5. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. *Гематология и трансфузиология* 2014; 59 (3): 35-38.
6. Черепанова В.В., Курышева М.А. Острые порфирии. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. (Киров, 3-4 октября 2017 г). Аверс, 2017. С. 216-222.
7. Соколов А.А., Дембровский В.Н., Пищик Е.Г. Оказание медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2015; (3-4): 45-52.
8. Загидуллина К.Л., Попова Н.А., Асташина Е.Е. Сложности диагностики острой перемежающейся порфирии в клинической практике. *Казанский медицинский журнал* 2016; 97(6): 975-977. doi:10.17750/KMJ2016-975
9. Абдрашитова Г.Т., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства гемин в лечении пациентов с острой перемежающейся порфирией на территории Российской Федерации. *Фармакоэкономика: Теория и практика* 2016; 4(1): 165-168.

## Difficulties in the Diagnosis of Acute Porphyrria in a Medical Hospital: Case Reports

Cherepanova V. V.<sup>1</sup>

*Doctor of Medicine, Consultant Hematologist*

*1 – City Clinical Hospital No. 33, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

**Corresponding author:** Cherepanova Valentina Vasilievna, **e-mail:** cherepanova.v@inbox.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Two cases of acute porphyria are presented. Acute porphyria is a rare disease, a pathology associated with hereditary or acquired abnormalities of the biosynthesis of heme. The main features distinguishing these nosological forms are: the prevalence of precursors of porphyrins among laboratory-defined metabolites, rapid clinical progression of the disease; the absence of a correct diagnosis or late diagnosis resulting in life threatening neurological disorders. The main diagnostic difficulties are related to a non-specific character of clinical signs of acute intermittent porphyria, the clinical signs mimic a large range of somatic conditions, including emergency conditions. Certain difficulties for doctors are caused by the orphan nature of porphyria, clinical polymorphism, the difficulty to obtain pathogenetic drugs in medical institution for treatment of the disease in the Russian Federation.

**Keywords:** acute porphyria, difficulty of diagnosis, heme arginate

### References

1. Poblete-Gutierrez P., Wiederholt T., Merk H.F., Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (3): 230-40.
2. Pustovoyt Ya.S., Kravchenko S.K., Shmakov R.G., Savchenko V.G. Diagnostika i lechenie ostrykh porfirii. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. [Diagnosis and treatment of acute porphyrias. National clinical practice guidelines]. M: Meditsina: 2018; p. 19. (In Russ.)
3. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y. The porphyrias.: 2103-59. In Scriverer C.R., Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D., editors. *Metabolic basis of inherited disease*. 7-th ed. New York: McGraw-Hill. 1995.
4. Yatskov K.V., Gorodetskiy V.M., Shulutko E.M., Glukhova T.M., Pustovoyt Ya.S. Intensivnaya terapiya oslozhneniy ostroy porfirii. [Intensive treatment of acute porphyria complications]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anaesthesiology and reanimatology]* 2015; (4): 37-41. (In Russ.)
5. Pustovoyt Ya.S., Galstyan G.M., Savchenko V.G. Diagnosticheskaya rol' otdel'nykh sindromov i simptomov v semiotike ostrykh porfirii. [Diagnostic role of certain syndromes and symptoms in acute porphyrias semeiotics]. *Gematologiya i transfuziologiya [Haematology and transfusionology]* 2014; 59(3): 35-38. (In Russ.)
6. Cherepanova V.V., Kuryshcheva M.A. Ostrye porfirii. Aktual'nye voprosy transfuziologii i klinicheskoy meditsiny. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. [Acute porphyrias. Major aspects of transfusionology and clinical medicine. Proceedings of All-Russian Research to Practice Conference with International Participation]. (Kirov, October 2-4 2017). Avers, 2017. p. 216-222. (In Russ.)
7. Sokolov A.A., Dembrovskiy V.N., Pishchik E.G. Okazanie meditsinskoy pomoshchi i lekarstvennogo obespecheniya patsientov, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi zabolevaniyami. Ostraya peremezhayushchayasya (pechenochnaya) porfiriya. [Delivery of health care and provision of medicines to patients, who suffer life-threatening and advanced progressive rare illnesses. Acute

intermittent (hepatic) porphyria]. *Problemy standartizatsii v zdravokhraneni* [Health care Standardization Problems. 2015; (3-4): 45-52. (In Russ.)

8. Zagidullina K.L., Popova N.A., Astashina E.E. Slozhnosti diagnostiki ostroy peremezhayushcheysya porfirii v klinicheskoy praktike. [Difficulties in diagnosis of acute intermittent porphyria in clinical practice]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal] 2016; 97(6): 975-977. doi:10.17750/KMJ2016-975 (In Russ.)

9. Abdrashitova G.T., Kulikov A.Yu. Farmakoekonomicheskiy analiz primeneniya lekarstvennogo sredstva gemin v lechenii patsientov s ostroy peremezhayushcheysya porfiriey na territorii Rossiyskoy Federatsii. [Pharmacoeconomic analysis of application of hemin pharmaceutical product in the treatment of patients with acute intermittent porphyria on the territory of the Russian Federation]. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika* [Pharmacoeconomics: Theory and Practice]. 2016; 4(1): 165-168. (In Russ.)