



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 6

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
 REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
 Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Irina Filippova,

Editorial team: Lyudmila Golovina,
 Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
 Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,
 Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
 podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
 Moscow, 105082, Russia
 e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
 Service for Supervision of Mass Media,
 Telecommunications, and Protection of Cultural
 Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
 index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
 index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
 Reviewed Journals of the Higher Attestation
 Commission of the Russian Federation. Author's
 materials are those of the author(s) and do not
 necessarily reflect the opinion of the editorial
 office. Reproduction of materials is allowed
 under Creative Commons license (BY-NC-ND).
 The editorial board is not responsible for the
 content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on March 31, 2022.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau
 of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

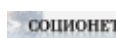
The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашченко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Endocrinology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Кардиология

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А.
Пациент с хронической сердечной недостаточностью
и хронической обструктивной болезнью легких:
новые возможности лечения 13

Шишкова В.Н., Мартынов А.И.
Новые возможности в терапии астенических симптомов
после перенесенной новой коронавирусной инфекции 24

COVID-19

Усенко Д.В.
Перспективы поиска средств неспецифической
профилактики инфекции COVID-19 36

Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н.,
Гуревич К.Г., Маев И.В.
Особенности течения COVID-19 у пациентов
с коморбидной патологией 44

Неврология

Современная тактика ведения пациентов
с постковидным синдромом 50

Пилат Т.Л., Никитюк Д.Б., Радыш И.В., Семин Д.А.,
Ханферьян Р.А.
Эффективность специализированного продукта
питания для профилактики и реабилитации
когнитивных нарушений 61

Урология

Григорьев Н.А., Абдуллин И.И., Логинов А.В., Жилев Е.В.
Применение фосфомицина в антибиотикопрофилактике
инфекционных осложнений биопсии предстательной железы 68

Гастроэнтерология

Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Умярова Р.М.
Стеатогепатиты: этиологические варианты,
принципы диагностики и лечения 74

Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А., Созаева Ж.А.,
Туркина О.Л., Застрожин М.С., Сычев Д.А.
Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на показатели
центральной гемодинамики у пациентов с портальной
гипертензией, принимающих пропранолол 83

Скворцов В.В., Луников М.В., Тинаева Р.Ш., Скворцова Е.М.
Фосфолипиды при неалкогольной жировой
болезни печени 92

Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С.
Язвенная болезнь: современное состояние проблемы 100

Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Алтухова Е.И., Тугова Ю.Е.
Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика,
лечение, профилактика осложнений 109

Гинекология

Якушевская О.В., Юренина С.В., Комедина В.И.
Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопения 116

Амирасланова М.М., Землина Н.С., Кузнецова И.В.
Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов
в патогенезе осложненного течения беременности 122

Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А.
Исходы беременности и заболевания щитовидной
железы: оценка риска преждевременных родов 130

Педиатрия

Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Бережная И.В.,
Коба Ю.В., Дятлова А.А.
Хронические болезни взрослых запрограммированы
в детском возрасте? 138

Ларькова И.А., Ревякина В.А.
Инновационный подход к профилактике и лечению
острых респираторных инфекций у детей 144

Кучина А.Е., Захарова И.Н.
Ожирение, кесарево сечение, антибиотики
и их негативное влияние на микробиоту грудного молока 152

Зайцева С.В., Зайцева О.В.
Современные рекомендации по выбору антибактериального
препарата у детей с внебольничными пневмониями 158

Иммунология

Земсков В.М., Земсков А.М., Нейманн В., Барсуков А.А., Козлова М.Н.,
Земскова В.А., Шишкина Н.С., Демидова В.С., Алексеев А.А.
Иммунные реакции как факторы индукции
и коррекции патологии 166

Собко Е.А., Демко И.В., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В.
Опыт продолжительного использования антиIgE-терапии
у пациентки с хронической спонтанной крапивницей 176

Коденцова В.М., Рисник Д.В.
Витамин D – алиментарный фактор профилактики
заболеваний, обусловленных его дефицитом 181

Дерматология

Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Евдокимов Е.Ю.
Современный взгляд на патогенез и лечение atopического
дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK
барicitиниба у пациентов с atopическим дерматитом
среднетяжелого и тяжелого течения 193

Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В.
Эффективность добавления к стандартной терапии
подростков с тяжелыми формами акне системных
глюкокортикостероидов: рандомизированное
контролируемое исследование 202

Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Штах А.Ф.
Клиническая характеристика течения atopического
дерматита при беременности 210

Свечникова Е.В., Жуфина С.Е.
Современный взгляд на лечение псориазической болезни.
Опыт применения генно-инженерной биологической
терапии у пациентов с распространенным псориазом
среднетяжелого и тяжелого течения 216

Офтальмология

Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Сурнина З.В., Аверич В.В., Саркисова К.Г.
Изменение структуры роговицы после применения
кроссликинга роговичного коллагена при кератоконусе 226

Эндокринология

Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салуков В.В.
Параллели особенностей антибиотикорезистентности
инфекций синдрома диабетической стопы
на стационарном и амбулаторном этапах лечения 234

Практика

Смирнов И.В., Ройтберг Г.Е., Лазарев В.В., Буралкина Н.А.,
Батырова З.К.
Сколиотическая деформация позвоночника:
в аспекте анестезиологического обеспечения
хирургической коррекции 243

Рыжакова Н.А., Кривоногова Т.С., Голикова Е.В., Желев В.А.,
Лошкова Е.В., Терентьева А.А., Солнышко А.Л.,
Ваганова Т.В., Люлька Т.С.
Синдром стрептококкового токсического шока у подростка 251

Морозов А.М., Жуков С.В., Сорокикова Т.В.,
Ильяева В.Н., Беляк М.А., Потоцкая Л.А., Минакова Ю.Е.
Медицинское тепловидение: возможности
и перспективы метода 256

Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э.
Патофизиологические нарушения в метаболизме железа
при развитии ожирения и метаболического синдрома 264

Гиляров М.Ю., Константинова Е.В.
Пути оптимизации лечения пациентов с различными
формами ишемической болезни сердца 273

Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A.
New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease 13

Shishkova V.N., Martynov A.I.
New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection 24

COVID-19

Usenko D.V.
Prospects for finding means of non-specific prevention of COVID-19 infection 36

Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G., Maev I.V.
Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology 44

Neurology

A modern approach to the management of patients with post-COVID syndrome 50

Pilat T.L., Nikitjuk D.B., Radysh I.V., Semin D.A., Khanferyan R.A.
The effectiveness of a specialized food product for prevention and rehabilitation of cognitive impairments 61

Urology

Grigoriev N.A., Abdullin I.I., Loginov A.V., Zhilyaev E.V.
Fosfomycin in antibiotic prophylaxis of infectious complications after biopsy of the prostate 68

Gastroenterology

Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Umyarova R.M.
Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management 74

Parusov A.I., Loranskaya I.D., Akmalova K.A., Sozaeva Z.A., Turkina O.L., Zastrozhin M.S., Sychev D.A.
CYP2D6 gene polymorphism effect on central hemodynamic parameters in patients with portal hypertension taking propranolol 83

Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Tinaeva R.Sh., Skvortsova E.M.
Phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease 92

Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheryomushkina A.S.
Peptic ulcer: the current state of the problem 100

Minushkin O.N., Kruchinina M.A., Altukhova E.I., Tugova Yu.E.
Diverticular disease of the colon: diagnosis, treatment, and prevention of complications 109

Gynecology

Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Komedina V.I.
A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia 116

Amiraslanova M.M., Zemlina N.S., Kuznetsova I.V.
The interplay of hormonal and infectious factors in the pathogenesis of complicated pregnancy 122

Mateykovich E.A., Chernova A.L., Shevlyukova T.P., Sukhanov A.A.
Pregnancy outcomes and thyroid dysfunction: preterm birth risk assessment 130

Pediatrics

Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Koba Yu.V., Dyatlova A.A.
Chronic diseases of adults programmed in childhood 138

Larkova I.A., Revyakina V.A.
An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children 144

Kuchina A.E., Zakharova I.N.

Obesity, caesarean section, antibiotics and their impact on the distortion of the breast milk microbiota 152

Zaytseva S.V., Zaytseva O.V.

Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia 158

Immunology

Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V., Barsukov A.A., Kozlova M.N., Zemskova V.A., Shishkina N.S., Demidova V.S., Alekseev A.A.
Immune reactions as induction factors and correction of the pathology 166

Sobko E.A., Demko I.V., Shestakova N.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V.
Experience of long-term use of anti-IgE therapy in a patient with chronic spontaneous urticarial 176

Kodentsova V.M., Risnik D.V.

Vitamin D – an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency 181

Dermatology

Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Evdokimov E.Yu.
Current views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in adults. Experience with the JAK inhibitor baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis 193

Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V.
Efficacy of adding systemic glucocorticosteroids to standard therapy in adolescents with severe acne: a randomized controlled trial 202

Kandrashkina Ju.A., Orlova E.A., Shtach A.F.
Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy 210

Svechnikova E.V., Zhufina S.E.
A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis 216

Ophthalmology

Avetisov S.E., Bubnova I.A., Surnina Z.V., Averich V.V., Sarkisova K.G.
Changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus 226

Endocrinology

Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V.
Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment 234

Practice

Smirnov I.V., Roitberg G.E., Lazarev V.V., Buralkina N.A., Batorya Z.K.
Scoliotic deformity of the spine: epidemiology, classification, surgical treatment, prediction and correction of intraoperative blood loss 243

Ryzhakova N.A., Krivonogova T.S., Golikova E.V., Zhelev V.A., Loshkova E.V., Terentyeva A.A., Solnyshko A.L., Vaganova T.V., Liulka T.S.
Streptococcal toxic shock syndrome in an adolescent 251

Morozov A.M., Zhukov S.V., Sorokovikova T.V., Ilkaeva V.N., Belyak M.A., Pototskaya L.A., Minakova J.E.
Medical thermovision: possibilities and prospects of the method 256

Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E.
Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome 264

Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V.
How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease 273

Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения

М.Е. Стаценко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

С.В. Туркина, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Ю.Е. Лопушкова, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

М.А. Косивцова, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>, marinalekcandrovna@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. Количество больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с каждым годом увеличивается. Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается вторичная митохондриальная дисфункция. В связи с этим привлекают внимание исследователей препараты, оказывающие терапевтические эффекты на уровне митохондрий, одним из которых является мелдоний. Он хорошо зарекомендовал себя в лечении различных заболеваний, однако оценка клинической эффективности мелдония у коморбидных пациентов с ХСН и ХОБЛ до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования. Изучить влияние мелдония в составе базисной терапии на клиническое состояние, основные функциональные параметры сердца и легких и качество жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое исследование было включено 60 пациентов с ХСН II А-стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2020 г.) и ХОБЛ I III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) в стадии ремиссии (возраст 45–70 лет). Больные были разделены на две группы: 1-я – основная (n = 30) с ХСН и ХОБЛ, принимали в дополнение к базисной терапии мелдоний в дозировке 1 000 мг/сут, 2-я – контрольная (n = 30), находилась только на базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Период наблюдения – 12 нед.

Результаты. У больных с ХСН и ХОБЛ в динамике терапии с включением мелдония наблюдалось уменьшение выраженности клинических симптомов, достоверное улучшение основных структурно-функциональных параметров сердца, функции внешнего дыхания, качества жизни (КЖ).

Выводы. Установлено значимое благоприятное влияние комбинированной терапии с включением мелдония на клинико-функциональные параметры сердца и легких, показатели КЖ у больных ХСН и ХОБЛ, что позволяет рекомендовать мелдоний в составе комбинированной терапии у коморбидных больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, митохондриальная дисфункция, эндотелий, мелдоний

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(6):13–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail E. Statsenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Marina A. Kosivtsova, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>, marinalekcandrovna@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. The number of patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing every year. In both CHF and COPD, secondary mitochondrial dysfunction is observed. In this regard, the attention of researchers is attracted by drugs that have their therapeutic effects at the level of mitochondria, one of which is meldonium. Meldonium has proven itself in the treatment of various diseases, however, the evaluation of the clinical efficacy of meldonium has not yet been carried out in comorbid patients with CHF and COPD.

Aim. To study the effects of meldonium as part of basic therapy on the clinical condition, the main functional parameters of the heart and lungs, and the quality of life in patients with CHF and COPD.

Materials and methods. The randomized open study included 60 patients with CHF II A stage, II–III FC (clinical recommendations of the RSC, OSSN 2020) and COPD I–III degree of airflow limitation (GOLD 2021 classification) in remission (age 45–70 years). The patients were divided into 2 groups: the 1st group – the main group (n = 30) with CHF and COPD took meldonium at a dosage of 1000 mg/day in addition to the basic therapy, the 2nd group – the control group (n = 30) was only on basic therapy for CHF and COPD. The observation period is 12 weeks.

Results. In patients with CHF and COPD, in the dynamics of therapy with the inclusion of meldonium, as a result, the severity of clinical symptoms decreased, improvement was revealed in the main structural and functional parameters of the heart, external respiration function, and quality of life. Conclusions: a significant beneficial effect of combination therapy with the inclusion of meldonium on the clinical and functional parameters of the heart and lungs, indicators of quality of life in patients with CHF and COPD has been established, which makes it possible to recommend the use of meldonium as part of combination therapy in comorbid patients.

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, mitochondrial dysfunction, endothelium, meldonium

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом количество пациентов с ХСН и ХОБЛ неуклонно растет. Сочетание данных заболеваний плохому прогнозу и высокой летальности у этой категории пациентов [1, 2]. Тесная взаимосвязь ХСН и ХОБЛ обусловлена общими факторами риска: возрастом, табакокурением, гиподинамией, нерациональным питанием [3].

Больные с ХОБЛ имеют высокий риск развития ХСН. Частота встречаемости ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10–20%. В то же время ХОБЛ при ХСН наблюдается в 9–13% случаев. Известно, что ХСН способствует ухудшению прогноза и увеличению частоты госпитализаций у больных ХОБЛ. Также отмечено увеличение распространенности ХСН и сердечно-сосудистых осложнений при нарастании степени тяжести ХОБЛ. ХОБЛ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [1, 2]. У пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ по сравнению с больными с ХСН без ХОБЛ отмечается более низкая переносимость физической нагрузки, более значимое ухудшение качества жизни, им чаще требуется госпитализация в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний [4–6].

Одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования при ХСН и ХОБЛ является гипоксия органов и тканей. На фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (РААС и САС) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты: повреждение кардиомиоцитов, апоптоз, ишемия в результате микрососудистой дисфункции, нарушение транспорта внутриклеточного кальция, что приводит к ремоделированию правого и левого желудочков с формированием симптомокомплекса ХСН [2, 7–12].

В основе реализации многих указанных реакций лежит т. н. вторичная митохондриальная дисфункция, которая сопровождается в т. ч. поражением сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [13–17].

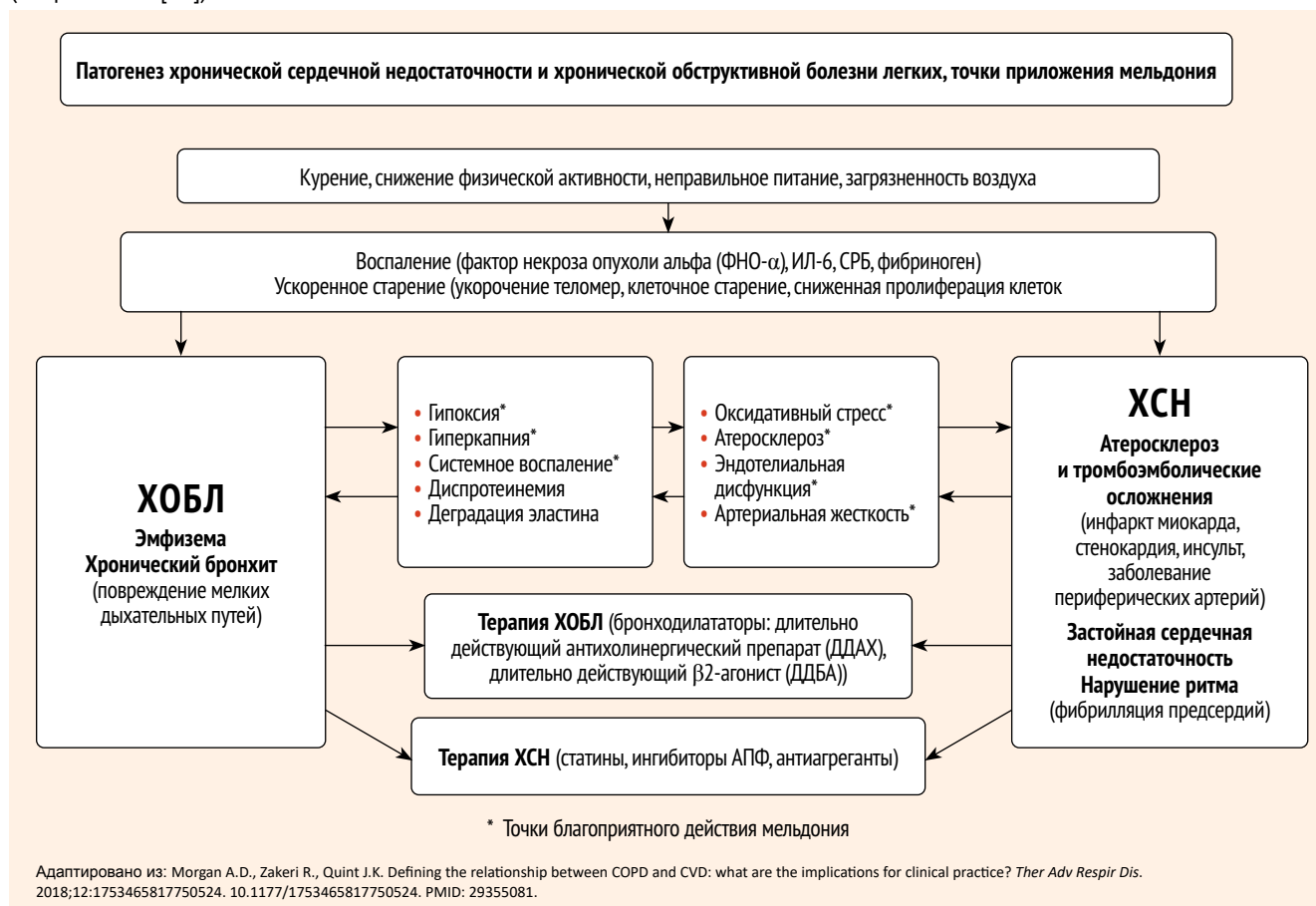
При наличии у больного ХСН повреждается структура и функция митохондрий. В результате активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), выработка активных форм кислорода (АФК) и накопление ионов кальция в митохондриях. Развивается асептическое воспаление в кардиомиоцитах, которое способствует снижению сердечной функции, увеличению размеров кардиомиоцитов, их преждевременному старению и гибели. Формируется фиброз миокарда, и ХСН прогрессирует [15, 18–21].

В основе митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, как правило, лежит хроническое воздействие сигаретного дыма, который инициирует воспалительную реакцию в макрофагах и эпителиальных клетках, приводя к хронической воспалительной реакции (выработка IL-1, TNF-α и интерферона-γ). Происходит образование активных форм кислорода (АФК), запускается перекисное окисление липидов (ПОЛ), формируется карбонильный стресс, который способствует образованию неоантигенов в форме карбонилированного собственного белка, а это стимулирует образование аутоантител, в т. ч. в легочном эпителии и эндотелии сосудов [16, 17, 22]. Также АФК в сосудистом русле связываются с NO в стенке сосуда, образуя мощный окислитель – пероксинитрит. Он окисляет белки, участвующие в сократительной функции миокарда, и блокирует ионные каналы в митохондриях, приводя к их дисфункции. Пероксид водорода, образующийся при дисфункции митохондрий, усугубляет воспаление в сосудистой стенке и способствует кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, в т. ч. коронарных, что увеличивает прогрессирование ХСН.

Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами (увеличение ЭТ-1, снижение концентрации NO в крови), изменения сосудистого русла непосредственно в бронхиальной стенке вносят значимый вклад в формирование необратимой бронхиальной обструкции и хронической легочной гипертензии [23–25].

Оба заболевания – ХСН и ХОБЛ усугубляют течение друг друга за счет общих звеньев патогенеза, в т. ч. на уровне

- **Рисунок.** Патогенез хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких, точки приложения мельдония (адапт. из [36])
- **Figure.** Pathogenesis of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease, endpoints of meldonium therapy (adapted from [36])



митохондриальной дисфункции. Таким образом, больные с XCH и ХОБЛ представляют собой особый фенотип пациентов, который требует персонализированного подхода к обследованию и лечению ввиду более тяжелого клинического состояния этой категории пациентов.

В имеющихся клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ у больных XCH позиционируются пролонгированные агонисты β₂-адренорецепторов и М-холинолитики и их комбинация, а также применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при частых обострениях ХОБЛ. Для терапии XCH у таких коморбидных с ХОБЛ больных рекомендованы к использованию: ИАПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), кардиоселективные β-блокаторы, диуретики [2]. Однако до сих пор существует много вопросов, связанных с недостаточной эффективностью базисной терапии. В связи с этим привлекают внимание препараты, действующие на уровне митохондрий. Одним из корректоров вторичной митохондриальной дисфункции является мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®, «Гриндекс», Латвия), который принадлежит к группе цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающий защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Особенностью механизма его действия является блокирование попадания длинноцепочечных жирных

кислот в митохондрии (при этом короткоцепочечные жирные кислоты свободно проникают в митохондрии), тем самым предупреждается повреждение и гибель митохондрий. Милдронат хорошо зарекомендовал себя в лечении больных с ИБС, XCH, у пациентов с поражением нервной системы, астеническим синдромом [26–35]. Возможный механизм действия и точки приложения мельдония с учетом патогенеза XCH и ХОБЛ представлены на *рисунке* [36].

Однако всесторонняя оценка клинической эффективности применения мельдония у коморбидных пациентов с XCH и ХОБЛ до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования – изучить влияние мельдония в дополнение к базисной терапии на клиническое состояние, параметры функции сердца и легких, выраженность эндотелиальной дисфункции и качество жизни у пациентов с XCH и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное открытое исследование было включено 60 пациентов с XCH II A-стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2020 г.) и ХОБЛ I III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) в стадии ремиссии. У всех больных в анам-

незе был перенесенный инфаркт миокарда давностью от года до 5 лет. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол №193-2014.

Критерии исключения из исследования: неконтролируемая злокачественная артериальная гипертония, стенокардия напряжения IV ФК, нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда, фибрилляция предсердий, декомпенсированная ХСН, тяжелые заболевания эндокринной системы и другие состояния, которые могли повлиять на результаты исследования.

Все пациенты были разделены на две группы: 1-я – основная (n = 30 пациентов) с ХСН и ХОБЛ, принимали в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний (Милдронат и др.) в дозировке 1 000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30 пациентов), находилась только на базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Период наблюдения за пациентами составил 12 нед. Больные были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, тяжести проявлений ХСН и ХОБЛ, а также по принимаемым дозам базисной терапии сердечной недостаточности (эналаприл 5,5–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг) и ХОБЛ: олодатеола гидрохлорид/тиотропия бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут). Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Исходно и через 12 нед. терапии оценивали: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ%), градиент давления в легочной артерии, концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови, параметры функции внешнего дыхания (ФВД), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), показатели качества жизни пациентов.

ФВ ЛЖ% и градиент давления в легочной артерии определяли на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Анализировали показатели ФК ХСН, ТШХ, ШОКС до и после проводимой терапии.

Показатели ФВД определяли на аппарате Spirosoft Fukuda 3000 (Япония).

SpO₂ до и после проведения теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата «ЛАКК – ОП» (Россия).

Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме изучали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia).

NO определяли колориметрическим методом по совокупности NO³⁻ и NO²⁻ с помощью реакции Грисса (R&D Systems, США, Канада), уровень ЭТ-1 – количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&D Systems, США, Канада).

Для оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник, определяющий качество жизни у больных ХСН. Учитывались физический, психологический, общий и медицинский компоненты [37–39].

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Переменная	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)	2-я группа (только базисная терапия)	p
Количество больных	30	30	p > 0,05
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	28,2 [26,1; 33,3]	27,6 [24,5; 34,4]	p > 0,05
Женщины, %	7 (23,4%)	4 (18,3%)	p > 0,05
Мужчины, %	23 (76,6%)	26 (86,7%)	p > 0,05
АГ, %	100	100	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	p > 0,05
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	p > 0,05
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	p > 0,05
ХСН, ФК	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	p > 0,05
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	310,0 [200,0; 330,0]	p > 0,05
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	p > 0,05
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,0 [20,0; 40,0]	31,0 [25,0; 36,0]	p > 0,05
ИКЧ, пачка/лет	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	p > 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	p > 0,05
ОФВ1	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	p > 0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	p > 0,05

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН ФК – функциональный класс ХСН, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ИКЧ – индекс курящего человека, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно.

CAT – тест, оценивающий качество жизни больных ХОБЛ. Выраженность одышки анализировали по шкале Medical Research Council Scale (mMRC).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – проценти соответственно, для качественных показателей – частоты встречаемости (%). Сравнение данных двух независимых выборок по количественному показателю изучали с помощью критерия Манна – Уитни. Анализ полученных результатов до и после лечения в каждой группе проводился по критерию Вилкоксона. Качественные признаки оценивали с использованием точного метода Фишера. Достоверными считали различия показателей при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В конце 12 нед. терапии у больных обеих групп наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ, однако значения не достигли критериев достоверности (табл. 2). Так, в 1-й группе больных ФВ ЛЖ увеличилась на 2,1%, во 2-й группе – на 1,0% ($p > 0,05$). Градиент давления в легочной артерии статистически значимо уменьшился только в 1-й группе больных на -4,8% в сравнении с группой контроля. Отмечено снижение концентрации NT-proBNP в обеих группах пациентов. Так, в основной группе уровень NT-proBNP снизился на 10,5%, а в группе контроля – на 1,3% (в обеих группах недостоверно). Обращает на себя внимание, что на фоне проводимой терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН (с 2,5 балла [2,0; 3,0] до терапии vs 2,0 балла [2,0; 3,0]), значимо улучшилось клиническое состояние пациентов, о чем свидетельствует уменьшение баллов по шкале ШОКС с 6,0 балла [5,0; 7,0] исходно до 5,0 балла [4,0; 6,0] через 12 нед. комбинированной терапии (терапии с мельдонием). В группе контроля значение ШОКС у пациентов практически не изменилось. При включении мельдония в состав комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечено улучшение переносимости физической нагрузки при проведении ТШХ (305,0 м [250,0; 320,0] до лечения vs 320,0 м [280,0; 360,0]; $p < 0,05$). В контрольной группе пациентов с ХСН и ХОБЛ статистически значимых изменений со стороны ФК ХСН, показателей ШОКС и ТШХ через 12 нед. терапии не установлено. Разница между группами по показателям оценки ФК ХСН и ШОКС статистически значима.

Важно отметить, что при применении мельдония в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ было выявлено достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД): увеличилась жизненная емкость легких (ЖЕЛ) с 66,5 до 71,0%, вырос индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ) с 65,0 до 69,0% через 12 нед. терапии. В группе сравнения у пациентов, принимавших только препараты базисной терапии ХСН и ХОБЛ, статистически значимых изменений ЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ не было (табл. 3). Установлено достоверное различие между исследуемыми группами при оценке мгновенной объемной скорости при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅). Так, в основной группе прирост этого показателя составил 12,5% в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось.

Наряду с улучшением показателей ФВД, в основной группе больных статистически значимо улучшился показатель уровня насыщения крови кислородом SpO₂ после проведения ТШХ (93,0% [91,0; 94,0] vs 94,0% [93,0; 95,0]), в группе контроля значимых изменений этого показателя не наблюдалось (92,0% [91,0; 93,0] vs 93,0% [92,0; 93,0]).

ФЖЕЛ% – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ% – жизненная емкость легких, ОФВ₁/ЖЕЛ% – индекс Тиффно, МОС 25% – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% – мгновенная

● **Таблица 2.** Структурно-функциональные параметры сердца на фоне терапии

● **Table 2.** Structural and functional parameters of the heart while receiving therapy

Показатели	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)		2-я группа (только базисная терапия)	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,0 [40,0; 56,0]	48,5 [46,0; 54,0]	49,0 [41,0; 54,0]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,0 [20,0; 40,0]	29,5 [20,0; 32,0]*	31,0 [25,0; 36,0]	30,0 [25,0; 35,0]
NT-proBNP, фмоль/мл	227,5 [112,2; 421,2]	203,4 [113,0; 330,5]	219,0 [183,9; 362,7]	216,1 [151,7; 347,1]
ФК ХСН, баллы	2,5 [2,0; 3,0]	2,0*# [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	320,0* [280,0; 360,0]	310,0 [200,0; 330,0]	320,0 [220,0; 340,0]
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	5,0*# [4,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]

* $p < 0,05$ внутри группы. # $p < 0,05$ между группами.

● **Таблица 3.** Параметры функции внешнего дыхания на фоне терапии (Me [Q 25; Q75])

● **Table 3.** Parameters of the pulmonary function test while receiving therapy (Me [Q 25; Q75])

Показатели	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)		2-я группа (только базисная терапия)	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
ФЖЕЛ, %	57,0 [48,0; 71,0]	58,0 [49,5; 69,5]	61,0 [47,0; 76,0]	62,0 [46,0; 71,0]
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	49,0 [39,0; 61,0]	54,0 [41,0; 68,0]	54,0 [41,0; 70,0]
ЖЕЛ, %	66,5 [56,0; 73,0]	71,0 [57,0; 79,0]*	68,0 [54,0; 78,0]	69,0 [62,0; 82,0]
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	65,0 [57,0; 69,0]	69,0 [59,0; 70,0]*	66,5 [62,0; 69,0]	68,0 [62,0; 70,0]
МОС 25%	42,5 [29,0; 57,0]	44,0 [32,0; 57,0]	35,0 [25,0; 52,0]	35,0 [23,0; 49,0]
МОС 50%	26,0 [18,0; 41,0]	28,0 [18,0; 44,0]	32,0 [21,0; 39,0]	33,0 [21,0; 42,0]
МОС 75%	32,0 [20,0; 43,0]	36,0# [21,0; 44,0]	37,0 [29,0; 43,0]	37,0 [29,0; 53,0]
SpO ₂ , %	96,0 [96,0; 97,0]	96,5 [96,0; 98,0]	96,0 [95,0; 97,0]	96,0 [95,0; 97,0]
SpO ₂ после ТШХ, %	93,0 [91,0; 94,0]	94,0 [93,0; 95,0]*	92,0 [91,0; 93,0]	93,0 [92,0; 93,0]

* $p < 0,05$ внутри группы. # $p < 0,05$ между группами. ФЖЕЛ% – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ% – жизненная емкость легких, ОФВ₁/ЖЕЛ% – индекс Тиффно, МОС 25% – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% – мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

● **Таблица 4.** Качество жизни больных, включенных в исследование (Me [Q 25; Q75])

● **Table 4.** Quality of life of patients included in the study (Me [Q 25; Q75])

Показатели	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)		2-я группа (только базисная терапия)	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
Оценка одышки по шкале Medical Research Council Scale (mMRC), баллы	3,0 [2,0; 4,0]	2,0* [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]
Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), баллы	25,0 [21,0; 29,0]	21,5* [14,0; 27,0]	26,0 [17,0; 32,0]	23,5 [17,0; 32,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), общий балл	51,5 [40,0; 63,0]	49,5* [39,0; 60,0]	49,0 [27,0; 65,0]	46,0 [31,0; 65,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), физический компонент	25,5 [18,0; 29,0]	24,0* [18,0; 31,0]	22,0 [16,0; 32,0]	21,5 [15,0; 32,5]
Миннесотский опросник (MLHFQ), психологический компонент	12,5 [6,0; 17,0]	11,0 [6,0; 16,0]	11,0 [5,0; 15,0]	10,5 [5,0; 15,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), общий и медицинский компоненты	13,0 [8,0; 18,0]	12,5 [7,0; 17,0]	14,5 [8,0; 23,5]	14,5 [6,5; 23,5]

* $p < 0,05$ внутри группы. * $p < 0,05$ между группами.

объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% – мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

По результатам наших предыдущих исследований было установлено, что пациенты с ХСН и ХОБЛ имеют более тяжелое клиническое состояние и выраженное нарушение эндотелиальной функции сосудов в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. У больных с сопутствующей ХОБЛ отмечались достоверно более низкие значения NO и высокие показатели ЭТ-1 в крови [11, 12, 40].

Концентрация NO в крови у больных с ХСН и ХОБЛ, находящихся на терапии с включением мельдония, через 12 нед. достоверно увеличилась с 38,0 мкмоль/л (32,7; 56,2) до 51,5 мкмоль/л (42,2; 65,7), а уровень ЭТ-1 статистически значимо снизился с 1,7 пг/мл (1,1; 1,9) исходно до 1,5 пг/мл (0,9; 1,6) в конце терапии в отличие от больных, которые получали только препараты базисной терапии, где уровень NO и ЭТ-1 через 12 нед. терапии практически не изменился (37,9 мкмоль/л [32,7; 48,4] до vs 38,0 мкмоль/л [35,3; 50,0] после и 1,2 пг/мл [1,0; 1,8] до vs 1,1 пг/мл [0,5; 1,8] после соответственно).

Качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ достоверно улучшилось только в 1-й группе пациентов в сравнении со 2-й, где статистически значимых изменений не наблюдалось (табл. 4). В основной группе больных с ХСН и ХОБЛ, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, отмечено уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC на 33,3%, (с 3,0 балла [2,0; 4,0] исходно до 2,0 балла [2,0; 3,0] после 12-недельной терапии,

$p < 0,05$), разница между группами достоверна. Статистически значимо снизилось количество баллов при проведении оценочного CAT-теста на 14,0%.

При анализе Миннесотского опросника был установлен вклад каждого компонента на качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ. Так, физический компонент составил 46,9%, психологический – 20,2%, общий и медицинский компоненты – 32,9%. Таким образом, наибольшее влияние на качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ оказывает физическое состояние пациентов. После проведенной терапии в основной группе больных отмечено достоверное снижение общего количества баллов по Миннесотскому опроснику на 3,8%. В группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний, отмечалось достоверное уменьшение набранных баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника на 5,8% в сравнении с группой больных, находящихся только на терапии базисными препаратами. В группе контроля значимых достоверных изменений по шкале mMRC, показателям CAT-теста, Миннесотского опросника не отмечалось.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных 1-й группы наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между: SpO_2 и ФЖЕЛ ($r = 0,48$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = 0,65$; $p < 0,05$), МОС 25% ($r = 0,42$; $p < 0,05$), МОС 50% ($r = 0,38$; $p < 0,05$), МОС 75% ($r = 0,48$; $p < 0,05$), а также шкалой mMRC и ФЖЕЛ ($r = -0,48$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,50$; $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), МОС 25% ($r = -0,46$; $p < 0,05$), МОС 50% ($r = -0,55$; $p < 0,05$), МОС 75% ($r = -0,49$; $p < 0,05$), CAT-тестом ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Установлена корреляционная связь между CAT-тестом и ТШХ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), Миннесотским опросником ($r = 0,50$; $p < 0,05$) у пациентов с ХСН и ХОБЛ по окончании 12-недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благоприятное воздействие терапии с включением мельдония в состав базисной терапии у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, обусловлено механизмом действия мельдония на митохондриальную функцию. Милдронат обратимо ингибирует превращение гамма-бутиробетаина (ГББ) в карнитин, переносащий длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, при этом активируется менее кислородозатратный процесс образования АТФ из глюкозы, что особенно важно в условиях гипоксии [26, 41–44].

Милдронат известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект, кардиопротективное действие, что подтверждается полученными результатами. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, находящихся на 12-недельной терапии с включением мельдония отмечено снижение уровня NT-proBNP в крови и увеличение ФВ ЛЖ. Статистически значимо улучшилась переносимость физической нагрузки и отмечена большая дистанция при проведении ТШХ, снижение количества

набранных баллов по шкале ШОКС у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, в сравнении с больными, находящимися исключительно на терапии базисными препаратами. Подобное действие Милдроната описано и в ряде других работ, где на фоне его применения у больных с ХСН отмечалось улучшение клинического состояния, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, снижался функциональный класс сердечной недостаточности [27, 44–47]. Обнаруженные особенности терапии с включением мельдония связаны с тем, что при меньшем поступлении длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии прекращается накопление недоокисленных продуктов в митохондриях и, вероятно, снижается количество АФК. Окислительный стресс, дисбаланс между антиоксидантами и свободными радикалами вызывает побочные эффекты за счет снижения биодоступности NO, аргинина и АТФ, опосредующих развитие хронического воспаления, и дисфункцию эндотелия [48]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что мельдоний при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ корректирует нарушенную эндотелиальную функцию сосудов, о чем свидетельствует повышение уровня NO и снижение уровня ЭТ-1 в крови, чего не наблюдалось в группе контроля [40, 49–51, с. 76]. По-видимому, при уменьшении АФК в сосудистом русле происходит снижение связывания АФК с NO в эндотелии сосудов, тем самым увеличивается его концентрация в крови и снижается уровень ЭТ-1 в сосудистом русле. Уменьшение активности низкоинтенсивного системного воспалительного процесса, индукция NO способствует улучшению притока крови к органам и тканям [41, 51–53]. Вместе с тем при действии Милдроната за счет снижения концентрации карнитина компенсаторно увеличивается выработка ГББ, который по своей геометрии напоминает ацетилхолин. Ацетилхолиновые рецепторы располагаются не только в эндотелии сосудов, но и в большом количестве в бронхах крупного калибра, тогда как в бронхах мелкого калибра преобладают β -адренорецепторы [54]. Это не могло не сказаться на улучшении показателей оценки функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН и ХОБЛ, получающих мельдоний в составе базисной терапии. Вероятно, расширение крупных бронхов обусловлено непосредственным влиянием ГББ на ацетилхолиновые рецепторы бронхов, что способствовало улучшению бронхиальной проходимости и улучшению показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН и ХОБЛ, находящихся на терапии с включением мельдония, в сравнении с больными группы контроля. Изменение параметров ФВД также может свидетельствовать о благоприятном влиянии мельдония в составе базисной терапии больных с ХСН и ХОБЛ на проходимость мелких дыхательных путей. Возможно, это связано с коррекцией мельдонием эндотелиальной дисфункции, улучшением состояния эндотелиальной выстилки в бронхиальном дереве, снижением активности воспаления в мелких бронхиолах, улучшением их кровоснабжения и улучшением проходимости. В работе И.Н. Мышкина и соавт. был также установлен

благоприятный эффект мельдония на проходимость дыхательных путей у пациентов с ХСН и ХОБЛ [45].

Улучшение бронхиальной проходимости способствовало достоверному повышению уровня SpO_2 в крови у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось. Особенно важно, что SpO_2 в этой группе больных увеличился в ходе проведения ТШХ. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении гипоксии на фоне улучшения ФВД.

Применение мельдония в составе комбинированной терапии в течение 12 нед. сопровождалось статистически значимым улучшением показателей качества жизни по всем опросникам. Вероятно, улучшение проходимости дыхательных путей, эндотелиальной функции сосудов, уменьшение гипоксии органов и тканей способствовало улучшению коронарного кровотока. Это, в свою очередь, привело к улучшению структурно-функциональных параметров сердца и уменьшению прогрессирования ХСН (увеличение ФВ ЛЖ, достоверное снижение систолического давления в легочной артерии, снижение концентрации NT-proBNP). На фоне улучшения клинического состояния больных и увеличения толерантности к физической нагрузке (увеличение проходимой дистанции при ТШХ, снижение ФК, уменьшение количества набранных баллов по шкале ШОКС) повысилось качество жизни больных. Обращает на себя внимание достоверное снижение количества набранных баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника, что отражает взаимосвязь между клиническим состоянием и качеством жизни больных. Статистически значимое уменьшение количества набранных баллов по CAT-тесту, а также достоверные корреляционные связи между Миннесотским опросником и CAT-тестом подтверждают тесную взаимосвязь обоих заболеваний. Применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ благоприятно влияет на клиническое состояние и качество жизни таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Включение мельдония 1 000 мг/сут в состав 12-недельной комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ сопровождается улучшением клинического течения ХСН, статистически значимым снижением систолического давления в легочной артерии, уменьшением ФК ХСН, увеличением показателя ТШХ.

2. Применение в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ мельдония способствует статистически значимому увеличению значений показателей ЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, SpO_2 после ТШХ, МОС 75%, что свидетельствует об улучшении функции внешнего дыхания у этой категории пациентов.

3. Отмеченное в ходе 12-недельной комбинированной терапии с мельдонием улучшение клинического состояния больных с ХСН и ХОБЛ может быть опосредовано улучшением эндотелиальной функции сосудистого русла, достоверным увеличением концентрации NO и снижением ЭТ-1 в крови.

4. Назначение мельдония в дополнение к базисной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни пациентов как с ХОБЛ, так и ХСН, статистически значимому снижению набранных баллов по САТ-тесту, шкале mMRC, Миннесотскому опроснику. Отмечено достоверное снижение количества набранных

баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника на фоне приема мельдония в составе базисной терапии больных с ХСН и ХОБЛ.



Поступила / Received 27.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Шляхто Е.В. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrabbekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Shlyakhto E.V. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Малавин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации. М.: 2018. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%D0%B8%D0%B8%D0%A5%D0%A1%D0%9D%D0%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82.pdf>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Arutyunov G.P., Babak S.L., Boytsov S.A. et al. *Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: national clinical guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%D0%B8%D0%B8%D0%A5%D0%A1%D0%9D%D0%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82.pdf>.
3. Токмачев Р.Е., Мухоморова М.С., Будневский А.В., Токмачев Е.В., Овсянников Е.С. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):62–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>. Tokmachev R.E., Mukhomorova M.S., Budnevsky A.V., Tokmachev E.V., Ovsyannikov E.S. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2018;17(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
4. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(6S):51–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2674>. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Hazova E.V., Hasanov N.R., Oslopov V.N. Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kardiologiya*. 2019;59(6S):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2674>.
5. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(2S):47–55. <https://doi.org/10.18087/cardio.2486>. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2019;59(2S):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2486>.
6. Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Малавин А.Г., Ли В.В., Высоцкая Н.В., Задонченко В.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2020;5(5):69–77. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.69-77>. Dolbin S.S., Adasheva T.V., Samorukova E.I., Malyavin A.G., Lee V.V., Vyotskaya N.V., Zadionchenko V.S. Cardiovascular risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;5(5):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.69-77>.
7. Тепляков А.Т., Каложин В.В., Каложина Е.В. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>. Teplyakov A.T., Kalozhin V.V., Kalozhina E.V. Pathology of peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulleten' Sibiroj Meditsiny*. 2017;16(1):162–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
8. Жила О.В., Шапорова Н.Л., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Кадинская М.И., Галкина О.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;11(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/471>. Zhila O.V., Shaporova N.L., Menshutina M.A., Achkasova V.V., Kadinskaya M.I., Galkina O.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease associated with smoking and smoking cessation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/471>.
9. Almagro P., Acosta E., Navarro A., Murillo M.F., Valdivielso S., de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp*. 2019;219(5):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.01.007>.
10. Бородин А.В., Кароли Н.А., Ребров А.П. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и с отсутствием хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>. Borodkin A.V., Karoli N.A., Rebrov A.P. Features of chronic heart failure in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;4(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>.
11. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2019;1(1):107–111. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. Study of arterial stiffness and C-reactive protein level in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2019;1(1):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
12. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(4):277–283. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2021;11(4):277–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>.
13. Chistiakov D.A., Shkurat T.P., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Annals of Medicine*. 2018;50(2):121–127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>.
14. Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Grechko A.V., Starodubova A.V., Ivanova E., Nikiforov N.G., Orekhov A.N. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes. *Front Mol Biosci*. 2021;8:671908. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.671908>.
15. Bahaghigat H.K., Darwesh A.M., Sosnowski D.K., Seubert J.M. Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Eoxylipids. *Cells*. 2020;9(7):1565. <https://doi.org/10.3390/cells9071565>.
16. Ryter S.W., Rosas I.O., Owen C.A., Martinez F.J., Choi M.E., Lee C.G. et al. Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):266–272. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-585MG>.
17. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur Res Rev*. 2020;29:200165. <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>.
18. Лобанова О.А., Голованова Н.Э., Гайковская Л.Б. Роль митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(6):606–616. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29404824>. Lobanova O.A., Golovanova N.E., Gaykovaya L.B. The role of mitochondrial dysfunction and energy metabolism disorders in the pathogenesis of chronic heart failure. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(6):606–616. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29404824>.

19. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716–3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>.
20. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res.* 2020;126(4):533–551. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889>.
21. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):653–664. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0286-9>.
22. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):71–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>.
23. Theodorakopoulou M., Alexandrou M., Bakaloudi D., Pitsiou G., Stanopoulos I., Kontakiotis T., Boutou A. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Research.* 2021;7(2):00983–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>.
24. Кремис И.С., Букреева Е.Б., Геренг Е.А., Боярко В.В., Буланова А.А., Зенгер Г.В. Морфометрическая характеристика сосудов микроциркуляторного русла бронхиального дерева у курящих лиц, страдающих и не страдающих хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2018;33(1):79–85. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-79-85>.
25. Kremis I.S., Bukreeva E.B., Gereng E.A., Boyarko V.V., Bulanova A.A., Zenger G.V. Morphometric characteristics of microvasculature vessels of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(1):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-79-85>.
26. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;4(1):11–15. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-11-15>.
27. Akhmineeva A.K., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2014;4(1):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-11-15>.
28. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonium. *Медицинский совет.* 2021;14(4):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
29. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;14(4):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
30. Dzerve V. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Meldonate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118>.
31. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України. Кардіоневрологія.* 2012;1(57):48–53. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
32. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome. *Liki Ukraine. Kardionevrologiya.* 2012;1(57):48–53. Available at: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
33. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль rFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):54–59. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2014/ta2014_1_pp/rol-rfox-ingibitorov-v-lechenii-bolnykh-s-ostroy-ischemiy-miokarda.
34. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. The role of rFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2014/ta2014_1_pp/rol-rfox-ingibitorov-v-lechenii-bolnykh-s-ostroy-ischemiy-miokarda.
35. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2017;57(4):58–63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
36. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of short-term therapy with meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
37. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека.* 2017;(339):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
38. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of medical correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary heart disease and comorbid pathology. *Farimateka.* 2017;(339):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
39. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека.* 2005;(13):99–104. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
40. Sustina Z.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in ischemic stroke: the effectiveness of Meldonate. *Farimateka.* 2005;(13):99–104. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
41. Логинова И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига; 2012. Режим доступа: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf.
42. Loginina I.P., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in neurology.* Riga; 2012. Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf.
43. Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., Федин П.А., Медведев Р.Б., Болотова Т.А. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>.
44. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Shabalina A.A., Fedin P.A., Medvedev R.B., Bolotova T.A. Chronic forms of cerebrovascular accidents and neuroprotection: clinical efficacy of the use of meldonium (Mildronate). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10):14–21. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>.
45. Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры). *Медицинский алфавит.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
46. Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Efficacy and safety of Meldonate in treatment of postinfectious asthenic syndrome (clinical examples). *Medical Alphabet.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
47. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>.
48. Токмачев Р.Е., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Кожевникова С.А. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: особенности клинико-инструментального, лабораторного статуса и качества жизни больных с сочетанной патологией. *Врач-аспирант.* 2017;82(3):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29060818>.
49. Tokmachev R.E., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V., Kozhevnikova S.A. Chronic heart failure and metabolic syndrome: the characteristics of clinical, instrumental, laboratory status and life quality of patients with associated pathology. *Postgraduate Doctor.* 2017;82(3):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29060818>.
50. Либис Р.А., Душина А.Г., Олейник Е.А. Особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(6):513–519. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-513-519>.
51. Libis R.A., Dushina A.G., Oleynik E.A. Peculiarities of chronic heart failure with preserved ejection fraction in patients with essential hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2013;19(6):513–519. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-513-519>.
52. Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом. *Наука и здравоохранение.* 2020;22(2):93–99. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.011>.
53. Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H., Petrova Ju.V., Yurkovskaya O.A., Zhazykbaeva L.K. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction. *Science & Healthcare.* 2020;22(2):93–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.011>.
54. Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Особенности эндотелиальной функции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник ВолгГМУ.* 2017;62(2):74–77. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1499680067-vestnik-2017-2-2930.pdf>.
55. Lopushkova Yu.E., Shilina N.N. Features of endothelial function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of VolgSMU.* 2017;62(2):74–77. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1499680067-vestnik-2017-2-2930.pdf>.
56. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Рига: АО Гриндекс; 2013. Режим доступа https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
57. Dzerve V.Ya., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in cardiology. Research review.* Riga: AO Grindeks; 2013. (In Russ.) Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
58. Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):146–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.

- Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Therapy*. 2020;(7):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
43. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>. Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
 44. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия*. 2020;40(6):139–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>. Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Therapy*. 2020;40(6):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
 45. Мышкина И.Н., Абдукаримова Г., Абитова Р., Агibalов С., Исламова Г., Шируллаев И. Оптимальные подходы к метаболической реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники. *Вестник КазНМУ*. 2014;2(2):29–31. Режим доступа: <https://news.kaznmu.kz/wp-content/uploads/2014/06/Вестник-КазНМУ-№-22-2014.pdf>. Myshkina I.N., Abdulkarimova G., Abitova R., Agibalov S., Islamova G., Shirullaev I. Optimal approaches to metabolic rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a polyclinic. *Vestnik KazNMU*. 2014;2(2):29–31. (In Russ.) Available at: <https://news.kaznmu.kz/wp-content/uploads/2014/06/Вестник-КазНМУ-№-22-2014.pdf>.
 46. Сычева А.С., Царегородцев С.В., Кебина А.Л., Верткин А.Л. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019;(2):11. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>. Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V., Kebina A.L., Vertkin A.L. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation. *Lechaschi Vrach*. 2019;(2):11. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
 47. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILLS II. *Здоров'я України*. 2010;(7):24–25. Режим доступа: <https://www.health-ua.com/article/14279-effektivnost-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni-serdtca-rezultaty>. Dzerve V. Efficacy of Mildronat in treatment of coronary heart disease: results of the study MILLS II. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2010;(7):24–25. (In Russ.) Available at: <https://www.health-ua.com/article/14279-effektivnost-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni-serdtca-rezultaty>.
 48. Castellon X., Bodanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endotelian Dysfunction. *Eging Dis*. 2016;7(1):81–89. <https://doi.org/10.14336/D.2015.0803>.
 49. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия*. 2020;(5):94–101. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V., Uralpova E.I. The effect of meldonium on arterial stiffness and the level of C-reactive protein in complex therapy of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;(5):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
 50. Лопушкова Ю.Е. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. В: Петров В.И. (ред.). *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Волгоград. 19–22 апреля 2017 г.* Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2017. 864 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2017-12/77385-sbornik_75_konferencii_volggnu_-19-22_aprelja_2017.pdf. Lopushkova Yu.E. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. In: Petrov V.I. (ed.). *Advanced topics of experimental and clinical pharmacology: proceedings of the 75th Open Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students of Volgograd State Medical University with international participation. Volgograd. April 19–22, 2017* Volgograd: Volgograd State Medical University Publishing House; 2017. 864 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2017-12/77385-sbornik_75_konferencii_volggnu_-19-22_aprelja_2017.pdf.
 51. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Особенности эндотелиальной функции и микроциркуляторных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. В: *XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием): сборник тезисов. Москва, 18–20 ноября 2020 г.* М.; 2020. Режим доступа <https://congress2020.rmnot.ru/nkt-menu/congress-rmaterial.html>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Features of endothelial function and microcirculatory disorders in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. In: *XV National Congress of Physicians (with international participation): collection of abstracts. Moscow, November 18–20, 2020*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://congress2020.rmnot.ru/nkt-menu/congress-rmaterial.html>.
 52. Premer C., Kanelidis A., Hare J., Schulman I. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006>.
 53. Хейло Т.С., Данилгородская Ю.А., Назаренко Г.Б., Мартынов А.И. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Милдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга. *Терапия*. 2020;(3):105–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>. Heylo T.S., Danilogsorkaya J.A., Nazarenko G.B., Martynov A.I. Estimation of the influence of 6 week therapy by meldonium (mildronate) at bulbar capillaroscopy indexes in chronic ischemic heart and brain disease female patient. *Therapy*. 2020;(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.
 54. Зыков К.А., Викентьев В.В., Голобородова И.В., Копченков И.И., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., Соколов Е.И. Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(12):91–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>. Zikov K.A., Vikentyev V.V., Goloborodova I.V., Kopchenov I.I., Bondarev O.V., Guseva T.F., Sokolov E.I. The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com

Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Косивцова Марина Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; marinalekandrovna@yandex.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head the Department of Internal Diseases of the Pediatric and Dental Faculties of the Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

Marina A. Kosivtsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; marinalekandrovna@yandex.ru

Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В.Н. Шишкова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

А.И. Мартынов², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Синдром астении (СА) является актуальной проблемой в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ввиду высокой частоты встречаемости независимо от тяжести перенесенного заболевания.

Цель проведения субанализа данных многоцентрового контролируемого рандомизированного клинического исследования ТОНУС – оценить эффективность и безопасность терапии СА мельдонием у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В анализ включены 880 пациентов с СА, перенесших COVID-19 в течение последних 6 мес. Эффективность терапии СА оценивалась по шкале MFI-20, таблицам Шульце и шкале общего клинического впечатления (CGI). Все пациенты ранее были рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в ТОНУС-1 пациентов без сопутствующей патологии (получавших в основной группе мельдоний 500 мг/сут в течение 14 дней), а в ТОНУС-2 – пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, которым в основной группе мельдоний был назначен в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней. В обеих ветвях исследования препаратами в группах сравнения были поливитаминные комплексы.

Результаты. Для групп ТОНУС-1. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 31 (25; 40); D MFI-20 – 35 (–46; 23); значение D эффективности работы (ЭР) – 5 (–11; –2) секунд; доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 92,8%. Для групп ТОНУС-2. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 35 (27; 44); D MFI-20 – 34 (–46; –21), значение D ЭР – 5 (–11; –2), доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 90,8%.

Заключение. В группах пациентов, получавших мельдоний, отмечены значимая положительная динамика и регресс СА в сравнении с группами контроля.

Ключевые слова: астения, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, мельдоний, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания

Благодарности: Авторы благодарят врачей – участников исследования в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования: *Брянск:* Н.А. Курилов, И.М. Садовникова, А.А. Лешкова, М.А. Пурыгина, Т.А. Гудкова, К.С. Ефремова, М.В. Меркушева, М.А. Плетнева, Е.В. Пиневиц; *Волгоград:* В.Ю. Соколова, В.Н. Чумаков, С.Н. Мусаева, С.А. Астрелина, Я.В. Давыдова, Я.Ю. Лукичева, О.А. Непокрытова, А.В. Ситникова; *Вологда:* И.Л. Лялина, Т.В. Падерина, И.Н. Бойко, Е.В. Проворова, В.В. Михайловская; *Воронеж:* Н.А. Жучков, Д.В. Полежаев, Г.Н. Смирнова, А.А. Крышка, О.А. Сафарян, О.Л. Ким, О.С. Филатова, Ю.Г. Аичкина, Д.А. Мануковская, Э.Б. Натарева, Я.Ф. Ануфриева, Н.Э. Жидкости; *Екатеринбург:* Е.Г. Мартемьянова, И.Ю. Гребнева, В.Н. Иванова, А.И. Капралов, А.И. Кострома; *Иркутск:* С.В. Крючкова, О.К. Андреева, А.Г. Глазунова, К.Е. Белькова, М.В. Иванова, К.И. Вошинская, З.Ю. Коломеец; *Кемерово:* О.А. Тамилина; *Краснодар:* Е.М. Гошко, В.С. Несмиянова, Е.Е. Чуйкова, Е.М. Перкова, О.Н. Пивень, К.В. Агренина, У.У. Саркисян; *Красноярск:* Ф.А. Гуреев, И.В. Катанова, Т.А. Майнагашева, Н.Ю. Самохина, К.Б. Абрамов, Е.А. Михалева, Хамыт Кызы Айпери, И.В. Крайсветная; *Курск:* О.О. Братчикова, И.Н. Жукова, Е.С. Шашкова, А.Р. Саакян, Е.С. Зубкова, И.В. Хардинова, А.С. Перепеленко, Е.В. Юнеева; *Липецк:* С.В. Коломыцева, Ю.Е. Копылова, Е.В. Телегей, К.В. Иванова, Ю.А. Кустова, О.Н. Бородин, Н.В. Карабинская, М.В. Феоктистова, В.В. Пак, К.С. Матюшевская, А.В. Назимов, Н.Ю. Шокирова, Т.Ф. Сороченко, А.В. Печенкина, М.И. Мандрыкина, Н.А. Лагуткина, О.А. Старосветская; *Новороссийск:* Е.И. Беспалов, А.М. Журавлев, Е.В. Иванов, М.И. Веригина, А.Л. Бухарина, С.Н. Курдюмова, А.В. Шемякина; *Новосибирск:* О.В. Цветкова, К.И. Сафонова, О.В. Буренкова, Н.А. Чумакова, О.В. Фокина, Н.В. Осокина, Н.В. Силантьева, О.В. Панфилова, В.В. Ламбуцкая, Е.В. Антонова, О.А. Жаботинская, О.А. Колбасенко, Е.А. Кузнецова; *Омск:* А.Г. Михайлов, М.Ж. Петрова, М.В. Ушакова, Е.П. Ельцова, М.В. Петренко, О.В. Волчанина; *Пенза:* Ю.С. Муравьева, Д.О. Филатов, А.С. Костина, А.М. Ильченко, С.Е. Малаева, Е.А. Шевченко, Т.С. Медведева; *Ростов-на-Дону:* А.А. Моренко, А.Х. Цхяян, Е.Э. Сумишевская, Н.И. Имамудинова, А.А. Васищева, М.К. Мазрухо, Д.М. Гаршина, К.Э. Мелик-Степанова, В.А. Куричева; *Рязань:* Н.Н. Сизова, О.А. Алимова; *Санкт-Петербург:* Е.Н. Новикова, Е.А. Саввина, И.Г. Каинбекова, М.Г. Волкова, Ю.С. Соколова, Е.И. Руссу, А.В. Рыбаков, З.Р. Осинская, В.Н. Джанашия, Ю.Н. Сози, И.А. Мальцев, О.Г. Синченко, В.Н. Челак, М.Н. Рапасова, Р.Ю. Шкинунова, М.А. Светличная, С.В. Рожкова, Д.Л. Пагаева, Н.Т. Харебова, М.Г. Караева, Э.И. Сизова, Е.В. Нечволод, Т.Д. Гаглоева, К.Б. Сабанова, Т.Ю. Гарифуллин, М.А. Тагеева; *Саратов:* Н.В. Новокрещенова, Н.В. Крахмалева, Е.В. Семенова, Н.С. Герасимова, О.А. Мосалева, И.А. Воронова, Е.С. Скоробаева, О.А. Францева, А.В. Моисеева; *Симферополь:* В.В. Малинин,

О.В. Дрозденко, И.Г. Немченко, И.А. Хижаз; *Ставрополь*: Н.С. Серков, Г.К. Больбат, М.А. Колмыкова, В.В. Пензова, И.Г. Наумова, Е.В. Козодерова, М.А. Неборская, В.В. Соболева; *Тверь*: Н.Н. Иванова, Е.А. Угарова, О.С. Бочкарева, А.А. Ниязова, Е.Ю. Чумак; *Тула*: А.А. Атяшев, Т.Ю. Барабанова, Е.В. Круковская; *Уфа*: Л.Р. Шарафутдинова, Э.Г. Васильев; *Ярославль*: Т.В. Лобачева, Е.Н. Акимова, Н.Н. Стусь, Е.В. Левченко, Е.А. Савинова.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022;16(6):24–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-24-35>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection

Veronika N. Shishkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Anatoly I. Martynov², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Asthenia is an urgent problem during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) because of its high frequency regardless of the severity of the disease. The purpose of this subanalysis of data from the multicenter controlled randomized clinical trial TONUS was to evaluate the efficacy and safety of meldonium therapy for asthenia in COVID-19 survivors.

Materials and methods. A total of 880 patients with asthenia who underwent COVID-19 within the last 6 months were included in the analysis. The efficacy of asthenia therapy was assessed by the MFI-20 scale, Schulte tables, and the General Clinical Impression (CGI) scale. All patients were previously randomized in two parallel branches of the TONUS study, including patients without concomitant disease in TONUS-1 (who received meldonium 500 mg/day for 14 days in the main group) and patients with cardiovascular or cerebrovascular disease in TONUS-2, who received meldonium at a dose of 1000 mg/day for 42 days in the main group. In both arms of the study, the drugs in the comparison groups were multivitamin complexes.

Results. For the TONUS-1 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased and was 31 (25; 40); MFI-20 –35 (–46; 23); performance value –5 (–11; –2) seconds; proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by the end of follow-up was 92.8%. For TONUS-2 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased to 35 (27; 44); MFI-20 –34 (–46; –21), performance value –5 (–11; –2), proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by end of follow-up – 90.8%.

Conclusion. Significant positive dynamics and regression of asthenia were noted in the groups of patients receiving meldonium in comparison with the control groups.

Keywords: asthenia, new coronavirus infection, postvascular syndrome, meldonium, cardiovascular disease, cerebrovascular disease

Acknowledgements: The authors would like to thank the study participant doctors in the Russian regions, without whom the study would not have been possible: *Bryansk*: N.A. Kurilov, I.M. Sadovnikova, A.A. Leshkova, M.A. Purygina, T.A. Gudkova, K.S. Efremova, M.V. Merkusheva, M.A. Pletneva, E.V. Pinevich; *Volgograd*: V.Yu. Sokolova, V.N. Chumakov, S.N. Musayeva, S.A. Astrelina, Ya.V. Davydova, Ya.Yu. Lukicheva, O.A. Nepokrytova, A.V. Sitnikova; *Vologda*: I.L. Lyalina, T.V. Paderina, I.N. Boyko, E.V. Provorova, V.V. Mikhaylovskaya; *Voronezh*: N.A. Zhuchkov, D.V. Polezhayev, G.N. Smirnova, A.A. Kryshka, O.A. Safaryan, O.L. Kim, O.S. Filatova, Yu.G. Aichkina, D.A. Manukovskaya, E.B. Natarova, Ya.F., Anufriyeva N.E. Zhidkosti; *Yekaterinburg*: E.G. Martem'yanova, I.Yu. Grebneva, V.N. Ivanova, A.I. Kapralov, A.I. Kostroma; *Irkutsk*: S.V. Kryuchkova, O.K. Andreyeva, A.G. Glazunova, K.E. Bel'kova, M.V. Ivanova, K.I. Voshchinskaya, Z.Yu. Kolomeyets; *Kemerovo*: O.A. Tamlina; *Krasnodar*: E.M. Goshko, V.S. Nesmiyanova, E.E. Chuykova, E.M. Perkova, O.N. Piven', K.V. Agrenina, U.U. Sarkisyan; *Krasnoyarsk*: F.A. Gureyev, I.V. Katanova, T.A. Maynagasheva, N.Yu. Samokhina, K.B. Abramov, E.A. Mikhaleva, Khamyt Kyzy Ayperi, I.V. Kraysvetnyaya; *Kursk*: O.O. Bratchikova, I.N. Zhukova, E.S. Shashkova, A.R. Saakyan, E.S. Zubkova, I.V. Khardikova, A.S. Perepelenko, E.V. Yuneyeva; *Lipetsk*: S.V. Kolomytseva, Yu.E. Kopylova, E.V. Telegey, K.V. Ivanova, Yu.A. Kustova, O.N. Borodina; *Moscow*: N.V. Karabinskaya, M.V. Feoktistova, V.V. Pak, K.S. Matyushevskaya, A.V. Nazimov, N.Yu. Shokirova, T.F. Sorochenko, A.V. Pechenkina, M.Y. Mandrykina, N.A. Lagutkina, O.A. Starosvetskaya; *Novorossiysk*: E.I. Bepalov, A.M. Zhuravlev, E.V. Ivanov, M.I. Verigina, A.L. Bukharina, S.N. Kurdyumova, A.V. Shemyakina; *Novosibirsk*: O.V. Tsvetkova, K.I. Safonova, O.V. Burenkova, N.A. Chumakova, O.V. Fokina, N.V. Osokina, N.V. Silant'yeva, O.V. Panfilova, V.V. Lambutskaya, E.V. Antonova, O.A. Zhabotinskaya, O.A. Kolbasenko, E.A. Kuznetsova; *Omsk*: A.G. Mikhaylov, M.Zh. Petrova, M.V. Ushakova, E.P. El'tsova, M.V. Petrenko, O.V. Volchanina; *Penza*: Yu.S. Murav'yeva, D.O. Filatov, A.S. Kostina, A.M. Il'chenko, S.E. Malayeva, E.A. Shevchenko, T.S. Medvedeva; *Rostov-on-Don*: A.A. Morenko, A.Kh. Tskhyayan, E.E. Sumishevskaya, N.I. Imamutdinova, A.A. Vasishcheva, M.K. Mazrukho, D.M. Garshina, K.E. Melik-Stepanova, V.A. Kuricheva; *Ryazan*: N.N. Sizova, O.A. Alimova; *Saint-Petersburg*: E.N. Novikova, E.A. Savvina, I.G. Kainbekova, M.G. Volkova, Yu.S. Sokolova, E.I. Russu, A.V. Rybakov, Z.R. Osinskaya, V.N. Dzhannashiya, Yu.N. Sozi,

I.A. Mal'tsev, O.G. Sinchenko, V.N. Chelak, M.N. Rapasova, R.Yu. Shikunova, M.A. Svetlichnaya, S.V. Rozhkova, D.L. Pagayeva, N.T. Kharebova, M.G. Karayeva, E.I. Sizova, E.V. Nechvolod, T.D. Gagloyeva, K.B. Sabanova, T.Yu. Garifullin, M.A. Tagiyeva; *Saratov*: N.V. Novokreshchenova, N.V. Krakhmaleva, E.V. Semenova, N.S. Gerasimova, O.A. Mosaleva, I.A. Voronova, E.S. Skorobayeva, O.A. Frantseva, A.V. Moiseyeva; *Simferopol*: V.V. Malinin, O.V. Drozdenko, I.G. Nemchenko, I.A. Khizhazi; *Stavropol*: N.S. Serkov, G.K. Bol'bat, M.A. Kolmykova, V.V. Penzova, I.G. Naumova, E.V. Kozoderova, M.A. Neborskaya, V.V. Soboleva; *Tver*: N.N. Ivanova, E.A. Ugarova, O.S. Bochkareva, A.A. Niyazova, E.Yu. Chumak; *Tula*: A.A. Atyashev, T.Yu. Barabanova, E.V. Krukovskaya; *Ufa*: L.R. Sharafutdinova, E.G. Vasil'yev; *Yaroslavl*: T.V. Lobacheva, E.N. Akimova, N.N. Stus', E.V. Levchenko, E.A. Savinova.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I. New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):24–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-24-35>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром астении (СА), сопровождающий течение острого периода многих заболеваний и продолжающийся длительное время после выздоровления, в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции стал особенно актуальным ввиду высокой частоты встречаемости жалоб астенического характера даже среди пациентов, переболевших в легкой или бессимптомной форме [1].

Основными клиническими проявлениями СА являются: выраженная слабость, вплоть до невозможности передвигаться, быстрая утомляемость, резкое снижение физической и умственной работоспособности, повышенная раздражимость к внешним стимулам (яркий свет, звук и т. д.), головная и мышечная боль, различные функциональные нарушения работы желудочно-кишечного тракта, дневная сонливость и бессонница ночью [2].

СА является частым спутником и визитной карточкой многих распространенных хронических сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в т. ч. артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стенокардии, хронической ишемии мозга, перенесенного инсульта и т. д. [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания и состояния, основными клиническими проявлениями которых является СА, относят к различным рубрикам: F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил и R53 Недомогание и утомляемость [4]. Таким образом, вероятность встречаемости тех или иных вариантов СА в реальной клинической практике зависит, во-первых, от специальности врача (невролог, кардиолог, терапевт, инфекционист, психиатр и т. д.), а во-вторых, от эпидемиологической обстановки, поскольку, например, пациент с органическим вариантом СА может перенести также и инфекционное заболевание [2, 4]. Само состояние коморбидности может оказывать влияние на выраженность симптомов СА, что, безусловно, влияет на качество жизни пациентов. Именно СА может свидетельствовать о возникновении или прогрессировании ССЗ или ЦВЗ, что дает возможность вовремя назначить терапию и предотвратить более серьезные осложнения [5]. СА после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2,

обладающим высокой мультиорганной поражающей способностью, характеризуется выраженной утомляемостью и резким снижением физического, интеллектуального и социального функционирования, что сопровождается ухудшением качества жизни [6–10].

Лекарственные препараты, обычно назначаемые при СА, представляют собой средства с разнообразными механизмами действия: от нейропротекторов до адаптогенов и поливитаминных комплексов [11, 12]. Принимая во внимание, что в патогенезе СА одну из ведущих ролей играет энергетический дисбаланс, связанный с развитием ишемии, гипоксии или интоксикации, то и направленность эффективной терапии должна соответствовать направленности нарушений. Таким образом, выбор препарата с разноплановым действием, влияющим как на энергетические процессы в клетках, так и на патогенез возникающих нарушений, можно считать оптимальной терапевтической стратегией. Препаратом, прекрасно подходящим под данное описание, можно считать Милдронат – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, превращающей эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин [13]. Таким образом, уменьшение содержания свободного карнитина в плазме приводит к уменьшению карнитин-зависимого β -окисления жирных кислот, что делает Милдронат универсальным и высокоэффективным регулятором субстратного метаболизма [14]. Вслед за уменьшением концентрации карнитина происходит увеличение синтеза его предшественника – γ -бутиробетаина, обладающего свойствами индуктора оксида азота, – наиболее эффективного из эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов. Благодаря этому реализуются такие эффекты Милдроната, как уменьшение вазоспазма и улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, снижение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов, что дополнительно оптимизирует доставку клеткам кислорода [15]. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с ССЗ терапия Милдронатом способствовала улучшению показателей функции миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке и повышению качества жизни пациентов [16–22]. Помимо кардио- и вазопротективного действия, Милдронат улучшает работу центральной нервной системы, ускоряет период восстановления после пере-

несенного инсульта, увеличивает работоспособность, что представляет собой комплекс эффектов, необходимых для коррекции СА, в т. ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В практике врачей первичного амбулаторного звена на сегодняшний момент в условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2 практически не изучена частота встречаемости различных этиопатогенетических вариантов СА, в т. ч. у пациентов с различными вариантами коморбидности [23–25]. Проведенные небольшие исследования у пациентов с СА показали эффективность препарата Милдронат, однако они не охватывали все самые распространенные в реальной клинической практике варианты СА.

Таким образом, было спланировано и проведено открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ТОНУС, целью которого явилось изучение динамики проявлений СА у пациентов, обратившихся за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу в амбулаторные медицинские учреждения первичного звена здравоохранения, которым был установлен один из вариантов СА (F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил, R53 Недомогание и утомляемость) на фоне курсового применения препарата Милдронат, назначенного согласно зарегистрированным показаниям в действующей инструкции.

Исследование проводилось с февраля по июнь 2021 г., в исследовании приняло участие более 190 врачей амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений в 26 городах Российской Федерации. Исходно в исследовании были обследованы 5179 пациентов с симптомами СА, из которых у 4076 был установлен один из вариантов СА, при этом было получено следующее распределение: с кодом F06.6 – 933 пациента, F48.0 – 298, G93.3 – 1053, R53 – 1243, Z73.0 – 549. Следует отметить, что набор пациентов происходил на приеме как у врачей-специалистов (кардиологов и неврологов), так и у врачей-терапевтов, следствием чего явилось полученное разнообразие как в коморбидной патологии, так и в вариантах СА. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие. Всем включенным пациентам, помимо стандартного клинического осмотра, было выполнено обследование для выявления СА, включавшее оценку по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A), по шкале астении (MFI-20), тесту «Таблицы Шульце» (W. Schulte table), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI), а также для исключения клинически значимых тревоги и депрессии пациентам проводили тестирование по госпитальной шкале HADS. Далее пациенты были рандомизированы в две группы, где в первой к терапии был добавлен препарат Милдронат в капсулах, согласно официальным показаниям (либо по 500 мг 2 раза в день пациентам с коморбидными ССЗ или ЦВЗ в ветви ТОНУС-2, либо 250 мг 2 раза в день пациентам без сопутствующей соматической патологии в ветви ТОНУС-1), а во второй группе пациентам были назначены поливита-

минные комплексные препараты. Длительность наблюдения в группах составила: 42 дня для пациентов с коморбидными ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2); 14 дней для пациентов без сопутствующей соматической патологии (ТОНУС-1). Для всех пациентов были проведены 3 визита: 1-й визит – включение в исследование, 2-й – на 14-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2) и на 7-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии и 3-й – на 42-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ и на 14-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии. Все исследования по оценке выраженности СА, проведенные на 1-м визите, повторяли на 2-м и 3-м визитах. Подробное описание групп и всех результатов исследователи планируют после окончания обработки всех полученных данных. Настоящая статья посвящена проведенному субанализу эффективности терапии препаратом Милдронат у пациентов с СА, перенесших в течение последних 6 мес. новую коронавирусную инфекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий субанализ из 4076 включенных в исследование ТОНУС пациентов было отобрано 880 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушение памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение работоспособности, которым был установлен диагноз G93.3. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно;
- перенесшие в течение последних 6 мес. новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную результатом теста ПЦР (полимеразной цепной реакции), выпиской из стационара или записью в амбулаторной карте;
- показавшие по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов;
- подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по шкале HADS);
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мельдонию;
- беременность, период кормления ребенка грудью;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие пациента в других клинических исследованиях в тот же момент времени;

■ какое-либо состояние, препятствующее применению Милдроната® в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно всем участникам исследования проводили клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в т. ч. семейного, оценку общего состояния, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрических параметров (рост, масса тела), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Пациенты, включенные в исследование с ССЗ или ЦВЗ, получали базовую терапию, включавшую как вторичную профилактику, так и коррекцию всех имеющихся сопутствующих заболеваний, согласно стандартам медицинской помощи (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную, гипогликемическую и т. д.). Наличие симптомов депрессии на момент обращения определяли по шкале HADS. Перед проведением рандомизации пациентам было выполнено нейropsychологическое обследование с целью оценки тяжести проявлений СА, включавшее следующие методики.

1. Выраженность симптомов астении оценивалась:

- по шкале самооценки астении (MFI-20);
- визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A).

2. Тест «Таблицы Шульте» (W. Schulte table) – исследование характеристик работоспособности и внимания. Рассчитывались следующие показатели: эффективность работы, степень вработываемости и психическая устойчивость.

3. Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI). Отражает оценку тяжести состояния и степень терапевтического эффекта изучаемого препарата.

Поскольку все отобранные для субанализа пациенты были исходно рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в одной ветви (ТОНУС-2) пациентов с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ (которым в случае рандомизации в группу Милдроната он был назначен в суточной дозе 1000 мг, и длительность терапии составила 42 дня), а в другой ветви (ТОНУС-1) – пациентов без сопутствующих ССЗ или ЦВЗ (которые в случае рандомизации в группу добавления препарата Милдронат получали его в суточной дозе 500 мг, и длительность терапии составила 14 дней). В обеих ветвях исследования препаратами, которые были добавлены в группы сравнения, являлись поливитаминные комплексы. Таким образом, в настоящем анализе представлены результаты сравнения эффективности терапии препаратом Милдронат в двух группах пациентов (с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ и без таковых), перенесших новую коронавирусную инфекцию в течение предшествующих 6 мес. перед включением в настоящее исследование.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Переменные представляли в виде Me (Q25; Q75) (Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль), доли и частоты в виде Me (CI 95%) (Me – медиана, CI 95% – 95%-й доверительный интервал). Для оценки достоверности различий использовались критерий Манна – Уитни (для несвязанных групп), критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность, точный критерий Фишера. При оценке CI 95% для долей и частот использовали метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-антропометрические характеристики и исходные данные тестирования на выявление СА для всех участников исследования, выделенных из ветвей ТОНУС-1 и ТОНУС-2, показаны в *табл. 1* и *2*. Как видно из представленных данных, группы сравнения были сопоставимы по всем исходным характеристикам для ветви исследования ТОНУС-2. Между группами пациентов, отобранных из ветви исследования ТОНУС-1, отмечались небольшие отличия в возрасте, однако это колебание оставалось в рамках среднего возраста, в распределении по полу (соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2 и 1 : 1 в основной и контрольной группах соответственно) и в значениях ИМТ, различия в которых находились в пределах избыточной массы тела. Также необходимо отметить, что все пациенты, включенные в ТОНУС-2, имели хронические ССЗ (ишемическая болезнь сердца – 181, хроническая сердечная недостаточность – 91, артериальная гипертензия – 235 пациентов) или хронические ЦВЗ (перенесенный инсульт, дисциркуляторную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга – 237 пациентов), в то время как все пациенты из ветви ТОНУС-1 не имели этих заболеваний.

Данные, представленные в *табл. 1* и *2*, позволяют проводить дальнейшее изучение динамических характеристик основных проявлений СА в группах пациентов, получавших Милдронат, и в группах сравнения обеих ветвей исследования ТОНУС ввиду отсутствия значимых различий до начала терапии (оценка по методикам VAS-A, CGI-s, HADS). Таким образом, в каждой ветви исследования ТОНУС группы оказались сопоставимы по распределению астенических проявлений в соответствии с данными предварительного обследования.

Результаты оценки выраженности симптомов СА в динамике по шкале астении (MFI-20) и тесту «Таблицы Шульте» в группах ветви ТОНУС-1 представлены в *табл. 3*. Из полученных данных видно, что за время наблюдения у пациентов обеих групп улучшились параметры самочувствия и эффективности работы. Исследование характеристик внимания и работоспособности по диагностическому тесту «Таблицы Шульте» продемонстрировало улучшение показателей времени выполнения теста пациентами, получавшими Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Эффективность

● **Таблица 1.** Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-1

● **Table 1.** Clinical and demographic data of TONUS-1 branch groups

Параметры	Милдронат 500 мг/сут (n = 361)	Контроль (n = 43)	p
Возраст, лет	44 (35; 55)	36 (28; 48)	0,0031
Вес, кг	75 (68; 85)	75 (64; 83)	0,2331
Рост, см	170 (165; 176)	173 (166; 178)	0,1461
ИМТ, кг/м ²	25,9 (23,3; 28,7)	24,4 (21,9; 27,3)	0,0221
Пол: • мужской; • женский	140 (38,8%) 221 (61,2%)	24 (55,8%) 19 (44,2%)	0,0322
Образование: • без образования; • среднее; • высшее	5 (1,4%) 149 (41,3%) 207 (57,3%)	1 (2,3%) 21 (48,8%) 21 (48,8%)	0,3433
Занятость: • не работает; • учащийся; • работает; • пенсионер	28 (7,8%) 18 (5,0%) 276 (76,5%) 39 (10,8%)	2 (4,7%) 1 (2,3%) 37 (86,0%) 3 (7,0%)	0,7363
Другие вирусные заболевания: • нет; • да	350 (97,0%) 11 (3,0%)	43 (100,0%) 0 (0,0%)	0,6163
Инфекционные невирусные заболевания: • нет • да	361 (100,0%) 0 (0,0%)	43 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы	30 (22; 38)	28 (19; 34)	0,0651
Шкала HADS (шкала депрессии), баллы	6 (4; 7)	7 (4; 7)	0,4111
Шкала HADS (шкала тревоги), баллы	6 (3; 7)	6 (3; 7)	0,5801
Шкала общего клинического впечатления CGI-s: • здоров; • пограничное расстройство; • легкое расстройство; • умеренно-выраженное рас- стройство; • выраженное расстройство; • тяжелое расстройство; • очень тяжелое	0 (0,0%) 54 (15,0%) 129 (35,7%) 131 (36,3%) 39 (10,8%) 8 (2,2%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 7 (16,3%) 17 (39,5%) 16 (37,2%) 3 (7,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,9223

¹ Критерий Манна – Уитни.

² Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³ Точный критерий Фишера.

выполнения работы (ЭР) в данной группе достоверно увеличилась и к концу наблюдения составила 41 (30,1; 50,6) сек, приблизившись у большинства пациентов к нормальным значениям. При сравнении динамических характеристик улучшения в двух группах было установлено, что скорость выполнения теста «Таблицы Шульте» в группе пациентов, получавших Милдронат, достоверно возросла более чем в 2 раза в сравнении

● **Таблица 2.** Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-2

● **Table 2.** Clinical and demographic data of TONUS-2 branch groups

Параметры	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414)	Контроль (n = 62)	p
Возраст, лет	53 (45; 62)	56 (44; 64)	0,4871
Вес, кг	78 (68; 87)	77 (67; 82)	0,3191
Рост, см	169 (164; 175)	169 (165; 174)	0,8471
ИМТ, кг/м ²	27,0 (24,3; 29,8)	26,9 (23,5; 29,1)	0,3501
Пол: • мужской; • женский	149 (36,0%) 265 (64,0%)	26 (41,9%) 36 (58,1%)	0,3662
Образование: • без образования; • среднее; • высшее	7 (1,7%) 194 (46,9%) 213 (51,4%)	1 (1,6%) 27 (43,6%) 34 (54,8%)	0,8743
Занятость: • не работает; • учащийся; • работает; • пенсионер	32 (7,7%) 5 (1,2%) 280 (67,6%) 97 (23,4%)	5 (8,1%) 1 (1,6%) 40 (64,5%) 16 (25,8%)	0,8723
Другие вирусные заболевания: • нет; • да	413 (99,8%) 1 (0,2%)	62 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Инфекционные невирусные заболевания: • нет • да	413 (99,8%) 1 (0,2%)	62 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы	31 (23; 39)	29 (18; 38)	0,1531
Шкала HADS (шкала депрессии), баллы	6 (4; 7)	6 (4; 7)	0,2501
Шкала HADS (шкала тревоги), баллы	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,6351
Шкала общего клинического впечатления CGI-s: • здоров; • пограничное расстройство; • легкое расстройство; • умеренно-выраженное рас- стройство; • выраженное расстройство; • тяжелое расстройство; • очень тяжелое	1 (0,2%) 24 (5,8%) 148 (35,7%) 157 (37,9%) 77 (18,6%) 7 (1,7%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 8 (12,9%) 23 (37,1%) 23 (35,5%) 9 (14,5%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,3953

¹ Критерий Манна – Уитни.

² Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³ Точный критерий Фишера.

с группой контроля. Также было отмечено улучшение значений показателя устойчивости работоспособности и вработываемости в группе терапии Милдронатом, однако они не достигли статистической достоверности к концу наблюдения.

Данные, представленные в *табл. 3*, также наглядно демонстрируют, что значение медианы суммарного балла по шкале оценки астении MFI-20 и динамика его измене-

● **Таблица 3.** Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-1

● **Table 3.** Dynamic assessment of asthenic manifestations in TONUS-1 groups

Параметры	День	Милдронат 500 мг/сут (n = 361)	Контроль (n = 43)	p*
Шкала самооценки астении MFI-20, баллы	0	69 (60; 76)	64 (54; 71)	0,056
	7	47 (40; 58)	59 (46; 67)	< 0,001
	14	31 (25; 40)	53 (36; 62)	< 0,001
Тест «Таблицы Шульте» ЭР, сек	0	46,2 (37,0; 57,0)	46,6 (37,9; 54,6)	0,587
	14	41,0 (30,1; 50,6)	43,0 (31,1; 50,4)	0,815
Тест «Таблицы Шульте» ВР, сек	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,869
	14	1,0 (1,0; 1,1)	0,9 (1,0; 1,1)	0,130
Тест «Таблицы Шульте» ПУ, сек	0	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,551
	14	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,761
Δ MFI-20, баллы	7-0	-17 (-27; -10)	-6 (-9; -1)	< 0,001
	14-7	-15 (-22; -7)	-5 (-11; -1)	< 0,001
	14-0	-35 (-46; -23)	-11 (-20; -4)	< 0,001
Δ Тест «Таблицы Шульте» ЭР, сек	14-0	-5 (-11; -2)	-2 (-5; 0)	< 0,001
Δ Тест «Таблицы Шульте» ВР, сек	14-0	0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,518
Δ Тест «Таблицы Шульте» ПУ, сек	14-0	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,453

* Критерий Манна – Уитни.

ния по результатам двух последовательных визитов в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, достоверно превышают полученные значения в группе сравнения ($p < 0,001$). Следует сказать, что к окончанию наблюдения в обеих группах было отмечено улучшение состояния по сравнению с 1-м визитом. Однако редукция астенических расстройств в группе пациентов, получавших Милдронат, и в контрольной группе шла разными темпами. Значение медианы суммы баллов по шкале оценки астении MFI-20 в основной группе в ходе 14-дневной терапии статистически значимо снизилось по сравнению с 1-м визитом, начиная уже с 7-го дня терапии (2-й визит, $p < 0,001$). В группе контроля достоверное снижение баллов наблюдалось только через 14 дней терапии (3-й визит). Статистически значимые различия по суммарному показателю шкалы оценки астении MFI-20 между основной

● **Таблица 4.** Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-1

● **Table 4.** Dynamic assessment results for the CGI-I scale in TONUS-1 groups

День	Шкала CGI-i	Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95%*)	Контроль (n = 43), % (CI 95%*)	p**
7	выраженное улучшение	35 9,7 (7,1; 13,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	< 0,001
	значительное улучшение	174 48,2 (43,1; 53,4)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	
	незначительное улучшение	137 38,0 (33,1; 43,1)%	24 55,8 (41,1; 69,6)%	
	изменений нет	12 3,3 (1,9; 5,7)%	14 32,6 (47,5; 20,5)%	
	незначительное ухудшение	3 0,8 (0,3; 2,4)%	1 2,3 (0,4; 12,1)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
14	выраженное улучшение	188 52,1 (46,9; 57,2)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	< 0,001
	значительное улучшение	147 40,7 (35,8; 45,9)%	7 16,3 (8,1; 30,0)%	
	незначительное улучшение	24 6,6 (4,5; 9,7)%	26 60,5 (45,6; 73,6)%	
	изменений нет	2 0,6 (0,2; 2,0)%	2 14,0 (1,3; 15,5)%	
	незначительное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Точный критерий Фишера.

и контрольной группами отмечались с 7-го дня терапии (2-й визит) и сохранялись до конца терапии.

Анализ динамики показателей по субшкале CGI-I (*табл. 4*) в ветви исследования ТОНУС-1 выявил значимый прирост доли пациентов в группе получавших Милдронат в дозе 500 мг в сутки со значительным и выраженным улучшением, которое отмечалось уже к 7-му дню терапии (2-й визит), по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Через 14 дней терапии (3-й визит) доля пациентов, изменение состояния которых квалифицировалось по CGI-I как значительное и выраженное улучшение, составила 92,8% в группе пациентов, получавших Милдронат, и только 25,6% в контрольной группе ($p < 0,001$).

Оценка индекса эффективности терапии по субшкале CGI-e для групп ветви исследования ТОНУС-1 представлена в *табл. 5*. Отмечается статистически достоверное увеличение доли пациентов, у которых индекс эффектив-

● **Таблица 5.** Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-1
 ● **Table 5.** Results of the Dynamics of Therapy Effectiveness Index (CGI-e) in the TONUS-1 groups

День	Лечебный эффект	Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95%*)				Контроль (n = 43), % (CI 95%*)				p**
		Побочные эффекты				Побочные эффекты				
		нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешива- ют терапев- тический эффект	нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешива- ют терапевти- ческий эффект	
7	Значительное улучшение	123 34,1 (29,4; 39,1)%	6 1,7 (0,8; 3,6)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	11 25,6 (1,6; 12,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	< 0,01
	Умеренный	152 42,1 (37,1; 47,3)%	8 2,2 (1,1; 4,3)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	5 11,6 (9,6; 27,4)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
	Минимальное	62 17,2 (13,6; 21,41)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	13 30,2 (24,5; 46,9)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
	Без изменений или хуже	10 2,8 (1,5; 5,0)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	10 23,3 (24,5; 46,9)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
14	Значительное улучшение	277 76,7 (72,1; 80,8)%	3 0,8 (0,3; 2,4)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	13 30,2 (18,6; 45,1)%	3 7,0 (2,4; 18,6)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	< 0,01
	Умеренный	63 17,5 (13,8; 21,7)%	1 0,3 (0,1; 1,6)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	7 16,3 (8,1; 30,0)%	1 2,3 (0,4; 12,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	Минимальное	12 3,3 (1,9; 5,7)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	15 34,9 (22,4; 49,8)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	Без изменений или хуже	5 1,4 (0,6; 3,2)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Приближенное значение точного критерия Фишера.

ности лечебного воздействия оценивался как «значимое улучшение и отсутствие побочных эффектов» из группы получавших Милдронат уже к 7-му дню терапии, в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). К окончанию наблюдения значимое преимущество по количеству пациентов с максимальным индексом эффективности сохранялось в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг с длительностью терапии в 14 дней.

Динамическая оценка астенических проявлений по шкале астении MFI-20 и тесту «Таблицы Шульте» в группах ветви ТОНУС-2 представлена в *табл. 6*.

Согласно полученным данным, за все время наблюдения у пациентов обеих групп отмечаются улучшение состояния и редукция астенической симптоматики. Однако изменение значения суммарного балла по шкале оценки астении MFI-20 на протяжении трех визитов более выражено в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 42 дней. Достоверные различия между группами появились через 14 дней от начала терапии (2-й визит) и сохранялись все время наблюдения ($p < 0,001$). Следует отме-

тить и различия в скорости развития положительного терапевтического эффекта в отношении СА между группами. Так, в группе пациентов, получавших Милдронат, значение разницы медиан суммы баллов по шкале оценки астении MFI-20 статистически значимо было больше в сравнении с группой контроля уже ко 2-му визиту ($p < 0,001$). Достоверные различия по итоговому значению изменения медианы суммарного показателя баллов по шкале MFI-20 между основной и контрольной группами к концу терапии продемонстрировали двукратное превосходство в клинической эффективности в отношении редукции астенической симптоматики для группы пациентов, получавших Милдронат.

Изучение параметров работоспособности, внимания и концентрации с применением теста «Таблицы Шульте» (см. *табл. 6*) продемонстрировало улучшение в эффективности выполнения работы (ЭР) в обеих группах, однако эти показатели не достигли нормативных значений и достоверных различий между группами. При этом, сравнивая динамический прирост в значениях ЭР, мы видим, что данный показатель достоверно выше

● **Таблица 6.** Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-2

● **Table 6.** Dynamic assessment of asthenic manifestations in the TONUS-2 groups

Параметры	День	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414)	Контроль (n = 62)	p*
Шкала само-оценки астении MFI-20, баллы	0	70 (62; 78)	68 (58; 78)	0,184
	14	53 (45; 60)	61 (52; 72)	< 0,001
	42	35 (27; 44)	47 (40; 56)	< 0,001
Тест «Таблицы Шульте» ЭР, сек	0	55,0 (44,6; 67,1)	52,0 (40,4; 68,3)	0,750
	42	49,4 (39,3; 59,0)	48,0 (38,0; 64,7)	0,668
Тест «Таблицы Шульте» ВР, сек	0	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,491
	42	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,138
Тест «Таблицы Шульте» ПУ, сек	0	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,725
	42	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,111
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-26; -6)	-4 (-14; 1)	< 0,001
	42-14	-17 (-25; -9)	-10 (-18; -4)	0,055
	42-0	-34 (-46; -21)	-13 (-33; -7)	< 0,001
Δ Тест «Таблицы Шульте» ЭР, сек	42-0	-5 (-10; -3)	-2 (-6; 0)	0,002
Δ Тест «Таблицы Шульте» ВР, сек	42-0	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (-0,1; 0,0)	0,028
Δ Тест «Таблицы Шульте» ПУ, сек	42-0	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,209

* Критерий Манна – Уитни.

почти в два раза в группе пациентов, получавших Милдронат, в сравнении с группой контроля и составляет -5 (-10; -3), что может говорить о необходимости более длительной терапии для данной категории пациентов, имеющих хронические ССЗ или ЦВЗ.

Оценка общего улучшения состояния пациентов обеих групп в ветви исследования ТОНУС-2 представлена в *табл. 7*. Как видно из полученных результатов по субшкале CGI-I, достоверное увеличение доли пациентов со значительным и выраженным улучшением отмечалось в группе получавших Милдронат в дозе 1000 мг в сутки, которое было зафиксировано с 14-го дня терапии (2-й визит) ($p < 0,001$). Через 42 дня наблюдения (3-й визит) доля пациентов, в состоянии которых было выявлено значительное и выраженное улучшение, в группе пациентов, получавших Милдронат, составила 90,8%, а в группе контроля – 37,1% ($p < 0,001$). При этом необхо-

● **Таблица 7.** Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-2

● **Table 7.** Results of the dynamic CGI-I assessment in TONUS-2 groups

День	Шкала CGI-I	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*)	Контроль (n = 62), % (CI 95%*)	p**
14	выраженное улучшение	12 2,9 (1,7; 5,0)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,001
	значительное улучшение	175 42,3 (37,6; 47,1)%	11 17,7 (10,2; 29,0)%	
	незначительное улучшение	195 47,1 (42,3; 51,9)%	22 35,5 (24,7; 47,9)%	
	изменений нет	28 6,8 (4,7; 9,6)%	23 37,1 (26,1; 49,5)%	
	незначительное ухудшение	2 0,5 (0,1; 1,7)%	5 8,1 (3,5; 17,5)%	
	значительное ухудшение	2 0,5 (0,1; 1,7)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
42	выраженное улучшение	178 43,0 (38,3; 47,8)%	7 11,3 (5,6; 21,5)%	< 0,001
	значительное улучшение	198 47,8 (43,1; 52,6)%	16 25,8 (16,5; 37,9)%	
	незначительное улучшение	34 8,2 (5,9; 11,3)%	30 48,4 (36,4; 60,6)%	
	изменений нет	3 0,7 (0,3; 2,1)%	5 8,1 (3,5; 17,5)%	
	незначительное ухудшение	1 0,2 (0,1; 1,4)%	4 6,5 (2,5; 15,4)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0; 0,9)%	0,0 (0,0; 5,8)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0; 0,9)%	0,0 (0,0; 5,8)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Точный критерий Фишера.

димо отметить, что в группе контроля к окончанию наблюдения было 8,1% пациентов, у которых не было никакого улучшения, а почти половина группы – 48,4% – завершила терапию с результатом «незначительное улучшение».

Врачебная оценка эффективности проводимого лечения по субшкале CGI-I для групп ветви исследования ТОНУС-2 представлена в *табл. 8*. В группе пациентов, получавших Милдронат, доля пациентов с индексом эффективности терапии, обозначенном как «значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов» к 14-му дню терапии достоверно превышала таковую долю в группе контроля ($p < 0,01$). На момент окончания исследования у большинства пациентов (65,7%) из группы получавших Милдронат в суточной дозе 1000 мг был максимальный индекс эффективности, в сравнении с группой контроля (21,%) эти изменения носили достоверный характер.

● **Таблица 8.** Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-2
 ● **Table 8.** Results of the dynamics of the therapy effectiveness index (CGI-e) in the TONUS-2 groups

День	Лечебный эффект	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*)				Контроль (n = 62), % (CI 95%*)				p**
		Побочные эффекты				Побочные эффекты				
		нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешива- ют терапев- тический эффект	нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешива- ют терапев- тический эффект	
14	Значительное улучшение	65 15,7 (12,5; 19,5)%	3 0,7 (0,3; 2,1)%	0 0,0 (0; 0,9)%	0 0,0 (0; 0,9)%	3 4,8 (1,6; 13,3)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,01
	Умеренный	181 43,7 (39,0; 48,5)%	6 1,4 (0,7; 3,1)%	0 0,0 (0; 1,1)%	0 0,0 (0; 0,9)%	11 17,7 (10,2; 29,0)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Минимальное	124 30,0 (25,7; 34,5)%	11 2,7 (1,5; 4,7)%	1 0,2 (0,1; 1,4)%	0 0,0 (0; 0,9)%	21 33,9 (23,3; 46,3)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Без изменений или хуже	21 5,1 (3,3; 7,6)%	2 0,5 (0,1; 1,7)%	0 0,0 (0; 0,9)%	0 0,0 (0; 0,9)%	21 33,9 (23,3; 46,3)%	3 4,8 (1,6; 13,3)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
42	Значительное улучшение	272 65,7 (61,0; 70,1)%	11 2,7 (1,5; 4,7)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	13 21,0 (12,7; 32,6)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,01
	Умеренный	104 25,1 (21,2; 29,5)%	1 0,2 (0,1; 1,4)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	24 38,7 (25,6; 51,2)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Минимальное	23 5,6 (3,7; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	15 24,2 (15,3; 36,2)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Без изменений или хуже	3 0,7 (0,3; 2,1)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	8 12,9 (6,7; 23,5)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Приближенное значение точного критерия Фишера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка переносимости терапии препаратом Милдронат в обеих ветвях исследования ТОНУС выявила низкую частоту нежелательных явлений, связанных с его приемом, но не повлекших прекращения терапии (по данным CGI-e). Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было. Обобщая полученные при проведении настоящего анализа данные, следует отметить сопоставимость результатов

с полученными ранее в исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистой (ИБС, ХСН, АГ) или цереброваскулярной патологией [16, 19, 21, 22]. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Милдронат для лечения широкого круга пациентов с СА, в т. ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.



Поступила / Received 11.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022
 Принята в печать / Accepted 02.03.2022

Список литературы / References

1. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
2. Mosolov S.N. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):2–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
3. Андрющенко А.В., Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Бескова Д.А., Копылов Ф.Ю., Арипов М.А., Романов Д.В. Терапия астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом Ладастен (итоги многоцентрового исследования «Эталон»). *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):4–13. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsitsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsitsine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiiye_preparatom_ladasten/.
4. Andryushchenko A.V., Smulevich A.B., Syркин A.L., Beskova D.A., Kopylov F.Yu., Aripov M.A., Romanov D.V. Therapy of asthenic disorders in patients with cardiovascular pathology with the drug Ladasten (results of the multicenter study "Etalon"). *Mental Disorders in General Medicine*. 2011;(1):4–13. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsitsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsitsine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiiye_preparatom_ladasten/.

- chey_medsine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiyey_preparatom_ladasten/.
3. Порошина Е.Г., Немировский В.С., Симаненков В.И. (ред). *Астения, невралгия, синдром хронической усталости: сходство и различия*. СПб.: АСТ345; 2012.
 - Poroshina E.G., Nemirovskii V.S., Simanenkov V.I. (eds.). *Asthenia, neurasthenia, chronic fatigue syndrome: similarities and differences*. St Petersburg: AST345; 2012. (In Russ.)
 4. Казаковцев Б., Голланд В. (ред.). *Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации)*. М.: Прометей; 2020. 584 с.
 - Kazakovtsev B., Holland V. (eds.). *Mental and behavioral disorders (F00–F99) (Class V of ICD-10 adapted for use in the Russian Federation)*. Moscow: Prometheus; 2020. 584 p. (In Russ.)
 5. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
 - Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
 6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 7. Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. *Лечебное дело*. 2019;(4):122–128. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>.
 - Shishkova V.N. Spring Season of Acute Respiratory Infections: What Does It Mean for Comorbid Patient and How to Prepare for It. *Lechebnoe Delo*. 2019;(4):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>.
 8. Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Бершвили Т.З., Чорбинская С.А., Иванникова Е.И. Психосоциальные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(4–2):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>.
 - Samushiya M.A., Kryzhanovskiy S.M., Ragimova A.A., Berishvili T.Z., Chorbinskaya S.A., Ivannikova E.I. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4–2):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>.
 9. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Rodríguez-Jiménez J., Palacios-Ceña M., Velasco-Arribas M. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021;83(2):237–279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036>.
 10. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
 11. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):152–158. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041152>.
 - Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Kotova O.V., Zuykova N.L., Palin A.V. Asthenic disorders within the framework of post-covid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041152>.
 12. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
 13. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–1275. <https://doi.org/10.3109/14756360902829527>.
 14. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of mildronate: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt B):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
 15. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoprotektsiyu/.
 - Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoprotektsiyu/.
 16. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Терапевтический архив*. 1999;71(8):10–12.
 - Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E., Perepech N.B. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1999;71(8):10–12.
 17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Поletaева Л.В., Дудченко Г.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010;2(82):45–51. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>.
 - Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>.
 18. Dzërve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010;16(3):1–8. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mildronate-improves-the-exercise-tolerance-in-with-Dz%2C4%93rve-Matisone/e7709fd78ef2e-653f7aad85cd9b7f83244cdfb4e>.
 19. Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
 - Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
 20. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/.
 - Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/.
 21. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Поletaева Л.В., Цома В.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25–30. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
 - Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
 22. Шишкова В.Н., Малукова Н.Г., Токарева Р.Б., Саютина Е.В., Капустина Л.А., Осыченко М.Е. Оценка эффективности Милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Нервные болезни*. 2020;(2):36–41. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>.
 - Shishkova V.N., Malyukova N.G., Tokareva R.B., Sayutina E.V., Kapustina L.A., Osychenko M.E. Evaluation of mildronate effectiveness in elderly ischemic stroke patients. *Nervous Diseases*. 2020;(2):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>.
 23. Simani L., Ramezani M., Darazam I.A., Sagharichi M., Aalipour M.A., Ghorbani F., Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol*. 2021;27(1):154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>.
 24. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
 25. Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10; veronika-1306@mail.ru

Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; anatmartynov@mail.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru

Anatoly I. Martynov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; anatmartynov@mail.ru

Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19

Д.В. Усенко, <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>, dusenko@rambler.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А

Резюме

В условиях продолжающейся пандемии вируса SARS-CoV-2 и появления его новых геновариантов наряду с актуальностью решения вопроса вакцинации населения возрастает значимость неспецифической профилактики, которая призвана снизить вирусную нагрузку на организм и замедлить скорость распространения вируса. Имеющиеся на сегодняшний день исследования и опыт применения антисептических препаратов или их комбинаций с антимикробным пептидом лизоцимом могут использоваться в этих целях. В условиях дефицита лизоцима беспрепятственное накопление негидролизованного субстрата, являющегося постоянным источником аутоантигенов, сопровождается нарушениями иммунитета, метаболического и тканевого гомеостаза. Анализ сравнительного исследования разных групп антисептиков показал высокую вирулицидную эффективность цетилпиридиния хлорида. Цетилпиридиния хлорид оказывает электростатическое действие на липиды вирусной оболочки, вызывая их агрегацию и растворение, что приводит к нарушению целостности оболочки вируса, его взаимодействия с эпителиальными клетками слизистой оболочки и проникновения в клетки-мишени, оказывая прямое вирулицидное действие на SARS-CoV-2. Важным фактором врожденного мукозального иммунитета является лизоцим, он обладает противовирусным, антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием, нормализует микробиоценоз, восстанавливает активность иммунной системы, повышает барьерную функцию слизистой оболочки. Комбинация цетилпиридиния хлорида и лизоцима гидрохлорида оказывает двойной противовирусный эффект, снижая вирусную нагрузку на организм и расширяя возможности контроля над распространением SARS-CoV-2 как от больных в продромальном периоде заболевания или с его клиническими проявлениями, так и от бессимптомных носителей с подтвержденным статусом инфекции COVID-19.

Ключевые слова: неспецифическая профилактика, COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная нагрузка, ИНФ-α, повидон-йод, хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, лизоцима гидрохлорид

Для цитирования: Усенко Д.В. Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(6):36–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-36-42>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for finding means of non-specific prevention of COVID-19 infection

Denis V. Usenko, <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>, dusenko@rambler.ru

Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

With the ongoing pandemic of the SARS-CoV-2 virus and the emergence of its new genovariants, along with the relevance of addressing the issue of vaccination of the population, the importance of non-specific prophylaxis, which is designed to reduce the viral load on the body and slow down the rate of virus spread, is increasing. The currently available research and experience in the use of antiseptic drugs or their combinations with the antimicrobial peptide lysozyme can be used for this purpose. Currently available research and experience in the use of antiseptic drugs or their combinations with the antimicrobial peptide lysozyme can be used for this purpose. Under conditions of lysozyme deficiency unhindered accumulation of non-hydrolyzed substrate, which is a constant source of autoantigens, is accompanied by immunity, metabolic and tissue homeostasis disorders. Analysis of a comparative study of different groups of antiseptics showed high virulicidal efficacy of cetylpyridinium chloride. Cetylpyridinium chloride has an electrostatic effect on viral membrane lipids, causing their aggregation and dissolution, which leads to disruption of the integrity of the virus membrane, its interaction with mucosal epithelial cells and penetration into target cells, having a direct virulicide effect on SARS-CoV-2. An important factor of innate mucosal immunity is lysozyme, it has antiviral, antibacterial, antifungal and anti-inflammatory effects, normalizes microbio-cenosis, restores immune system activity, increases mucosal barrier function. The combination of cetylpyridinium chloride and lysozyme hydrochloride has a dual antiviral effect, reducing the viral load on the body and enhancing the ability to control the spread of SARS-CoV-2 both from patients in the prodromal period of the disease or with its clinical manifestations, and from asymptomatic carriers with confirmed COVID-19 infection status.

Keywords: non-specific prophylaxis, COVID-19, SARS-CoV-2, viral load (VL), INF-α, povidone-iodine, chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, lysozyme hydrochloride

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19, которая продолжается уже более двух лет, а также принимая во внимание рост усталости населения от многофакторных ограничений, страх и недопонимание эффективности имеющихся средств индивидуальной защиты (СИЗ), появление новых мутировавших штаммов, в т. ч. вируса SARS-CoV-2, особую актуальность приобретает как использование уже зарекомендовавших себя методов специфической и неспецифической профилактики инфекции COVID-19, так и поиск новых средств, способов, методов профилактики и терапии.

Несмотря на увеличение количества привитых и переболевших COVID-19, риск инфицирования, в т. ч. повторного, новыми вариантами SARS-CoV-2 сохраняется. Появление в циркуляции штамма Омикрон продемонстрировало возможность резкого увеличения контагиозности, что будет определять новые «рекорды» показателей заболеваемости населения при определенном снижении его вирулентности. Однако не исключается появление мутаций, которые могут привести к снижению его контагиозности. Это покажет динамика эпидемического процесса в ближайшие 6–8 мес.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 ТРЕБУЮТ ПОИСКА НОВЫХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИИ

Особенностью течения эпидемического процесса COVID-19 является наличие ниш, где циркулирует вирус SARS-CoV-2 вне его пандемических волн. Это бессимптомные носители и выделители вируса, существенную долю которых составляют дети. Бессимптомные носители могут выделять вирус до 2–3 мес., а некоторые и до 6 мес. [1]. Являются ли они источниками инфекции? Скорее всего да, как и больные, находящиеся в продромальном периоде. В разных возрастных группах населения бессимптомное носительство в среднем может составлять 1–3% [1]. Кроме того, существуют «суперинфекторы», т. е. люди, которые при дыхании, разговоре, чихании, кашле выделяют очень большие концентрации вируса вследствие высокой его репликации в полости рта, носоглотке и ротоглотке. Не стоит забывать, что инфекция COVID-19 существует одновременно с другими ОРВИ: дети и взрослые могут являться носителями и бессимптомными выделителями не только SARS-CoV-2, но и др. вирусных респираторных инфекций. Так, процент здоровых носителей при риновирусной инфекции у детей в той же группе составляет от 10 до 15% вне эпидемического подъема и достигает 30% при активизации эпидемического процесса [1]. У взрослых пациентов частота риновирусной инфекции меньше и менее зависима от сезона, но все равно достигает 8–10% [1].

Говоря о профилактике распространения SARS-CoV-2 и учитывая особенности течения эпидемического процесса, не менее важно принимать во внимание механизмы внедрения и репликации SARS-CoV-2. Известно, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ, англ. ACE-2), с помощью которых вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к клетке, находятся в эпителии протоков слюнных желез, слизистой полости рта, особенно языка, эпителии дыхательных путей, эпителиоцитах тонкого и толстого кишечника. Места первичной репликации вируса на рецепторах языка определяют такую симптоматику, как нарушение вкуса, а его прикрепление и репликация на рецепторах твердого и мягкого неба и полости носа приводят к нарушениям обоняния. При разговоре, чихании и кашле инфицированный человек выделяет в окружающую среду на несколько метров вокруг себя мелкодисперсный аэрозоль из капель слюны и слущенных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта и носоглотки, содержащих вирусные частицы. Вирус может ограничиться репликацией в эпителии без дальнейшего распространения в дыхательные пути, может выделяться со слюной без клинических проявлений (бессимптомное носительство), а может и преодолевать места первичного прикрепления и диссеминировать в организме с развитием системного сосудистого воспаления. По данным исследований, доля бессимптомных выделителей существенно изменяется в зависимости от циркулирующего варианта коронавируса: во время 1-й эпидемической волны было 30% бессимптомных носителей, в период активной циркуляции варианта дельта-штамма – 8–10% [1].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

В настоящее время нет сомнений в безальтернативности вакцинопрофилактики как наиболее эффективного метода специфической профилактики SARS-CoV-2. Однако не менее важной представляется неспецифическая профилактика инфекции COVID-19. Профилактика вирусных респираторных инфекций и распространения вируса SARS-CoV-2 в настоящее время, согласно действующим временным методическим рекомендациям МЗ РФ [2], включает следующие направления:

1. Ранняя изоляция больных и контактных лиц, своевременное разобщение групп риска, изоляция непривитых лиц.

2. Применение средств индивидуальной защиты (СИЗ). Несмотря на противоречивые данные о пользе использования средств индивидуальной защиты (СИЗ), практика показала, что их массовое применение в общественных местах в начале эпидемии в разы снизило заболеваемость в России в сравнении с Европой, Америкой и Азией и позво-

лило выиграть время до появления специализированной помощи в стационарах и госпиталях. Уменьшилось как количество заболевших COVID-19, так и пациентов с сезонными острыми респираторными и кишечными инфекциями. Так, например, количество ротавирусной инфекции сократилось в 3 раза в 2020–2021 гг. Контролируемые исследования С.Б. Яцышиной и др. на большой выборке (десять тысяч чел.) показали, что использование средств индивидуальной защиты – всех СИЗ или сочетания маски с др. средствами защиты (перчатки, экран, средства дезинфекции) – двукратно снизило риски заражения [1]. Для самого человека, который не знает о своем статусе, это дает определенную уверенность, что он не станет переносчиком и распространителем вируса.

3. Медикаментозная профилактика, затрагивающая как профилактику здоровых лиц и лиц группы риска, так и постконтактную профилактику (табл. 1).

Медикаментозная профилактика препаратами группы интерферона, с одной стороны, способствует барьерной функции, а с другой – оказывает иммуномодулирующее действие и раннее противовирусное действие при контакте с больными. Препараты интерферона взаимодействуют с клетками эпителия дыхательных путей и лимфоцитами, подготавливая эти клетки к более быстрому ответу на проникновение в них вируса выработкой внутриклеточных противовирусных белков. Они применяются при контакте, при выходе в коллективы, в общественные места.

ПОИСК НОВЫХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ

С целью снижения растущих темпов распространения COVID-19 требуется поиск других групп препаратов для медикаментозной профилактики. Перспективными в решении данной проблемы могут оказаться местные антисептики, антимикробные пептиды, в частности препараты, содержащие лизоцим или местные антисептики в сочетании с антимикробными пептидами, которые снижают вирусную нагрузку, а значит, и скорость передачи вируса.

При анализе литературы наиболее часто применяемые оказались антисептики повидон-йода, цетилпиридин хлорид и хлоргексидин, а также комбинации местных антисептиков с естественными антимикробными пептидами слизистых оболочек. Рассмотрим их с точки зрения возможности применения на практике: вирулицидное действие, в т. ч. активность против вируса SARS-CoV-2, антибактериальное действие, влияние на мукозальный иммунитет, безопасность и длительность применения.

Повидон-йод

Повидон-йод (ПЙ) – комплекс йода с поливинилпирролидоном, который является антисептиком широкого спектра действия, эффективен против бактерий, грибов, простейших, вирусов. ПЙ высвобождает йод, который дестабилизирует липидную оболочку, лизирует спайковые белки, необратимо повреждает вирус, окисляя нуклеиновые кислоты и разрушая нуклеопротеины вирусных частиц, уменьшает воспаление, снижая уровень свободных радикалов. Данные исследований *in vitro* подтвер-

● **Таблица 1.** Схема медикаментозной профилактики COVID-19 согласно действующим временным методическим рекомендациям МЗ РФ

● **Table 1.** Scheme of COVID-19 drug prophylaxis according to current Ministry of Health of the Russian Federation interim guidelines

Группа	Рекомендованная схема*
Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	ИНФ-α (назальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) или Умифеновир по 200 мг 2 раза в нед. в течение 3 нед.
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников	ИНФ-α (назальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) + Умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней

* при необходимости профилактические курсы повторяют; ** беременным назначают только рекомбинантный ИФА-α2b

ждают, что ПЙ в культуре клеток в течение 15 сек активно подавляет размножение различных респираторных вирусов. Это было продемонстрировано относительно коронавируса, вызвавшего вспышки тяжелого острого респираторного синдрома SARS в 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома MERS в 2012 г., когда их инфекционность снижалась до неопределяемого уровня при обработке культур в течение 1–2 мин [3–6]. 6 исследований *in vitro* подтвердили выраженный вирулицидный эффект жидкости для полоскания полости рта, содержащей PVP-1 против инфекции SARS-CoV-2. В течение 30–120 сек инкубации с 5%-м ПЙ было инаktivировано 99,9% вирусных частиц [7]. J.S. Pelletier et al. продемонстрировали, что при 60-секундной инкубации культуры клеток в 1–3% ПЙ жидкости для промывания полости рта инаktivировалось 99,99% вирусных частиц SARS-CoV-2, что эквивалентно 70% этанолу при тех же условиях инкубации [8]. Аналогичные результаты повторялись и в других исследованиях. Известные лекарственные формы препарата: назальные спреи 0,23–10%, жидкость для полоскания полости рта. Стоматологи и отоларингологи используют аппликацию этих лекарственных форм в полость рта или носа у пациентов с неизвестным статусом по SARS-CoV-2 для того, чтобы подавить на какой-то период жизненную активность вирусных частиц, потому что несмотря на масочный режим, близкий контакт может способствовать их инфицированию. Разведение слюны, ингибирующие факторы микробной и вирусной среды в ротоглотке могут значительно менять результат. Однако клинический опыт применения повидон-йода у больных SARS-CoV-2 не показал достоверной эффективности. Так, 1%-й ПЙ для полоскания применялся в сочетании с назальным спреем ПЙ в течение 5 дней 4 раза в день у пациентов с подтвержденными легкой формой COVID-19 или бессимптомным носительством вируса [9]. В сравнении с группой пациентов, получавших обработку изотоническим назальным спреем (группа плацебо), было установлено, что нет достоверных различий между этими

двумя группами по скорости клиренса вирусных частиц (снижения выделения цельных вирусных частиц) в слюне и в полости рта. [9]. Раствор антисептика не оказал значительного влияния на снижение вирусной нагрузки, что поставило под сомнение вопрос о достаточно эффективном влиянии ПИ на вирусную инфекцию у больных с COVID-19. У 42% пациентов, получавших лечение ПИ, была отмечена дисфункция щитовидной железы, которая спонтанно разрешилась через 7–12 дней [9]. В ответ на применение препаратов с $\geq 1\%$ -м ПИ могут развиваться аллергические реакции и контактный дерматит, а 4–5%-й ПИ *in vitro* токсичен для кератиноцитов и эпителиоцитов дыхательных путей человека [3–6]. Остался неизученным вопрос об использовании растворов ПИ у пациентов с подтвержденным статусом инфекции COVID-19.

Хлоргексидин

Хлоргексидин (ХГ) – катионное соединение бигуанида, которое проявляет широкий спектр антимикробной активности и может влиять на жизненный цикл вирусов. Вирулицидный механизм соединения полностью не ясен, предположительно, он связан с взаимодействием с вирусной оболочкой. В целом некоторые изменения были отмечены в отношении пролиферации вирусов и бактерий. Однако относительно ХГ повторяемость его эффекта в контролируемых исследованиях была невысокой. Концентрации ХГ в жидкостях для полоскания составляют от 0,12 до 0,2%. T.L. Meister et al. показали, что 30-секундная инкубация с 0,2% раствором ХГ незначительно снизила концентрацию вируса SARS-CoV-2 (70–90%, $< \lg 10$ снижение) [10]. K. Davies et al. подтвердили подобные результаты уже с 1-минутным периодом инкубации [11]. A. Komine et al. показали, что 30-секундная инкубация в 0,12% ХГ приводит к уменьшению концентрации вируса только на 42,5% [12]. При увеличении инкубационного периода до 10 мин K. Steinhauer et al. продемонстрировали, что 0,1–0,2% ХГ могут инактивировать $< 90\%$ ($< 1 \log 10$ снижение) SARS-CoV-2, т. е. отмечалось снижение вирусной нагрузки от 70 до 90%, но в ряде ситуаций его эффективность была не выше 40% [13]. Доказательства действия растворов ХГ против вируса SARS-CoV-2 в исследованиях *in vitro* и его влияние на жизненный цикл вирусов являются спорными. Основные побочные эффекты ХГ включают гиперпигментацию зубов, образование наддесневого камня, изменение вкуса. Интересно контролируемое сравнительное исследование в двух когортах пациентов с отсутствием симптомов и с выделением вируса SARS-CoV-2. В 1-й группе проводилось только полоскание полости рта раствором ХГ, во 2-й – полоскание в сочетании с орошением задней стенки глотки в течение 4 дней. Во 2-й когорте частота элиминации вируса повышалась с 62 до 86% [14].

Цетилпиридиния хлорид

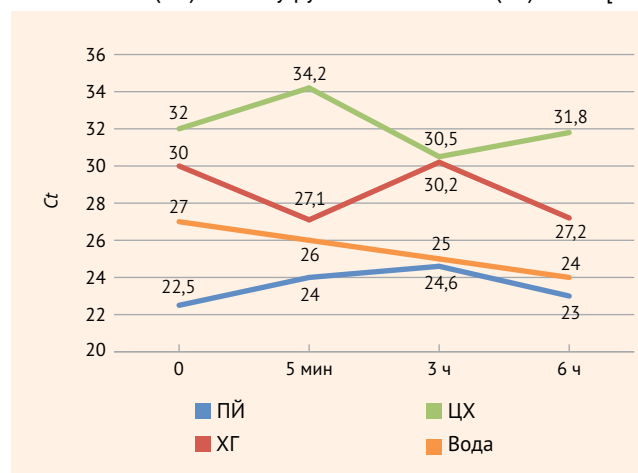
Цетилпиридиния хлорид (ЦХ) – местный антисептик, один из наиболее изученных препаратов, который часто применяется в повседневной практике при воспали-

тельных заболеваниях полости рта и глотки, ассоциированных с бактериями, вирусами и грибами. Цетилпиридиния хлорид оказывает электростатическое действие на липиды вирусной оболочки, вызывая их агрегацию и растворение, что приводит к нарушению целостности оболочки вируса, его взаимодействия с эпителиальными клетками слизистой оболочки и проникновения в клетки-мишени, оказывая прямое вирулицидное действие на SARS-CoV-2. В трех исследованиях *in vitro* был подтвержден вирулицидный эффект жидкости для полоскания полости рта, содержащей 0,04–0,075% раствор ЦХ. 20–30-секундная инкубация в культуре клеток приводила к инаktivации $\geq 99,99\%$ вируса SARS-CoV-2 [15]. Исследование активности ЦХ на варианты D614G и Alpha CoV-2 вирусов продемонстрировало, что при 30-секундной инкубации с 2 мМ (0,07%) ЦХ в присутствии стерилизованной слюны он все еще инаktivировал $\geq 99,9\%$ вирусных частиц при соотношении разведения 1:10 [16]. Данные клинических исследований также подтверждают эффективность растворов ЦХ в отношении инфекции COVID-19.

Некоторую ясность в вопросе сравнения эффективности перечисленных антисептиков относительно их вирулицидной активности к SARS-CoV-2 внесло рандомизированное контрольное исследование ученых из Сингапура у пациентов с COVID-19, в котором сравнивалась эффективность ополаскивателей полости рта: повидон-йода, хлоргексидина, цетилпиридиния хлорида и плацебо (полоскание водой). Спустя 3 ч после обработки для первых двух ополаскивателей не было отмечено значимого повышения порога цикла детекции SARS-CoV-2, что свидетельствует об отсутствии элиминации вируса в отличие от ЦХ, обработка полости рта которым привела к значимому снижению концентрации вируса в слюне этих пациентов (*p* < 0,05). Достоверная разница получена спустя 5 мин и 6 ч после обработки в пользу ополаскивателя ХГ относи-

● **Рисунок.** Профиль порога цикла (Ct) SARS-CoV-2 в слюне пациентов, получивших полоскания повидон-йодом (ПИ), хлоргексидином (ХГ) и цетилпиридиния хлоридом (ЦХ)

● **Figure.** Profile of the cycle threshold (Ct) of SARS-CoV-2 in the saliva of patients who received povidone-iodine (PI), chlorhexidine (CH) and cetylpyridinium chloride (CC) rinses [13]



тельно группы плацебо (вода) [17]. Это подтверждает более высокую вероятность снижения вирусной нагрузки в клинической практике при использовании ЦХ.

Лизоцим

Лизоцим – протеолитический фермент, который обнаруживается в большинстве клеток, в секретах, в тканях. Он обладает уникальным действием, из которого можно выделить его противомикробную (противовирусную), антибактериальную и противогрибковую активность. Лизоцим проявляет противовирусную активность через свои катионные пептиды. Противовирусное действие также заключается во влиянии на экспрессию рецептора ACE2. Он блокирует проникновение вируса в клетку путем связывания с клеточными рецепторами, связывает нуклеиновые кислоты, подавляет индуцированное вирусом слияние клеток, влияет на передачу сигналов клеток, включая путь NF-κB, тем самым снижает восприимчивость к инфекции. Лизоцим оказывает иммуномодулирующее влияние: в результате мурамидазной активности фермент обеспечивает уровень мурамилпептидов, известных как стимуляторы ключевых врожденных механизмов защиты от патогенных микроорганизмов [18]. Присутствуя в бактериальных фагосомах, он активирует провоспалительные реакции нейтрофилов и макрофагов, снижает хемотаксис нейтрофилов, подавляет выработку макрофагами TNF-α и IL-6, тем самым контролируя провоспалительную активность. Дополняя ингибирующую активность АПФ, лизоцим нарушает связывание пептидогликанов. Фермент оказывает также антиоксидантное действие. Пероральное введение лизоцима на животных моделях и в исследованиях на людях показывает его способность ограничивать системное воспаление, что приводит к уменьшению иммунной патологии, уменьшает активность патогенных и условно-патогенных бактерий, препятствуя их репликации, адгезии и формированию биопленок [19].

Выходя по своему действию за рамки биологического фермента, лизоцим оказывает в организме и вирулицидное действие. Он может подавлять адгезию вируса SARS-CoV-2 к ACE2-рецептору на эпителиальных клетках. Когда вирус SARS-CoV-2 повреждает целостность гемато-пульмонального барьера, образующиеся в результате мукополисахариды поврежденных клеток эндотелиального слоя капиллярной сети становятся аутоантигенами. Достаточное количество лизоцима во внутриклеточных лизосомах обеспечивает инактивацию образовавшихся аутоантигенов путем фермент-субстратного взаимодействия с мукополисахаридами, входящими в состав оболочек вирусов, находящихся в клетках. Инфицированная вирусом SARS-CoV-2 клетка наполнена аутоантигенами. Лизоцим разрушает измененные белки, на которые формируется мощный аутоиммунный ответ. При этом лизосомы ответственны и за гидролиз, и за утилизацию продуктов их расщепления. В этом случае внедрение SARS-CoV-2 может ограничиваться бессимптомным взаимодействием с клетками [20]. В условиях дефицита лизоцима беспрепятственное накопление негидролизованного субстрата, являющегося постоянным источником аутоан-

тигенов, сопровождается нарушениями иммунитета, метаболического и тканевого гомеостаза. Воспалительно-дистрофические изменения эндотелиального слоя капиллярной сети в короткие сроки приводят к манифестации системного поражения с нарушением структуры и жизненно важных функций всех органов и систем организма. Таким образом, усиленная аутоиммунная реакция на свои аутоантигены может нарастать как в эпителии респираторного тракта, так и в эндотелии капиллярной сети малого круга кровообращения с развитием гипервоспалительной реакции, нарушением гемостаза и тромбозом [20]. Согласно наблюдениям большие когорты детей имеют низкий уровень продукции лизоцима, что, с одной стороны, может быть связано с незрелостью иммунной системы и местного иммунитета в детском возрасте, а с другой – может происходить по причине того, что лизоцим может разрушаться активностью патогенной микрофлоры [21]. Многие пациенты имеют хроническую патологию (аденоидиты, тонзиллиты), что обуславливает у них низкий уровень этого фермента.

СОВРЕМЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛИЗОЦИМА И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА

В Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН была проведена оценка вирулицидной активности препарата Лизобакт КОМПЛИТ® спрей (лидокаина гидрохлорид + цетилпиридиния хлорид + лизоцима гидрохлорид) в отношении самого вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток *Vero*. Исходная концентрация препарата многократно (в 1090 раз) превышала минимальную необходимую концентрацию, подавляющую репликацию вируса на 50% [21]. В серии из 8 двукратных разведений препарата Лизобакт КОМПЛИТ® с добавлением стандартизированной дозы ПИК 35 вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток *Vero* разведение до 1:1090 репродукция вируса подавлялась на 50% [22]. Препарат Лизобакт КОМПЛИТ® в меньших степенях разведения вызывал гибель вируса SARS-CoV-2 и полностью подавлял его цитопатическое действие (гибель клеток), определяемое при помощи инвертированного микроскопа. Комбинация антисептических компонентов препарата (цетилпиридиния хлорид и лизоцима гидрохлорид) обуславливает усиление его противовирусной и противомикробной активности. Препарат Лизобакт КОМПЛИТ® спрей хорошо переносится и разрешен к применению с 18 лет. Препарат Лизобакт® в таблетках (лизоцима гидрохлорид + пиридоксина хлорид) для рассасывания применяется у детей от 3 лет, опыт его использования насчитывает десятки лет. В РФ он применяется с 2008 г. в терапии острых тонзиллитов у детей. В исследовании Г.Н. Никифоровой и др. отмечено иммуномодулирующее и противовирусное действия лизоцима, входящего в состав препарата Лизобакт® в таблетках (лизоцима гидрохлорид + пиридоксина хлорид), а также быстрое купирование воспаления, боли и першения в ротоглотке, симптомов, которые часто наблюдаются при инфекциях дельта-штамма и омикрон-

штамма SARS-CoV-2. Раннее подключение препарата Лизобакт® к терапии острого тонзиллофарингита на 77% снижает вероятность суперинфекции вторичной бактериальной микрофлорой вследствие восстановления микробиоценоза слизистой оболочки и мукозального иммунитета [23]. Иммуномодулирующее действие препарата Лизобакт® было подтверждено в исследованиях, проведенных в 2009 г., когда в группе детей с рекуррентными респираторными инфекциями была выявлена различная стартовая продукция секреторного иммуноглобулина А (slg А). Было показано, что нарушения микробиоценоза полости рта при острых респираторных вирусных инфекциях может сопровождаться избыточной стимуляцией мукозального иммунитета: у этой группы детей обнаружены титры slg А, превышающие норму в 5 раз (табл. 2). У другой группы пациентов со сформировавшимися хроническими очагами инфекции (рецидивирующим тонзиллитом и аденоидитом) была отмечена сниженная продукция со следовыми уровнями slg А, свидетельствующая о неполноценности иммунного барьера слизистой оболочки дыхательных путей. На фоне применения препарата Лизобакт® продукция slg А в слюне восстанавливалась: она повышалась в группе со сниженным уровнем или понижалась в группе с избыточным уровнем к 7 дню от начала терапии препаратом [18, 21, 24]. Нормализация микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки за счет противовирусного и антибактериального действия препарата Лизобакт® приводила к восстановлению активности иммунной системы, повышению барьерной функции слизистой оболочки. Исследование Карповой Е.П. и др. продемонстрировало, что препарат Лизобакт® эффективно контролирует уровень бактериальной нагрузки. Применение препарата при аденоидите и хроническом отите у детей восстанавливало микробиоценоз слизистой оболочки: снижались уровни микроорганизмов патогенной микрофлоры и повышались уровни комменсальной микрофлоры, нормализовался микробный баланс, что предотвращало образование бактериальных микроплёнок и способствовало снижению осложнений [25]. В исследованиях оба препарата показывали хорошую переносимость. Кратность и длительность приема препарата Лизобакт КОМПЛИТ® спрей составляла 5 инъекций путем распыления на слизистую оболочку ротоглотки 3–6 раз в день в течение 5 дней. Препарат Лизобакт® в форме таблеток для рассасывания применялся детям в возрасте 3–7 лет по 1 таблетке 3 раза в сутки, детям 7–12 лет – по 1 таблетке 4 раза в сутки, взрослым и детям в возрасте старше 12 лет – по 2 таблетки 3–4 раза в сутки в течение 8 дней.

Перспективным представляется проведение клинических исследований в период сезонных подъемов острых респираторных вирусных инфекций, а также при появлении эпидемиологических подъемов новых мутаций штаммов вируса SARS-CoV-2 у пациентов, которые могли иметь контакты с бессимптомными носителями с положительным ПЦР-тестом или больными с подтвержденным статусом инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Предполагаемой целью этих исследований может быть уточнение

● **Таблица 2.** Влияние препарат Лизобакт® на уровень slg А у детей с ОРВИ

● **Table 2.** Effect of Lizobact® on slg A levels in children with ARI

Группа пациентов	slg А до лечения, мг/мл	slg А на 7-й день, мг/мл	p
Основная группа (n = 5) 1-я подгруппа	44 ± 9,3	241,4 ± 57,5	<0,05
2-я подгруппа (n = 5)	1005 ± 275,5	299,6 ± 57,9	<0,05
3-я подгруппа (n = 5)	139,6 ± 35,26	84 ± 16,5	<0,05
Группа сравнения (n = 15) 1-я подгруппа (n = 7)	34 ± 6,45	81,1 ± 28,3	<0,05
2-я подгруппа (n = 3)	1026 ± 415	765 ± 294,9	<0,05
3-я подгруппа (n = 5)	149 ± 26,22	267,6 ± 47,9	<0,05
Норма	154,4 ± 46		

эффективности сочетанного применения препаратов Лизобакт® в таблетках и Лизобакт КОМПЛИТ® спрей. Такой опыт может расширить арсенал вирулицидных средств неспецифической профилактики вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 наряду с важностью решения вопроса вакцинации населения растет значимость неспецифической профилактики. Снижение вирусной нагрузки на организм, уменьшение способности вируса к дальнейшему распространению от больных в продромальном периоде заболевания или с уже имеющимися клиническими проявлениями, а также от бессимптомных носителей с подтвержденным статусом инфекции COVID-19 – наиболее актуальные задачи современной медицины. Анализ опыта практического применения и научных исследований антисептиков и антимикробных пептидов может внести вклад в снижение темпов распространения коронавирусной инфекции. В настоящий момент цетилпиридиния хлорид показал более высокую противовирусную активность относительно других антисептиков. Спрей Лизобакт КОМПЛИТ® оказывает мощный вирулицидный и антибактериальный эффект в отношении широкого спектра возбудителей респираторных инфекций, в т. ч. в отношении вируса SARS-CoV-2, и благодаря лизоциму в его составе также оказывает иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты, расширяя возможности снижения вирусной нагрузки на организм, профилактики и контроля распространения SARS-CoV-2. Наличие двух лекарственных форм (Лизобакт® в таблетках для рассасывания, применяемый для детей с 3 лет, Лизобакт КОМПЛИТ® спрей, используемый с 18 лет) позволяет рекомендовать лекарственное средство для пациентов различных возрастных категорий. MC

Поступила / Received 04.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2022
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

Список литературы / References

1. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Шаруха Г.В., Распопова Ю.И., Фольмер А.Я. и др. Распространенность возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021;98(4):383–396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152>.
2. Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Sharukho G.V., Raspopova Yu.I., Folmer A.Ya. et al. Prevalence of ARVI, influenza, and COVID-19 pathogens in individuals without symptoms of respiratory infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(4):383–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152>.
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.И. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.; 2021. 237 с. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
4. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranov A.A., Baranova N.I. et al. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)*. Moscow; 2021. 237 p. (In Russ.) Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
5. Chopra A., Sivaraman K., Radhakrishnan R., Balakrishnan D., Narayana A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.03.001>.
6. Cavalcante-Leão B.L., de Araujo C.-M., Basso I.-B., Schroder A.-G.-D., Guariza-Filho O., Ravazzi G.-C. et al. Is there scientific evidence of the mouthwash effectiveness in reducing viral load in Covid-19? A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(2):e179–e189. <https://doi.org/10.4317/jced.57406>.
7. Castro-Ruiz C., Vergara-Buenaventura A. Povidone-Iodine Solution: A potential antiseptic to minimize the risk of COVID-19? A narrative review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(6):681–685. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_304_20.
8. Chorney S.R., Rizzi M.D., Dedhia K. Considerations for povidone-iodine antiseptics in pediatric nasal and pharyngeal surgery during the COVID-19 pandemic. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102737. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102737>.
9. Meyers C., Robison R., Milici J., Alam S., Quillen D., Goldenberg D. Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *J Med Virol*. 2021;93(3):1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jmv.26514>.
10. Pelletier J.S., Tessema B., Frank S., Westover J.B., Brown S.M., Capriotti J.A. Efficacy of povidone-iodine nasal and oral antiseptic preparations against severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear Nose Throat J*. 2021;100(2 suppl):192S–196S. <https://doi.org/10.1177/0145561320957237>.
11. Guenezan J., Garcia M., Strasters D., Jousset C., Leveque N., Frasca D., Mimoz O. Povidone iodine mouthwash, gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(4):400–401. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5490>.
12. Meister T.L., Bruggemann Y., Todt D., Conzelmann C., Muller J.A., Gross R. et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1289–1292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>.
13. Davies K., Buczkowski H., Welch S.R., Green N., Mawer D., Woodford N. et al. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. *J Gen Virol*. 2021;102(4):001578. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001578>.
14. Komine A., Yamaguchi E., Okamoto N., Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2021;33(4):475–477. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>.
15. Steinhauer K., Meister T.L., Todt D., Krawczyk A., Passvogel L., Becker B. et al. Comparison of the in-vitro efficacy of different mouthwash solutions targeting SARS-CoV-2 based on the European Standard EN 14476. *J Hosp Infect*. 2021;111:180–183. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.031>.
16. Hang Y.H., Hang J.T. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(7):4370–4373. <https://doi.org/10.1002/jmv.26954>.
17. Komine A., Yamaguchi E., Okamoto N., Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2021;33(4):475–477. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>.
18. Munoz-Basagoiti J., Perez-Zsolt D., Leon R., Blanc V., Raich-Regué D., Cano-Sarabia M. et al. Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-CoV-2 variants in vitro. *J Dent Res*. 2021;100(11):1065–1272. <https://doi.org/10.1177/00220345211029269>.
19. Seneviratne C.J., Balan P., Ko K.K.K., Udawatte N.S., Lai D., Ng D.H.L. et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection*. 2021;49(2):305–311. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01563-9>.
20. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;1(14):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/antibakterialnye_protivogribkovye_protivovirusnye_i_immunomoduliruyushchie_effekty_lizotsima_ot_mekh.html.
21. Kalyuzhin O.V. Antibacterial, antifungal, antiviral and immunomodulatory effects of lysozyme: from mechanisms to pharmacological application. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;1(14):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/antibakterialnye_protivogribkovye_protivovirusnye_i_immunomoduliruyushchie_effekty_lizotsima_ot_mekh.html.
22. Mann J.K., Ndung'u T. The potential of lactoferrin, ovotransferrin and lysozyme as antiviral and immune-modulating agents in COVID-19. *Future Virol*. 2020;15(9):609–624. <https://doi.org/10.2217/fv.2020-0170>.
23. Дорофеев В.Г., Шер С.А. Концепция возникновения новой коронавирусной инфекции. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):547–551. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2203>.
24. Dorofeychouck V.G., Sher S.A. Concept of emergence of a new coronavirus infection. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(6):547–551. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2203>.
25. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатовская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*. 2009;7(1):69–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
26. Pogorelova O.O., Usenko D.V., Ardatskaya M.D., Dikaya A.V., Gorelov A.V. An evaluation of the efficacy of lysobact in treatment of acute respiratory diseases in children. *Infectious Diseases*. 2009;7(1):69–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
27. Горелов А.В., Усенко Д.В., Антонова Л.П., Козловская Л.И., Шустова Е.Ю., Волок В.П. Перспективы применения комбинированных препаратов лизоцима при COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(24):12–17. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-24-12-17>.
28. Gorelov A.V., Usenko D.V., Antonova L.P., Kozlovskaya L.I., Shustova E.Yu., Volok V.P. Prospects for the Use of Combined Lysozyme Drugs in COVID-19. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(24):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-24-12-17>.
29. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки. *Медицинский совет*. 2017;(8):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-24-28>.
30. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Bidanova D.B., Volkova K.B. Efficiency of application of complex topical drugs in patients with inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-24-28>.
31. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):122–127. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>.
32. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Muramyl dipeptide – based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(12):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>.
33. Карпова Е.П., Гуров А.В., Бурлакова К.Ю. Влияние состава микробиоты носоглотки на эффективность терапии при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):100–107. <https://doi.org/10.17116/otorino201984061100>.
34. Karpova E.P., Gurov A.V., Burlakova K.Yu. Possibility of treatment chronic adenoiditis and otitis media with effusion in children, into account the role of the microbiota of the mucous of the nasopharynx. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2019;84(6):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201984061100>.

Информация об авторе:

Усенко Денис Валериевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; dsenko@rambler.ru

Information about the author:

Denis V. Usenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; dsenko@rambler.ru

Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией

М.М. Шарипова, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

М.В. Ивкина✉, <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

А.Н. Архангельская, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

К.Г. Гуревич, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

И.В. Маев, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Коморбидность является важной проблемой современной медицины, изучение которой представляет приоритетную задачу здравоохранения. Согласно литературным данным, по распространенности коморбидность в некоторых странах охватывает треть населения, при этом отмечена тенденция к росту числа таких пациентов во всех возрастных группах. В контексте пандемии COVID-19 наличие сопутствующей патологии у пациентов является значимым фактором риска, влияющим на течение и прогноз новой коронавирусной инфекции, при этом именно коморбидные пациенты относятся к наиболее уязвимой группе. В обзоре представлены данные, свидетельствующие о значимом влиянии коморбидных патологий на увеличение числа осложнений и летальности; проанализированы наиболее часто встречающиеся сочетания заболеваний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Отмечается рост распространенности коморбидности во всех возрастных группах, что диктует необходимость разработки комплексного междисциплинарного подхода для таких пациентов. Преобладающее большинство клинических рекомендаций по лечению сопутствующей патологии при COVID-19 в основном сфокусированы на отдельных заболеваниях, что ограничивает использование этих алгоритмов у коморбидных пациентов. В связи с высоким риском заражения вирусной инфекцией, а также частым развитием осложнений и смертностью у коморбидных пациентов профилактические мероприятия должны быть сосредоточены одновременно на мерах, направленных на предотвращение заражения COVID-19, и компенсации коморбидной патологии. В случае инфицирования SARS-CoV-2 необходимо тщательное наблюдение таких пациентов, чаще всего в условиях стационара, с целью предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидность, фактор риска, осложнения, летальность

Для цитирования: Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский совет*. 2022;16(6):44–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology

Maisiyat M. Sharipova, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

Mariia V. Ivkina✉, <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

Igor V. Maev, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Comorbidity is an important problem of modern medicine, the study of which is a priority for public health. According to the literature, the prevalence of comorbidity reaches a third of the population in some countries, while there is a tendency for an increase in the number of such patients in all age groups. In the context of the COVID-19 pandemic, the presence of comorbidity in patients is a significant risk factor affecting the course and prognosis of a new coronavirus infection; at the same time, it is comorbid patients who belong to the most vulnerable group. The review presents data indicating a significant impact of comorbid pathologies on an increase in the number of complications and mortality; the most common combinations of diseases in patients with a new coronavirus infection were analyzed. There is an increase in the prevalence of comorbidity in all age groups, which dictates the need to develop an integrated interdisciplinary approach for such patients. The vast majority of clinical guidelines for the treatment of comorbidities in COVID-19 are mainly focused on individual diseases, which limits the use of these algorithms in comorbid patients. Due to the high risk of contracting a viral infection, as well as the frequent development of complications and mortality in comorbid patients, preventive measures should

be focused simultaneously on two tasks: measures aimed at preventing infection with COVID-19 and compensating for comorbid pathology. In the case of SARS-CoV-2 infection, careful monitoring of such patients, most often in a hospital setting, is necessary in order to prevent complications and adverse outcomes.

Keywords: COVID-19, comorbidity, risk factor, complications, mortality

For citation: Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G., Maev I.V. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы – многочисленное семейство РНК-вирусов (РНК – рибонуклеиновая кислота), которые достаточно широко распространены в природе и подразделяются на четыре генетически разных рода: α -CoV, β -CoV, γ -CoV и δ -CoV, причем только α -CoV и β -CoV способны вызывать заболевания у млекопитающих [1, 2]. В основном коронавирусы инфицируют животных. В настоящее время известно всего семь представителей этого семейства, способных поражать человека, одним из которых является β -коронавирус, вызвавший нынешнюю пандемию [3].

Опасность новой коронавирусной инфекции заключается не только в высокой скорости распространения, но и в мультиорганным поражении [4, 5], а также частом развитии осложнений, определяющих неблагоприятный исход, особенно у пациентов, входящих в группу риска [6, 7].

К факторам, негативно влияющим на течение и прогноз COVID-19, помимо мужского пола и пожилого возраста, относится наличие у пациента сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4], цереброваскулярной болезни [8], патологии печени, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [9] и онкологических заболеваний [10].

При этом некоторые авторы выделяют такую категорию, как коморбидные пациенты, как наиболее уязвимую для новой коронавирусной инфекции с максимальным риском заражения [11], осложнений [12] и летальных исходов [13].

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Термин «коморбидность» ввел в практику американский эпидемиолог А.Р. Файнштейн в 1970-х гг. [14] как обозначение проявления дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [15].

В настоящее время под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [16].

По данным метаанализа средняя частота коморбидности в мире составляет 33,1% [17]. В Индии одна треть людей, обращающихся за медицинской помощью, страдает коморбидностью [18].

Схожие данные получены на Мальте: в результате исследования коморбидность была выявлена у 33% обследованных, из них у 56% обнаружено 2 хронических

заболевания, у 27% – 3, у 8% – 4, у 9% – 5 и у 1% – 6. Исследователи также отметили рост числа пациентов с коморбидными состояниями с увеличением возраста: так, у половины лиц в возрасте от 60 до 69 лет установлено наличие 2 и более заболеваний [19].

В Бразилии по результатам лонгитюдного исследования старения (ELSI-Brazil), проведенного в 2015–2016 гг. с участием 9412 человек в возрасте 50 лет и старше, коморбидность была выявлена у 52% обследованных [20].

Данные о распространенности коморбидности различаются в зависимости от многочисленных параметров (возраст, пол пациентов, профиль медицинского учреждения, в котором происходит сбор информации), однако большинством авторов установлено увеличение частоты коморбидности с возрастом [21]. Показано, что частота встречаемости коморбидности у пациентов молодого возраста (18–44 года) составляет 69%, а у больных старше 65 лет этот показатель возрастает до 98%. Установлено, что с возрастом увеличивается не только распространенность коморбидности, но и число хронических заболеваний: от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у больных старшей возрастной группы [22].

В основном у пациентов с коморбидностью диагностированы 2–3 заболевания, однако зарегистрированы случаи, когда у одного больного было обнаружено до 8 нозологий одновременно [23].

АГ является самым распространенным коморбидным заболеванием: в комбинациях с разными болезнями, чаще всего с СД [24], ХОБЛ, цереброваскулярной болезнью и гипотиреозом [25], АГ встречается у 90% пациентов терапевтического профиля [26].

Установлено, что АГ наблюдается у более чем 2/3 пациентов с СД 2-го типа, и ее развитие совпадает с развитием гипергликемии, что обусловлено многочисленными патофизиологическими механизмами, одним из которых считается стимулирующий эффект гипергликемии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [27].

Патогенетическая взаимосвязь обнаружена исследователями между АГ и ожирением: показано, что возникновение одного из этих заболеваний способствует развитию второго. Эти данные подтверждаются результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации»), в котором избыточная масса тела и ожирение были диагностированы более чем у половины пациентов с АГ [28].

Еще одно неинфекционное хроническое заболевание – СД также встречается у большинства пациентов с коморбидностью. У больных СД 2-го типа ССЗ развивают-

ся в 2–5 раз чаще, чем в популяции, при этом у 80% лиц, страдающих СД, обнаруживаются АГ, атеросклероз – у 70%, диастолическая дисфункция миокарда – у 50–75%, а хроническая сердечная недостаточность – у 12–22% [26].

Помимо ССЗ, в структуре коморбидной патологии у пациентов с СД 2-го типа преобладают патологии нервной, мочеполовой систем; у женщин, страдающих СД, нередко диагностируют заболевания эндокринной системы [29].

Ряд авторов подчеркивают частое сочетание СД и ожирения [14, 30], которое, в свою очередь, является основным фактором риска развития СД 2-го типа и ССЗ [31].

Согласно данным многочисленных исследований, проведенных в разных странах мира, установлена высокая распространенность (42,5–57,7%) [8, 32] предшествующих заболеваний среди пациентов с COVID-19. Однако в основном интерес исследователей сосредоточен на изучении влияния отдельных сопутствующих патологий, таких как СД, ССЗ и онкологические заболевания, на тяжесть течения и прогноз COVID-19, при этом информации о коморбидных состояниях у этой группы больных немного [18, 33, 34].

Превалирующими сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 являются АГ, СД и ожирение. По данным метаанализа АГ была диагностирована у 21,3% больных новой коронавирусной инфекцией, ожирение – у 18,3%, а СД – у 18,1% [3]. Результаты метаанализа, проведенного другими авторами, немного отличаются: выявлено, что АГ была обнаружена у 39,5% пациентов с COVID-19, СД – у 25,2%, а у 12,4% – ССЗ [8].

Сведения, собранные в обзоре литературы К.Т. Bajgain et al., показали, что более чем у половины обследованных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 было выявлено одно или несколько сопутствующих заболеваний, из них доля АГ составила 33,1%, СД – 21%, ССЗ – 10,7% и ХОБЛ – у 9,1% больных. Авторы также отметили, что АГ является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, однако продемонстрировали отличия в распространенности сопутствующих заболеваний в зависимости от страны. Так, частота встречаемости АГ была превалирующей в Китае (39,5%), Италии (35,9%), США (38,9%), Великобритании (27,8%), в Южной Корее – ССЗ (25,6%), в Иране – СД (35%) [32].

Заболевания, наиболее распространенные у пациентов с COVID-19, патогенетически взаимосвязаны и нередко сочетаются друг с другом. Установлено, что АГ часто сочетается с СД, а также с ожирением [3]. Также по данным ретроспективного анализа у пациентов с COVID-19, страдающих СД, выявлена более высокая распространенность АГ (56,9 против 28,8%), патологии сердечно-сосудистой системы (20,9 против 11,1%) и цереброваскулярных заболеваний (7,8 против 1,3%), чем у пациентов без СД [35].

Чаще всего инфекция, вызванная SARS-CoV-2, протекает у пациентов в легкой форме, однако в 5–10% случаев наблюдается тяжелое течение заболевания с быстрым прогрессированием симптомов и развитием дыхательной недостаточности, что увеличивает риск неблагоприятных исходов. В основном исследователи связывают тяжесть течения и смертность больных COVID-19 с наличием сопутствующей патологии в анамнезе [36]. Более

того, существует гипотеза, что смертельный исход у пациентов с COVID-19 обусловлен именно наличием этой патологии, а не только вирусной инфекцией [37].

Действительно, в результате патологоанатомического исследования 80 умерших от COVID-19 пациентов в Гамбурге (Германия) было установлено, что, за исключением двух пациенток, у всех умерших были выявлены сопутствующие заболевания: патология сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, заболевания легких, болезни почек и СД [38].

В исследованиях в других странах также показано, что большинство случаев смерти от COVID-19 приходится на пациентов с сопутствующей патологией (в основном с неинфекционными заболеваниями): в Индии этот показатель составил 86%, в Бразилии – 62,6% и в Италии – 96,1% [39].

Важно отметить, что СД, ССЗ [3, 39] и ожирение, часто встречающиеся у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, признаны основными факторами риска госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смерти от COVID-19. Так, в результате исследований, проведенных в США, установлено, что число госпитализаций в стационар и в отделение интенсивной терапии было выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями по сравнению с пациентами без них в 6 и 5 раз соответственно; при этом количество смертей у пациентов с предшествующей патологией превышало этот показатель у лиц без хронических заболеваний в анамнезе в 12 раз [40].

Необходимо подчеркнуть, что именно у коморбидных пациентов, т. е. с двумя или более сопутствующими заболеваниями в анамнезе значительно возрастают риски тяжелого течения [41] и неблагоприятных исходов COVID-19 [12, 42].

Так, китайскими исследователями показано, что при увеличении числа коморбидных состояний повышалась частота летальных исходов, переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также необходимость проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с COVID-19 (28,5 против 4,5% среди лиц без сопутствующей патологии) [43].

В общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Дании, также показана тесная взаимосвязь между увеличением возраста, коморбидностью и госпитализацией, а также смертностью от COVID-19. Показано, что доля пациентов, которые имели две и более сопутствующие патологии, составляла 56% для госпитализированных и 79% для смертельных случаев [44].

Эти данные можно объяснить тем, что иммунная система у пациентов с коморбидными заболеваниями, такими как АГ и СД, ослаблена и не способна в нужной мере влиять на репликацию вируса в острой фазе, что приводит к прогрессированию инфекционного процесса, а также декомпенсации хронической патологии и развитию осложнений [6].

Установлено, что почти у половины умерших пациентов с новой коронавирусной инфекцией развились осложнения более чем двух хронических заболеваний [12].

К таким осложнениям относятся: острый респираторный дистресс-синдром (15–33%), острая сердечно-сосуди-

дистая недостаточность (7–20%), острая дыхательная недостаточность (8%), острая почечная недостаточность (3–8%) [6]. Однако преобладающим осложнением является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, выявленный у 71% умерших пациентов с COVID-19 [45]. Так как пациенты с ожирением [46], АГ и СД имеют повышенный риск тромбообразования, возможным объяснением неблагоприятных исходов у таких пациентов может быть увеличение частоты тромботических осложнений [3].

Важно отметить, что разные исследовательские группы подчеркивают высокую распространенность коморбидных состояний среди умерших пациентов с COVID-19. Показано, что 74% умерших от COVID-19 пациентов в Италии имели два и более хронических заболевания [47].

Так, Z. Imam et al. установлено, что пожилой возраст и увеличение числа сопутствующих заболеваний являются независимыми предикторами госпитальной смертности пациентов с COVID-19 [48]. Р. Muñoz et al. в исследовании, описывающем первые 100 случаев COVID-19 в больнице Мадрида, сообщают о высокой смертности (23%) в течение 2 мес. наблюдения, связанной в основном с преклонным возрастом и наличием множественных заболеваний [49].

Интересными являются результаты, полученные отечественными исследователями при изучении данных 13 585 пациентов с COVID-19, находившихся на стационарном лечении. Авторы, так же как и их зарубежные коллеги, отмечают значимое влияние коморбидности на исход заболевания: частота летального исхода без коморбидности составляла 9,4%, наличие одного коморбидного состояния повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9%, а мультиморбидность – до 24,8%. Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями у обследованных пациентов были АГ, ишемическая болезнь сердца и СД [13], что согласуется с данными, полученными различными исследователями.

Анализ 1488 случаев смерти от COVID-19 в Колумбии также показал, что коморбидность является значимым фактором, который следует учитывать в контексте панде-

мии COVID-19, так как среди людей, умерших от COVID-19, выявлена высокая распространенность таких заболеваний, как АГ, СД, ожирение, ССЗ, респираторные заболевания и хроническая болезнь почек в различных сочетаниях. Наиболее часто у таких больных встречалось сочетание АГ с СД, ССЗ или респираторными заболеваниями [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет в мире нарастает распространенность коморбидности, причем частота сочетанной патологии увеличивается во всех возрастных группах, что диктует необходимость разработки комплексного междисциплинарного подхода для таких пациентов [51].

Несмотря на возросший интерес исследователей к проблеме коморбидности, все еще отмечается недостаточность данных по этой группе больных, что особенно актуально сейчас в связи с пандемией COVID-19 [33], учитывая значительное повышение риска летальных исходов (до 20 раз) у пациентов с двумя и более хроническими заболеваниями [52].

Преобладающее большинство клинических рекомендаций по лечению сопутствующей патологии при COVID-19 в основном сфокусировано на отдельных заболеваниях, что ограничивает использование этих алгоритмов у коморбидных пациентов [18, 34].

Учитывая, что коморбидные пациенты более подвержены риску заражения вирусной инфекцией, а также развитию осложнений и смертности [20], профилактические мероприятия должны быть сосредоточены одновременно на двух задачах: мерах, направленных на предотвращение заражения COVID-19, и компенсации коморбидной патологии [9].

В случае инфицирования SARS-CoV-2 необходимо тщательное наблюдение таких пациентов, чаще всего в условиях стационара, с целью предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов.



Поступила / Received 26.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

- Нагорных А.М., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Акимкин В.Г. SARS, снова SARS и MERS. Обзор животных моделей респираторных синдромов человека, вызываемых коронавирусными инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2020;97(5):431–444. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-6>.
- Nagornyykh A.M., Tyumentsev A.I., Tyumentseva M.A., Akimkin V.G. SARS, SARS again, and MERS. Review of animal models of human respiratory syndromes caused by coronavirus infections. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 2020;97(5):431–444. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-6>.
- Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
- Ng W.H., Tipih T., Makoah N.A., Vermeulen J.G., Goedhals D., Sempa J.B. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>.
- Jeong I.K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108303. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108303>.
- Renu K., Prasanna P.L., Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sci*. 2020;255:117839. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839>.
- Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. *Наука и инновации*. 2020;(7): 50–60. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
- Mit'kovskaya N., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T. Coronavirus infection COVID-19 and comorbidity. *Science and Innovations*. 2020;(7): 50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
- Костинов М.П., Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(2):33–42. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-33-42>.
- Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-CoV-2. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):33–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-33-42>.
- Khan M.M.A., Khan M.N., Mustagir M.G., Rana J., Islam M.S., Kabir M.I. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2020;10(2):020503. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020503>.
- Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.

- Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
10. Barh D., Aljabali A.A., Tambuwala M.M., Tiwari S., Serrano-Aroca A., Alzahrani K.J. et al. Predicting COVID-19 Comorbidity Pathway Cross-talk-Based Targets and Drugs: Towards Personalized COVID-19 Management. *Biomedicines*. 2021;9(5):556. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050556>.
 11. McQueenie R., Foster H.M.E., Jani B.D., Katikireddi S.V., Sattar N., Pell J.P. et al. Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0238091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238091>.
 12. Cheng S., Zhao Y., Wang F., Chen Y., Kaminga A.C., Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024971>.
 13. Молохов А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулкарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48:1–10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>.
Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., Zulkarnaev A.B., Luchikhina E.L., Makarova I.V., Semenov D.Yu. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48:1–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>.
 14. Das S., Anu K.R., Birangal S.R., Nikam A.N., Pandey A., Mutalik S., Joseph A. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. *Life Sci*. 2020;258:118202. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118202>.
 15. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):44–47. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit_i_associrovannaya_patologiya_kliniko-patogeneticheskie_vzaimosvyazi/.
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic associations. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(11(II)):44–47. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit_i_associrovannaya_patologiya_kliniko-patogeneticheskie_vzaimosvyazi/.
 16. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-ee56>.
 17. Nguyen H., Manolova G., Daskalopoulou C., Vitoratou S., Prince M., Prina A.M. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb*. 2019;9:2235042X19870934. <https://doi.org/10.1177/2235042X19870934>.
 18. Pati S., Mahapatra P., Kanungo S., Uddin A., Sahoo K.C. Managing Multimorbidity (Multiple Chronic Diseases) Amid COVID-19 Pandemic: A Community Based Study From Odisha, India. *Front Public Health*. 2021;8:584408. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.584408>.
 19. Cuschieri S., Grech S. At-risk population for COVID-19: Multimorbidity characteristics of a European small Island state. *Public Health*. 2021;192:33–36. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.12.012>.
 20. Nunes B.P., Souza A.S.S., Nogueira J., Andrade F.B., Thume E., Teixeira D.S.D.C. et al. Multimorbidity and population at risk for severe COVID-19 in the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Cad Saude Publica*. 2020;36(12):e00129620. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129620>.
 21. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/pdf/2016/5/25301.pdf>.
Naumova L.A., Osipova O.N. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/pdf/2016/5/25301.pdf>.
 22. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3(3):223–228. <https://doi.org/10.1370/afm.272>.
 23. Полозова Э.И., Сескина А.А., Пузанова Е.В., Домина Е.Н., Овсянникова И.С., Суркова И.А. Коморбидные состояния у больных артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>.
Polozova E.I., Seskina A.A., Puzanova E.V., Domina E.N., Ovsyannikova I.S., Surkova I.A. Comorbidity conditions in patients with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>.
 24. Sun Y., Guan X., Jia L., Xing N., Cheng L., Liu B. et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):218–231. <https://doi.org/10.1111/jch.14146>.
 25. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Скаржинская Н.С., Сафроненко А.В., Коломацкая О.Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;(1):32–38. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-32-38>.
Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Skarzhinskaya N.S., Safronenko A.V., Kolomatskaya O.E. Features of arterial hypertension in patients with comorbidity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;(1):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-32-38>.
 26. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Проблемы коморбидного пациента: как выбрать правильный статин. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;17(1):14–23. Режим доступа: https://www.umedp.ru/articles/problemy_komorbidnogo_patsienta_kak_vybrat_pravilnyy_statin.html.
Shishkova V.N., Kapustina L.A. Problems of a Comorbid Patient: How to Choose a Proper Statin. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;17(1):14–23. (In Russ.) Available at: https://www.umedp.ru/articles/problemy_komorbidnogo_patsienta_kak_vybrat_pravilnyy_statin.html.
 27. Ferrannini E., Cushman W.C. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012;380(9841):601–610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8).
 28. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., Жернакова Ю.В., Савенков М.П., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус экспертов российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):35–41. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362>.
Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A., Zernakova Yu.V., Savenkov M.P., Oshchepkova E.V. et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362>.
 29. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):366–371. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-0-5-366-371>.
Melikhova S.P., Shevtsova V.I., Zuykova A.A., Kotova Yu.A. Studying of comorbid pathology at the 2 types diabetes as the complication of the metabolic syndrome. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):366–371. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-0-5-366-371>.
 30. Salazar M.R. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):232–234. <https://doi.org/10.1111/jch.14144>.
 31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации к лечению ожирения и коморбидных заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
 32. Bajgain K.T., Badal S., Bajgain B.B., Santana M.J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):238–246. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.213>.
 33. Mair F.S., Foster H.M., Nicholl B.I. Multimorbidity and the COVID-19 pandemic – An urgent call to action. *J Comorb*. 2020;10:2235042X20961676. <https://doi.org/10.1177/2235042X20961676>.
 34. Nanda S., Toussaint L., Vincent A., Fischer K.M., Hurt R., Schroeder D.R. et al. A Midwest COVID-19 Cohort for the Evaluation of Multimorbidity and Adverse Outcomes from COVID-19. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211010991. <https://doi.org/10.1177/21501327211010991>.
 35. Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2).
 36. Nandy K., Salunke A., Pathak S.K., Pandey A., Doctor K., Puj K. et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.064>.
 37. Ecks S. Multimorbidity, Polyiatrogenesis, and COVID-19. *Med Anthropol Q*. 2020;34(4):488–503. <https://doi.org/10.1111/maq.12626>.
 38. Edler C., Schroder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;134(4):1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>.
 39. Barone M.T.U., Ngongo B., Harnik S.B., Oliveira L.X., Vegh D., de Luca P.V. et al. COVID-19 associated with diabetes and other noncommunicable diseases led to a global health crisis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108587. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108587>.
 40. Nanda S., Chacin Suarez A.S., Toussaint L., Vincent A., Fischer K.M., Hurt R. et al. Body Mass Index, Multi-Morbidity, and COVID-19 Risk Factors as Predictors of Severe COVID-19 Outcomes. *J Prim Care*

- Community Health. 2021;12:21501327211018559. <https://doi.org/10.1177/21501327211018559>.
41. Maddaloni E., D'Onofrio L., Alessandri F., Mignogna C., Leto G., Pascarella G. et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II). *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01140-2>.
 42. Van Gerwen M., Alsen M., Little C., Barlow J., Genden E., Naymagon L., Tremblay D. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City: a retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021;93(2):907–915. <https://doi.org/10.1002/jmv.26337>.
 43. Guan WJ., Liang WH., Zhao Y., Liang HR., Chen ZS., Li YM. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
 44. Reilev M., Kristensen K.B., Pottegård A., Lund L.C., Hallas J., Ernst M.T. et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020;49(5):1468–1481. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>.
 45. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
 46. Sanchis-Gomar F., Lavie CJ., Mehra M.R., Henry B.M., Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1445–1453. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>.
 47. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
 48. Imam Z., Odish F., Gill I., O'Connor D., Armstrong J., Vanood A. et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;288(4):469–476. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>.
 49. Muñoz P., Galar A., Catalán P., Valerio M., Aldamiz-Echevarría T., Cóllica C., Bouza E. The first 100 cases of COVID19 in a hospital in Madrid with a 2-month follow-up. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(5):369–378. <https://doi.org/10.37201/req/072.2020>.
 50. Fernández-Niño J.A., Guerra-Gómez J.A., Idrovo A.J. Multimorbidity patterns among COVID-19 deaths: proposal for the construction of etiological models. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e166. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.166>.
 51. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Вызовы и перспективы профилактической медицины на уровне первичного звена. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):15–21. <https://doi.org/10.17116/profmed20182105115>.
Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Challenges and perspectives of preventive medicine in primary care. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(5):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20182105115>.
 52. Marengoni A., Zucchelli A., Vetrano D.L., Armellini A., Botteri E., Nicosia F. et al. Beyond Chronological Age: Frailty and Multimorbidity Predict In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):e38–e45. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa291>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В.

Написание текста – Шарипова М.М.

Обзор литературы – Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н.

Редактирование – Гуревич К.Г., Маев И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Maisiyat M. Sharipova, Mariia V. Ivkina, Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich, Igor V. Maev

Text development – Maisiyat M. Sharipova

Literature review – Maisiyat M. Sharipova, Mariia V. Ivkina, Anna N. Arkhangelskaia

Editing – Konstantin G. Gurevich, Igor V. Maev

Информация об авторах:

Шарипова Майсият Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maisiyat@bk.ru

Ивкина Мария Валентиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; terekhova_m@mail.ru

Архангельская Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; cattiva@list.ru

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; kgurevich@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ProRekt-02@msmsu.ru

Information about the authors:

Maisiyat M. Sharipova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; maisiyat@bk.ru

Mariia V. Ivkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the UNESCO Department "Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development", Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the UNESCO Department "Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development", Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; kgurevich@mail.ru

Igor V. Maev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Prorector for Academic Affairs, Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ProRekt-02@msmsu.ru

Современная тактика ведения пациентов с постковидным синдромом

A modern approach to the management of patients with post-COVID syndrome

Последствия новой коронавирусной инфекции до сих пор до конца не изучены, но накопленный клинический опыт показывает, что у значительной части людей, перенесших данное заболевание, в течение длительного времени сохраняется остаточная симптоматика. На междисциплинарной конференции «Вейновские чтения», прошедшей в Москве 10–12 февраля 2022 г., было представлено несколько докладов, касающихся последствий COVID-19 для центральной и периферической нервной системы, рассмотрено влияние этого вируса на пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), проанализированы психогенные факторы и молекулярно-биологические процессы в организме, выступающие пусковыми механизмами развития инфекции.

На пленарной сессии **Алексей Борисович Данилов**, д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, представил доклад «Персонализированная превентивная междисциплинарная неврология». Он рассказал о самых интересных событиях, достижениях и открытиях в неврологии за последние годы.

«В настоящее время разработаны новые методы диагностики и препараты для терапии сложных или считавшихся неизлечимыми генетических заболеваний, например, ганглиозидоза, болезней Помпе и Фабри, — сообщил специалист. — Исследователи из Университета Вирджинии разработали неинвазивный способ удаления неисправных мозговых цепей, который позволит лечить без хирургии неврологические заболевания, в частности эпилепсию и БП».

Технологический путь развития медицины имеет высокий потенциал. В неврологии есть и альтернативный путь, связанный не с роботизацией, протезированием отделов мозга, а с адаптацией и саморегуляцией. Это метод биологической обратной связи. Он направлен на активизацию внутренних резервов организма для восстановления или совершенствования физиологических навыков. Конечной целью является эффективная саморегуляция важных физиологических функций организма. Это направление развивал Г.Селье, академики П.К. Анохин, К.В. Судаков и А.М. Вейн. Ученые продолжают работать над вопросом, как повысить потенциал адаптации. Метод биологической обратной связи изучают в Научном центре психического здоровья РАН в Новосибирске под руководством академика М.Б. Штарка.

Еще 50 лет назад он предложил технологию адаптивного биоуправления, благодаря которой пациент из объекта терапии превращается в ее активного участника. С помощью нейротренинга посредством функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) можно обучить человека использовать когнитивные ресурсы мозга [1].

Более 100 лет проводятся клинические исследования препаратов для лечения БА, однако прошли испытания и показали эффективность только четыре. Было обнаружено, что на развитие БА, помимо химических изменений в организме, влияют и другие факторы, например образ жизни [2]. В журнале Lancet были опубликованы данные, что ухудшают когнитивные функции и провоцируют деменцию три потенциально обратимых фактора: недостаток сна, сидячий образ жизни и ожирение [2]. Поэтому важно назначать комплексное лечение: сопровождать медикаментозную терапию изменением образа жизни, увеличением физической активности.

А.Б. Данилов рассказал о Терри Уолс, специалисте функциональной медицины, профессоре Университета Айовы. У нее диагностировали прогрессирующий рассеянный склероз, который приковал ее к инвалидному креслу на 4 года. Т. Уолс восстановила здоровье с помощью программы «Протокол Уолс», которую она разработала для своего мозга. Программа включает палеодиету, физическую активность, майндфулнес-тренировки и миостимуляцию. Эти четыре воздействия позволили ей пересечь с инвалидного кресла на велосипед. В настоящее время ее протокол используется при лечении рассеянного склероза у сотен тысяч пациентов [3]. Также Т. Уолс инициировала в Университете Айовы семь рандомизированных клинических исследований.

Неврологические болезни трудно поддаются терапии. Сегодня протоколы лечения включают психологические приемы, которые нацелены на создание системы поддержки, мотивации пациентов заниматься физической активностью. Некоторые факторы нейродегенеративных заболеваний находятся вне фокуса внимания неврологов, например загрязнение воздуха или акусти-



Алексей Борисович Данилов, д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, представил доклад «Персонализированная превентивная междисциплинарная неврология»

ческий стресс (иммунная система очень тонко реагирует на шум). Стрессовое воздействие, загрязнение воздуха, нездоровая диета, финансово-экономический стресс оказывают кумулятивный эффект, и при определенной уязвимости у больных развиваются онкологические и нейродегенеративные заболевания. «Процессы, предшествующие болезни, возникают за 10–20 лет до клинических проявлений, таких как тремор и гипокинезия. Поэтому сегодня мы говорим о превентивной неврологии, поиске определенных маркеров до появления симптомов, чтобы изменить траекторию развития болезни, улучшить качество жизни пациентов», – отметил профессор Данилов.

Есть данные, что БП и БА начинают еще в перинатальный период [4]. Развивается направление фетального программирования, которое изучает влияние факторов внешней и внутренней среды на эпигенетическую регуляцию генома, что приводит к фенотипическим изменениям плода, а также к болезням, манифестирующим в течение жизни.

Докладчик коснулся и актуальной темы коронавирусной инфекции: «Сегодня мы видим важность междисциплинарного подхода. COVID-19 – это мультифакторное, мультисистемное заболевание. В его лечении учитываются и инфекционные, и неинфекционные факторы. Люди, уязвимые в отношении инфекционных заболеваний, подвержены и неинфекционным, в том числе неврологическим», – убежден эксперт. Он также отметил, что постковидный синдром проявляется тревогой, астенией и когнитивными функциональными нарушениями: снижением памяти, ухудшением мыслительной активности. Для коррекции этого состояния используются разные подходы, лекарственные и нелекарственные.

В России было проведено открытое наблюдательное исследование эффективности тофизопама. 30 пациентов 18–62 лет с выраженными соматовегетативными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции получали препарат Грандаксин® (тофизопам) 150 мг в день в течение 6 нед. Грандаксин® продемонстрировал улучшение всех показателей, как психологических, так и соматических (рис. 1) [5].

Развивается направление нейронутрициологии, разработаны протоколы, позволяющие воздействовать на головной мозг с помощью диетических добавок. Изучается воздействие витаминов на центральную нервную систему (ЦНС), появляются инновационные формы введения лекарств, доставляющие действующее вещество в головной мозг, минуя гематоэнцефалический барьер. Изучаются комбинации препаратов, которые помогут достичь большего эффекта при меньших осложнениях.

● **Рисунок 1.** Динамика соматических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®

● **Figure 1.** Changes in somatic symptoms of anxiety in the course of Grandaxin® therapy



«Во многом здоровье и болезни нервной системы определяются средой, социумом. Неврологические препараты – ноотропы и антиоксиданты, воздействуя на митохондриальную функцию, улучшают среду клеток, но мы недостаточно времени уделяем окружающей среде тела. Сегодня изучаются не только показатели здоровья организма, но и здоровья среды, в которой обитает человек», – заключил профессор Данилов.

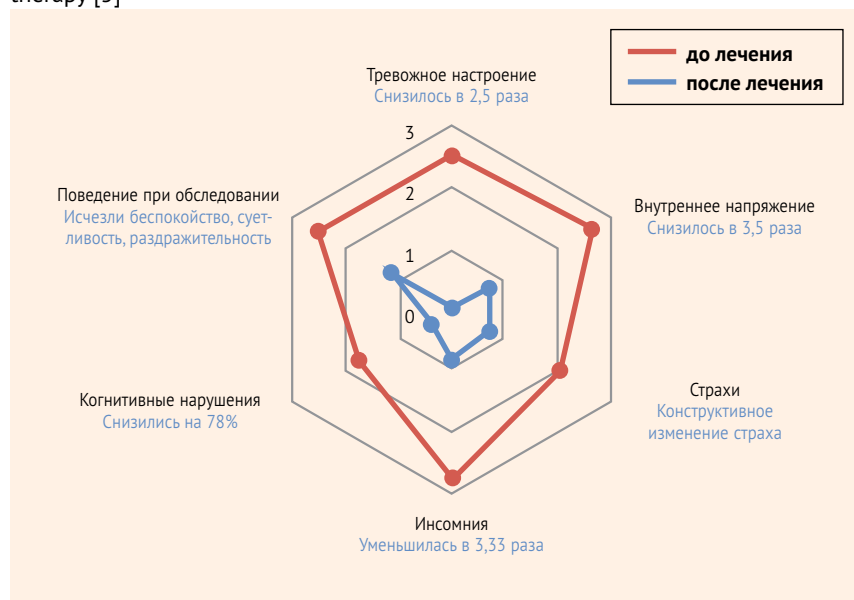
Проблеме неврологических и психиатрических последствий COVID-19 был посвящен симпозиум «Больше чем ковид – от психоковида к нейроковиду и наоборот», председателем которого выступил О.С. Левин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО. «Когда в конце 2019 года появилась новая вирусная инфекция, выяснилось, что мы не знаем, как она действует на нервную систему, что все наши представления взяты из прошлого столетия и не подходят для нынешних времен», – рассказал специалист. Он также отметил, что термин «нейроковид» слишком упрощенный, более корректный – «психоковид».

Доклад «Постковидный синдром, к чему быть готовыми, рекомендации ВОЗ и международный опыт» представила **Анна Владимировна Васильева**, д.м.н., руководитель



Анна Владимировна Васильева, д.м.н., руководитель международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

- **Рисунок 2.** Динамика психических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин [5]
- **Figure 2.** Changes in psychic symptoms of anxiety in the course of Grandaxin® therapy [5]



На совместной конференции журнала Lancet и Китайской академии медицинских наук 23 ноября 2020 г. были представлены данные о сохраняющихся до 6 мес. долгосрочных последствиях COVID-19 у пациентов в Ухане.

Определения долгосрочных симптомов после COVID-19 различаются, что затрудняет научные исследования и разработку клинических стратегий. Были предложены различные термины, в т. ч. «длительный COVID» и «постковидный синдром». В клинических рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании «длительный COVID» определяется как проявления и симптомы, которые развиваются во время или после инфекционного заболевания, имеющего признаки COVID-19, длятся свыше 12 нед. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

В начале 2020 г. Всемирная психиатрическая ассоциация (WPA) создала Консультационный совет по ответу на чрезвычайные ситуации и специальный портал для коммуникации и взаимопомощи между национальными профессиональными ассоциациями. Также была сформирована техническая группа ментального здоровья при ВОЗ, были разработаны рекомендации по оказанию помощи населению в период пандемии, особенно уязвимым группам.

Стресс пандемии вызывает большое количество расстройств адаптации, вегетососудистую дистонию, пациенты нуждаются в назначении противотревожных средств. Усугубляет стресс «инфодемия» – распространение противоречивой, ложной информации о коронавирусной инфекции. По скорости распространения она значительно обгоняет вспышку COVID-19. Появился новый вид фобий – коронафобия – невротическое массовое расстройство, сопровождающееся паническими атаками и страхом заболеть коронавирусной инфекцией. В ряде случаев пациенты с коронафобией нуждаются в фармакологическом лечении или психотерапии.

По данным ВОЗ, большинство пациентов с COVID-19 полностью выздоравливают, но у некоторых развиваются долгосрочные последствия для дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Данные эффекты проявляются независимо от исходной тяжести инфекции, но чаще наблюдаются у женщин, лиц среднего возраста и лиц, у которых изначально отмечалось большее количество симптомов.

В ходе Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. на глобальном уровне для широкого использования было выработано клиническое определение «состояния после COVID-19», охватывающее 12 тематических блоков [6]. Постковидный синдром – это состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. с момента дебюта заболевания и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. Симптомы могут персистировать с момента первоначально перенесенной болезни. Это определение носит временный характер, по мере поступления новых доказательных данных могут быть внесены изменения.

По словам главного внештатного невролога Минздрава РФ М.Ю. Мартынова, «у пациентов с COVID-19 могут возникать серьезные неврологические нарушения: церебральные инсульты (геморрагические и ишемические), инфекционные поражения ЦНС – менингоэнцефаломиелиты, острые рассеянные энцефаломиелиты, а также поражения периферической нервной системы в виде аутоиммунных полиневропатий. После перенесенного COVID-19 отдельные неврологические симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель, а иногда и месяцев после выписки».

Американские ученые провели анализ психиатрических и неврологических исходов по ретроспективному изучению электронных историй болезни более 236 тыс. пациентов, перенесших COVID-19 [7]. У них увеличилась частота инсультов, деменции, тревожно-депрессивных состояний.

Для изучения последствий COVID-19 был создан международный проект «The Global COVID-19 Stroke Registry». Там собраны описательные и лабораторные характеристики пациентов, перенесших инсульт на фоне инфекции COVID-19.



Елена Евгеньевна Васенина,
д.м.н., доцент кафедры неврологии
с курсом рефлексологии и мануальной
терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

В сентябре 2020 г. был создан код МКБ-10 и МКБ-11 для обозначения «состояния после COVID-19» – U.09. Перечислены симптомы постковидного синдрома: выраженная усталость, одышка, кашель, боль в горле, боль, инсомния, сердцебиение, головокружение, парестезии, сыпь, боль в суставах, тиннитус, тревога, депрессия, изменения обоняния и вкуса, нарушения памяти и концентрации внимания, диспепсические явления, повышение температуры.

Шифром G 93.3 обозначена поствирусная астения. ВОЗ классифицирует синдром поствирусной усталости в секции «заболевания нервной системы» и определяет его как комплексное медицинское состояние, характеризующееся длительной усталостью и другими симптомами. Российское общество психиатров упоминает 4 компонента астенического синдрома: повышенная утомляемость (физическая и психическая), гиперестезия с раздражительностью и эмоциональной лабильностью, нарушения сна и вегетативные нарушения.

Эксперт рассказала, что под руководством профессора Е.А. Александровой была изучена эффективность препарата Грандаксин® у пациентов с выраженными соматовегетативными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Более чем в два раза снизились соматические проявления тревоги: тревожное настроение – в 2,5 раза, внутреннее напряжение – в 3,5 раза, инсомния – в 3,33 раза, когнитивные нарушения снизились на 78% (рис. 2) [5].

Особое расположение атомов азота в бензодиазепиновом кольце молекулы тофизопама отличает его от классических бензодиазепинов, что обеспечивает селективность воздействия: наличие анксиолитического и вегетокорректирующего эффектов, но отсутствие седативного и миорелаксационного¹ [8, 9]. Препарат не вызывает привыкания и зависимости.

Грандаксин® может назначаться для лечения психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением, а также больным с алкогольным абстинентным синдромом [8]. Препарат обладает надежным профилем безопасности и умеренной стимулирующей активностью, не ухудшает память, не снижает психомоторные реакции и когнитивные функции [8, 9].

Грандаксин® можно назначать длительно, обычно рекомендуемая доза – 1–2 таблетки от 1 до 3 раз в день.

Лечение можно начинать сразу с необходимой дозы, т. к. препарат хорошо переносится, во время приема не наблюдается уменьшение активности и психического бодрствования [7]. Производство субстанции и лекарственной формы осуществляется в Венгрии, тем самым обеспечивается европейское качество.

Доклад «Постковидные когнитивные и аффективные расстройства: после или вследствие» представила **Елена Евгеньевна Васенина**, д.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Она отметила, что субъективные жалобы на когнитивные нарушения (т. е. субъективный когнитивный дисбаланс, который определяет инвалидизацию, ограничение работоспособности, трудоспособности и нормальной бытовой адаптации) возникают у 80% пациентов, перенесших COVID-19, отклонения в нейропсихологических тестах – у 60% [10]. В первую очередь отмечается нарушение рабочей памяти (внимания).

Частая встречаемость когнитивной дисфункции после COVID-19 положила начало идее о нейротоксическом действии вируса. Однако идея прямого когнитивного снижения после COVID-19 была опровергнута [11]. У пациентов с допандемическими умеренными когнитивными расстройствами (УКР) отмечается более быстрое когнитивное снижение по сравнению с контролем даже при легком течении COVID-19. Часто УКР сопровождаются другими заболеваниями, например цереброваскулярными. COVID в таком случае может сыграть роль триггера, но не является первичным фактором [11].

Механизмы формирования когнитивной дисфункции у пациентов молодого и пожилого возраста различаются. У пациентов пожилого возраста больше факторов риска когнитивного снижения: гипоксия, сопутствующая патология, «скрытые» неврологические заболевания, тяжелое течение COVID. И подходы к терапии когнитивной дисфункции у них будут различаться [12].

Когнитивные нарушения являются субъективными симптомами. В популяции медицинских работников (которые потенциально могут дать более объективную нейропсихологическую оценку, чем другие пациенты) было проведено исследование неврологических или когнитивных нарушений через 4 мес. после инфицирования SARS-CoV-2. 120 врачей, ранее переболевших COVID-19 легкой и средней степени тяжести, сравнили с группой из 30 медицинских работников, у которых не было COVID-19. Результаты нейропсихологических тестов обеих групп были сопоставимыми, но показатели тревоги, нарушения сна, стресса и депрессии оказались значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у неболевших врачей [13].

Е.Е. Васенина убеждена: «То, что вкладывается в термин «нейроковид», во многом проявляется психоэмоциональными нарушениями. Большинство больных с жалобами на когнитивное снижение – пациенты молодого возраста без органической патологии, которая могла бы ухудшиться на фоне течения COVID-19. То есть постковидный синдром в большей степени характеризуется аффективными расстройствами, а не когнитивным снижением».

¹ Инструкция по применению ЛП Грандаксин (таблетки), РУ ЛП-№000172-(РФ-РУ) от 24.03.2021.

Докладчик объяснил механизм нарушения когнитивных функций при длительной стрессовой ситуации и тревоге: «Стресс оказывает негативное влияние на когнитивную деятельность, подавляет ее. В условиях тревоги мозг не запоминает никакой информации, кроме угрожающей, организм настраивается на систему выживания». Также Е.Е. Васенина отметила, что в России нет культуры посещения психотерапевта, пациенты обращаются к специалистам с когнитивными жалобами, когда они мешают им работать, инвалидизируют их. При этом субъективные когнитивные жалобы и объективные когнитивные расстройства – это совершенно разные понятия. Субъективные жалобы входят в структуру диагностики депрессии и тревоги, это один из симптомокомплексов, которым могут проявляться аффективные расстройства.

Специалист сообщила, что когнитивные дисфункции при депрессии обусловлены замедлением нейрогенеза – процесса образования новых нейронов. Образование новых нейрональных связей между гиппокампом и префронтальной корой является обязательным условием для запоминания информации. Нейрогенез стимулируется трофическими факторами, синтез которых запускается серотонинергическими рецепторами (5-HT) [14].

Длительный дисбаланс лимбической системы приводит к гипоактивации префронтальной коры. Присоединяются жалобы дисрегуляторного типа: замедленность, ригидность, трудности переключения внимания, нарушение мышления. В условиях дефицита серотонина закономерно подавляется активность нейрогенеза, что также сказывается на трудностях выполнения когнитивных задач. Антидепрессанты стимулируют нейрогенез, дополнительно запускают активность гиппокампа и способствуют улучшению процесса запоминания [15]. Этот механизм объясняет высокую коморбидность когнитивно-аффективных расстройств.

Е.Е. Васенина резюмировала: «Истинный когнитивный дефицит в рамках лонг-ковида может развиваться у пациентов пожилого возраста, чаще как следствие нейродегенеративной или хронической сосудистой патологии или при тяжелом течении как отражение гипоксического повреждения. У молодых пациентов причиной когнитивных нарушений после COVID-19 часто выступают аффективные расстройства, поэтому их коррекция должна быть обязательной и неотъемлемой частью лечения. Классические ноотропные препараты в этом случае могут способствовать усугублению дисбаланса и усилению нарушений. Следует отдавать предпочтение анксиолитикам без седативного и холинолитического эффектов, таким как тофизопам. При сочетании депрессии и когнитивных расстройств важно назначать антидепрессанты, которые имеют универсальную структуру, выраженный противотревожный компонент, серотонинергическое (дополнительная стимуляция нейрогенеза) и норадренергическое (снижение астении, дополнительное влияние на внимание) действия. Преимуществом будет однократность приема (наличие пролонгированных форм), поскольку пропуск дозы может привести к колебанию концентрации и ухудшению побочных эффектов».



Сергей Николаевич Иллариошкин,

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Национального общества по изучению БП и расстройств движений

● **Таблица.** Универсальность действия венлафаксина при различных депрессиях

● **Table.** Generality of venlafaxine action in various depressions

Депрессия с явлениями негативной аффективности	СИОЗС (пароксетин)	Велаксин® (венлафаксин)
Адинамическая	-	+
Апатическая	-	+
Астеническая	+	+
Анестетическая	+	+
Дисфорическая	+	+

● **Рисунок 3.** Противотревожный эффект препарата Велаксин® [17]

● **Figure 3.** Anti-anxiety effect of Velaxin® [17]

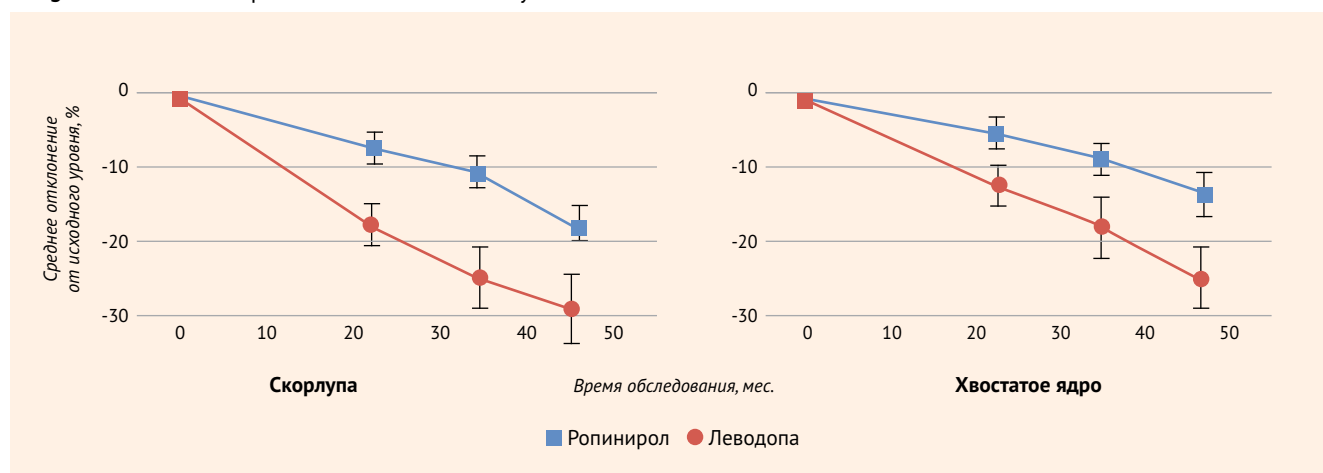


Один из вариантов – препарат Велаксин® (венлафаксин), у него есть пролонгированная форма. Такой препарат эффективен при всех видах депрессии (табл.) [16].

Велаксин® имеет выраженный противотревожный эффект, особенно в начале терапии депрессии, уже через 7 дней коэффициент тревожности снижается в 3 раза (рис. 3) [17]. У пациентов с постковидным синдромом при сочетании когнитивных и аффективных расстройств Велаксин® оказывает этиотропный эффект.

С докладом «COVID-19 как вызов современной системе помощи пациентам с болезнью Паркинсона» выступил **Сергей Николаевич Иллариошкин**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент

● **Рисунок 4.** Захват радиофармпрепарата ^{18}F -DOPA в исследовании REAL-PD
 ● **Figure 4.** ^{18}F -DOPA uptake in the REAL-PD study



Национального общества по изучению БП и расстройств движений. В первую очередь спикер перечислил факторы ухудшения состояния пациентов с БП в период пандемии COVID-19: «Длительная социальная изоляция в условиях пандемии, ограничение физической активности, драматические изменения привычного уклада жизни, хронический стресс могут привести к ухудшению как моторных (застывания, повышенная вероятность падений и т. д.), так и немоторных симптомов (усугубляющаяся депрессия, тревога и иные нейропсихиатрические проявления)».

Вторая тема, на которую обратил внимание специалист, – ухудшение состояния пациента после перенесенной коронавирусной инфекции. Как и при любой другой инфекции, после COVID-19 ухудшается церебральный метаболизм дофамина, происходят изменения на уровне рецепторов, прямой повреждающий эффект оказывают эндотоксины. Есть и более специфичные для коронавирусной инфекции факторы: в острой стадии у половины больных развивается диарея, что ухудшает фармакокинетику дофаминергических препаратов и в значительной степени объясняет усугубление моторных флуктуаций [18]. Не случайно 30–50% пациентов с БП, перенесших COVID-19, нуждаются в коррекции схемы базовой противопаркинсонической терапии [19].

У части пациентов COVID-19 может манифестировать не в виде типичных инфекционных симптомов, а в виде изолированного быстрого ухудшения проявлений паркинсонизма (паркинсонизм «маскирует» инфекцию), что затрудняет своевременную диагностику COVID-19, требует усиления противопаркинсонической терапии и обычно сопряжено с более неблагоприятным прогнозом [18]. Данные о том, различается ли смертность в результате COVID-19 среди пациентов с БП и людей сопоставимого возраста без БП, остаются противоречивыми. Не показано, что наличие БП приводит к увеличению смертности [18].

COVID-19 может способствовать проявлению латентной нейродегенеративной патологии паркинсонического, альцгеймеровского типа и т. д. Латентная фаза нейродегенеративного БП может занимать до 20–25 лет. Гипоксия, нарушение микроциркуляторного русла, токсическое влияние, свойственное острой инфекции, могут ускорить этот процесс.

Это было подтверждено в ряде исследований. В эксперименте D. Idrees и V. Kumar показано, что спайковый S1-белок коронавируса может взаимодействовать с патологическими амилоидогенными белками [20]. Если в мозге развивается латентный патологический фибриллогенез, коронавирусная инфекция ускорит формирование амилоидогенеза, а значит, развитие нейродегенеративного процесса [20].

Далее докладчик рассмотрел вопрос, может ли COVID-19 быть самостоятельным фактором риска развития БП и других нейродегенеративных заболеваний? Описано 4 случая БП у пациентов после перенесенной острой коронавирусной инфекции [21]. В статье L. Beauchamp et al. авторы предположили, что коронавирус приведет к развитию 10 тыс. новых случаев БП в год [22].

Во всем мире проводятся серьезные эпидемиологические исследования последствий коронавирусной инфекции, в т. ч. неврологических. Неврологи сходятся во мнении, что должна быть создана или оптимизирована система мер, направленных на оптимизацию ведения пациентов с БП в период пандемии COVID-19. Она должна включать развитие телемедицинских технологий и широкое внедрение дистанционных видов наблюдения и помощи пациентам. Следует более активно использовать разнообразные устройства для регистрации тремора и других патологических феноменов с целью их объективной дистанционной оценки. Важно оказывать психологическую помощь и предоставлять максимально объективную информацию в спокойном, взвешенном режиме, снимать фактор тревоги за счет дозированной, правильной информации. Требуется оптимизация схем лечения и использование препаратов, потенциально благоприятно влияющих на течение заболевания.

Важно учитывать и фактор приверженности терапии у пациентов с БП, которая меняется в зависимости от сложности схемы лечения. Если пациент принимает 1 препарат, приверженность терапии будет достигать почти 100%; 2 препарата – 70–80%, 3 препарата – только 50%; если больше 3 препаратов (это довольно типичная ситуация при БП) – 30–40%.

Преимуществами обладают агонисты дофаминовых рецепторов. Это препараты первого ряда с антиокси-

дантными и нейропротективными функциями. Есть пролонгированная форма – ропинирол 24-часового действия. В проспективном 2-летнем рандомизированном двойном слепом исследовании REAL-PD сравнивали эффективность леводопы и пролонгированной формы ропинирола у пациентов с клиническими признаками ранней БП. По данным обследования головного мозга методом ПЭТ с ^{18}F -DOPA темп дегенерации полосатого тела и в скорлупе, и в хвостатом ядре был достоверно медленнее при приеме пролонгированного ропинирола, что свидетельствует о более медленном прогрессировании БП (рис. 4) [23].

Препарат принимается 1 р/сут, имеет простую схему дозирования. Даже при однократном приеме сохраняется равномерная концентрация действующего вещества в крови, сопоставимая с трехкратным приемом ропинирола немедленного высвобождения [26]. Однократный прием, независимость от приема пищи повышают комплаентность.

Было проведено сравнительное исследование эффективности пролонгированного ропинирола (Синдранол®) и леводопы. В нем участвовали 208 пациентов с БП I–III стадии по Хен – Яру с недостаточным контролем симптомов при приеме леводопы в дозе < 600 мг/сут. Их рандомизировали в 2 группы. В первой – повышали дозу леводопы, во второй – добавляли пролонгированный ропинирол. В обоих случаях оценивались двигательные симптомы, при приеме леводопы частота дискинезии составила 17%, ропинирола – всего 3% [25].

При сравнении ропинирола пролонгированного действия с плацебо было показано достоверное преимущество ропинирола в отношении двигательных нарушений, повседневной активности, основных двигательных доменов: брадикинезии, ригидности, тремора (рис. 5, 6) [26]. Отмечалось положительное влияние на феномен включения-выключения, моторику в ночные и утренние пробуждения, качество ночного сна [27]. Прием препарата Синдранол® был сопряжен со снижением дозы леводопы в 1,5 раза, что сокращало риск развития дискинезии в 5 раз [28].

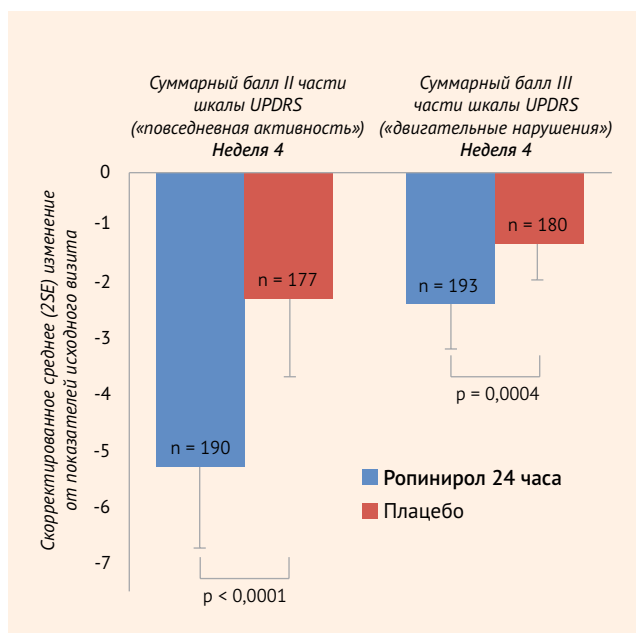
В соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ и Европейской секции Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES) 2013 г. для симптоматического контроля паркинсонизма в ранней стадии БП эффективен ропинирол в форме немедленного высвобождения и в пролонгированной форме (класс I, уровень A), для предотвращения двигательных осложнений эффективен ропинирол в форме немедленного высвобождения (класс I, уровень A), для уменьшения длительности периодов «выключения» при добавлении к леводопе в развернутой стадии БП эффективны обе формы ропинирола (класс I), для улучшения качества сна в развернутой стадии эффективен пролонгированный ропинирол (класс III) [29].

В завершение симпозиума **Олег Семенович Левин** рассказал о постковидной деменции и БА. Он отметил, что большая часть неврологических нарушений в остром

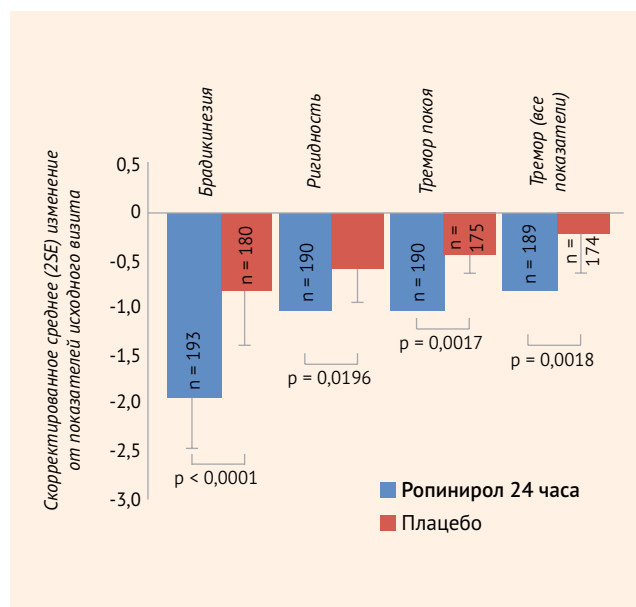


Олег Семенович Левин,
д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой неврологии ГБОУ ДПО
РМАПО

- **Рисунок 5.** Влияние ропинирола 24-часового действия на показатели брадикинезии, ригидности, тремора
- **Figure 5.** Effect of ropinirole 24-h prolonged release on indicators of movement disorders and activities of daily living



- **Рисунок 6.** Влияние ропинирола 24-часового действия на показатели двигательных нарушений и повседневной активности
- **Figure 6.** Effect of ropinirole 24-h prolonged release on indicators of bradykinesia, rigidity, tremor



периоде COVID характеризуется легкими симптомами: инсомнией, головной болью, миалгией. У большинства пациентов в остром периоде COVID-19 были диагностированы энцефалопатия, инсульт и энцефалит, при последующем наблюдении эти нарушения регрессировали.

У больных в подостром периоде COVID-19 неврологические осложнения были более разнообразными. Доминировала острая некротическая энцефалопатия, также развивались нарушения, связанные с аутоиммунными процессами, острым рассеянным энцефаломиелитом, нервно-мышечные заболевания. Причиной неврологических осложнений нередко были ятрогенные воздействия, неправильная антикоагулянтная терапия, ИВЛ. В целом COVID-19 не отличается по влиянию на ЦНС от других респираторных инфекций. В большинстве случаев при дальнейшем наблюдении этих больных наблюдался регресс когнитивных нарушений. У более старшей возрастной группы чаще встречались случаи с латентным развитием болезни до появления признаков COVID-19 [30].

Есть основания считать, что коронавирусы могут провоцировать дегенеративный процесс при разных заболеваниях. Цитокиновый шторм усиливает нейровоспалительный процесс, он влечет за собой повреждение головного мозга, в т. ч. нарушение гематоэнцефалического барьера.

Возможной причиной нейродегенеративных заболеваний является энцефалит. Возбудитель летаргического энцефалита остается невыясненным. Возможно, причиной постэнцефалитического паркинсонизма является аутоиммунный процесс, внедрение первичного патогена в мозг через назальные пути или ЖКТ с индукцией долговременной активации глиальных клеток.

В течение нескольких десятилетий постэнцефалитический паркинсонизм был главной формой паркинсонизма в популяции. Только после 60-х гг. БП вышла на первое место по распространенности.

Для постковидного синдрома характерны: хроническая усталость, респираторная и когнитивная дисфункции, нарушение обоняния и слуха, усугубление ранее имевшихся нейродегенеративных заболеваний, тревожных и депрессивных расстройств. При ведении этих больных необходимо соблюдать баланс спокойствия и осторожности.

Важно проводить диспансеризацию переболевших COVID-19 с контролем двигательных, дыхательных и когнитивных функций. Есть данные, что дыхательная дисфункция не влияет на когнитивные процессы пациентов, которые перенесли COVID-19. Необходимо осуществлять контроль отставленных воспалительных процессов с помощью специальных биомаркеров, наблюдать за больными с развившимися нейродегенеративными, нейровоспалительными и цереброваскулярными заболеваниями.

Самое важное – систематическая физическая и когнитивная реабилитация с применением препаратов с нейропротективными и нейрорепаративными свойствами. У пациентов с деменцией дегенеративные процессы происходили еще до заражения COVID-19, чаще всего причиной была БА. Первой линией терапии для больных с деменцией и БА, смешанной деменцией являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, например донепезил (Алзепил®). Доказаны его положительные, модифицирующие течение болезни эффекты и благоприятный профиль безопасности [31].



Подготовила Людмила Головина

Список литературы / References

- Schumann A., de la Cruz F., Köhler S., Brotte L., Bär K.-J. The Influence of Heart Rate Variability Biofeedback on Cardiac Regulation and Functional Brain Connectivity. *Front Neurosci.* 2021;15:691988. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.691988>.
- Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413–446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6).
- Willekens B., Perrotta G., Cras P., Cools N. Into the moment: Does mindfulness affect biological pathways in multiple sclerosis? *Front Behav Neurosci.* 2018;12:103. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00103>.
- Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends Neurosci.* 2008;31(12):626–636. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.002>.
- Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
- Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2021;S1473-3099(21)00703-9. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9).
- Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00084-5).
- Seppälä T., Palva E., Mattila M.J., Korttila K., Shrotriya R.C. Tofisopam, a novel 3,4-benzodiazepine: multiple-dose effects on psychomotor skills and memory. Comparison with diazepam and interactions with ethanol. *Psychopharmacology.* 1980;69(2):209–218. <https://doi.org/10.1007/bf00427652>.
- Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the clinical-pharmacologic and clinical studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
- Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalan K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.
- Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., Costa A.F., Recalde B.Y., Issa N.P. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3245–3253. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>.
- Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., Chen Y., Chen X., Li Y. et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):48. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00469-w>.

13. Mattioli F., Stampatori C., Righetti F., Sala E., Tomasi C., De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol.* 2021;268(12):4422–4428. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>.
14. Lan X., Zhang M., Yang W., Zheng Z., Wu Y., Zeng Q. et al. Effect of treadmill exercise on 5-HT, 5-HT1A receptor and brain derived neurotrophic factor in rats after permanent middle cerebral artery occlusion. *Neurol Sci.* 2014;35(5):761–766. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1599-y>.
15. Duman R.S., Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):47–56. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>.
16. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2015. 640 с.
Smulevich A.B. *Depression in somatic and mental illness*. Moscow: MIA; 2015. 640 p. (In Russ.)
17. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии. *Трудный пациент.* 2007;3(3):1172–1178. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/6214>.
Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Gorodnichev A.V., Timofeev I.V., Ladyzhenskiy M.YA., Serditov O.V. Clinical efficacy and tolerability of venlafaxine (velaxin) in the treatment of moderate and severe depression. *Trudnyj Pacient.* 2007;3(3):1172–1178. Available at: <https://t-pacient.ru/articles/6214>.
18. Fearon C., Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431–444. <https://doi.org/10.3233/jpd-202320>.
19. Cilia R., Bonvegna S., Straccia G., Andreasi N.G., Elia A.E., Romito L.M. et al. Effects of COVID-19 on parkinson's disease clinical features: A community-based case-control study. *Mov Disord.* 2020;35(8):1287–1292. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>.
20. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;554:94–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.
21. Faber I., Brandão P.R.P., Menegatti F., de Carvalho Bispo D.D., Maluf F.B., Cardoso F. Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case. *Mov Disord.* 2020;35(10):1721–1722. <https://doi.org/10.1002/mds.28277>.
22. Beauchamp L.C., Finkelstein D.I., Bush A.I., Evans A.H., Barnham K.J. Parkinsonism as a Third Wave of the COVID-19 Pandemic? *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1343–1353. <https://doi.org/10.3233/jpd-202211>.
23. Whone A.L., Watts R.L., Davis M., Reske S., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93–101. <https://doi.org/10.1002/ana.10609>.
24. Tompson D.J., Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2007;29(12):2654–2666. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.010>.
25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):858–866. <https://doi.org/10.1002/mds.22890>.
26. Hersh B.P., Earl N.L., Hauser R.A., Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2010;25(7):927–931. <https://doi.org/10.1002/mds.23040>.
27. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2883–2895. <https://doi.org/10.1185/03007990802387130>.
28. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108–1115. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1>.
29. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A., Berg D., Bloem B.R., Bonifati V. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>.
30. Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3–19. <https://doi.org/10.3233/jad-200581>.
31. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. 2020. М.; 2020. 317 с.
Tkacheva O.N., Yakhno N.N., Neznanov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. *Cognitive disorders in elderly and senile age: clinical recommendations*. 2020. Moscow; 2020. 317 p. (In Russ.)

Эффективность специализированного продукта питания для профилактики и реабилитации когнитивных нарушений

Т.Л. Пилат¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

Д.Б. Никитюк², <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>, nikitjuk@ion.ru

И.В. Радыш³, <https://orcid.org/0000-0003-0939-6411>, radysh-iv@rudn.ru

Д.А. Семин³, semin-98@list.ru

Р.А. Ханферьян^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Неврологические патологии характерны не только для взрослых, но и широко распространены в детском возрасте. Это расстройства речи и языковых функций, аутистического спектра, дефицит внимания с гиперактивностью, эмоциональные расстройства. Также многими когнитивными нарушениями страдают пациенты, перенесшие острые вирусные заболевания, особенно коронавирусную инфекцию.

Цель – оценить эффективность и безопасность специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания – киселя «Хорошая память» и входящего в него фитокомплекса при различной неврологической симптоматике.

Материалы и методы. В 30-дневном исследовании, в котором принимало участие 68 лиц (34 взрослых и 34 ребенка в возрасте от 1 до 21 года), изучено влияние месячного приема фитотерапевтического средства на параметры памяти, внимания, интеллектуальной работоспособности включенных в исследование добровольцев по тестам Бурбона, методике «Счет по Крепелину», субтестам Айзенка, графической пробы и показателей IQ по Denver-тесту.

Результаты. 30-дневный прием специализированного продукта питания киселя «Хорошая память» способствовал улучшению показателей различных видов памяти и внимания, снижению утомляемости, повышению работоспособности. Проведенное анкетирование показало, что интеллектуальная работоспособность группы сравнения снизилась на 59% по всем трем показателям умственной деятельности. Так, по математическим способностям улучшение составило 47,1%, по лингвистическим – 34,7% и по суммарному показателю – 52,2%. При этом стабилизировались основные показатели интеллектуальной работоспособности.

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать специализированное питание кисель «Хорошая память» детям старше 1 года и взрослым для поддержания интегративных функций мозга и других звеньев умственного процесса, а также для профилактики и реабилитации постковидных когнитивных нарушений, восстановления умственной, интеллектуальной работоспособности.

Ключевые слова: специализированный продукт питания, фитотерапевтический комплекс, когнитивные нарушения, реабилитация, постковидный синдром

Для цитирования: Пилат Т.Л., Никитюк Д.Б., Радыш И.В., Семин Д.А., Ханферьян Р.А. Эффективность специализированного продукта питания для профилактики и реабилитации когнитивных нарушений. *Медицинский совет*. 2022;16(6):61–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-61-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of a specialized food product for prevention and rehabilitation of cognitive impairments

Tatiana L. Pilat¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

Dmitry B. Nikitjuk², <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>, nikitjuk@ion.ru

Ivan V. Radysh³, <https://orcid.org/0000-0003-0939-6411>, radysh-iv@rudn.ru

Dmitriy A. Semin³, semin-98@list.ru

Roman A. Khanferyan^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Neurological pathologies are typical not only for adults, but are also widespread in childhood. These are disorders of speech and language functions, autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, emotional disorders. Also, many cognitive impairments affect patients who have had acute viral diseases, especially the coronavirus infection.

Purpose – to evaluate the effectiveness and safety of a specialized dietary therapeutic food product and dietary preventive nutrition – jelly "Good Memory" and the phytocomplex included in it at various neurological symptoms.

Materials and methods. In a 30-day study with 68 individuals (34 adults and 34 children, ages 1 to 21), the effect of a monthly intake of a phytotherapeutic complex on memory parameters was studied, attention, intellectual performance of volunteers included in the study according to Bourbon tests, methodology «Kraepelin score», Eysenck subtests, graphical test and IQ indicators according to the Denver test.

Results. A 30-day intake of a specialized food product jelly «Good memory» contributed to improving the performance of various types of memory and attention, reducing fatigue, increasing efficiency. The survey showed that the intellectual performance of the comparison group decreased by 59% for all three indicators of mental activity. So, in terms of mathematical abilities, the improvement was 47.1%, for linguistic – 34.7% and for the total indicator – 52.2%. At the same time, the main indicators stabilized intellectual performance.

Conclusion. The results of the study allow us to recommend a specialized nutrition jelly «Good Memory» children over 1 year old and adults to maintain the integrative functions of the brain and other parts of the mental process, as well as for the prevention and rehabilitation of post-covid cognitive impairment, recovery of mental, intellectual performance.

Keywords: specialized food product, phytotherapeutic complex, cognitive impairment, rehabilitation, post-COVID syndrome

For citation: Pilat T.L., Nikitjuk D.B., Radysh I.V., Semin D.A., Khanferyan R.A. The effectiveness of a specialized food product for prevention and rehabilitation of cognitive impairments. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-61-67>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неврологические патологии характерны не только для взрослых, но и широко распространены в детском возрасте. У детей к ним относятся перинатальное поражение центральной нервной системы (в т. ч. в результате гипоксии), детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания и гиперактивности, пониженная умственная деятельность ребенка, трудности развития, поведения, обучения. В последнее время значительно возросло количество детей с когнитивными расстройствами (нарушения памяти, внимания, мышления). Широко распространены расстройства речи и языковых функций, расстройства аутистического спектра, дефицит внимания с гиперактивностью, эмоциональные расстройства [1]. В связи с этим большое внимание уделяется поиску и изучению механизмов действия средств, оказывающих избирательное действие на интегративные функции головного мозга.

У взрослых лиц значительное влияние на когнитивные функции, безусловно, оказывают сосудистые заболевания. К непосредственным факторам риска развития когнитивной дистрофии, сосудистой или смешанной деменции относят те церебрально-сосудистые изменения, которые проявляются инсультом либо множественными повреждениями головного мозга вследствие изменений мелких церебральных артерий. У лиц пожилого возраста отмечают как умеренные, так и тяжелые когнитивные нарушения амнестического, мультифункционального типа, которые характеризуются нарушениями памяти, дефектами воспроизведения и узнавания с сочетанием нарушений про-

цессов внимания и оптико-пространственного гнозиса. Такие нарушения обусловлены как сосудистой патологией головного мозга, так и нейродегенеративными возрастными изменениями [2]. Также когнитивными нарушениями (потеря памяти, «туман» в голове, дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки) страдают пациенты, перенесшие острые вирусные заболевания, особенно коронавирусную инфекцию.

В настоящий момент общепризнано, что для пациентов, перенесших COVID-19, характерны долгосрочные последствия для здоровья, которые не зависят от тяжести перенесенного заболевания. В клинической практике и научной литературе активно обсуждаются новые термины – post-COVID-19 syndrome (пост-COVID-19 синдром) или long COVID-19, включающие различные аспекты нарушений соматического, физического, психического и ментального здоровья человека.

В большинстве недавних исследований по оценке нарушений когнитивных функций были выявлены пациенты, имеющие в постковидный период различные типы когнитивных нарушений [3–5]. Частота развития глобальных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, значительна и колеблется от 15 [3] до 80% [6]. Интересно, что при этом многими исследователями обнаружен дефицит так называемого исполнительного внимания [7–12], а также некоторый дефицит внимания [12–14].

Известно, что при нарушении когнитивных функций у детей и взрослых применяют различные средства с ноотропной активностью, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга,

стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам [15]. Главной принципиальной особенностью действия этих средств можно назвать их влияние на биохимические процессы, лежащие в основе реализации интеллектуально-мнестических функций, т. е. регуляции познавательных процессов, обучения, памяти, – основы высшей нервной деятельности человека.

Кроме того, у средств с ноотропной активностью отмечают их церебропротективные и стресс-защитные эффекты, что определяет целесообразность их применения при определенных условиях у здоровых лиц в качестве средств профилактики. Таким образом, широта показаний к применению ноотропных средств значительно превышает таковую для всех других нейротропных средств.

Особую актуальность представляют эффективные и безопасные природные продукты с ранее установленной ноотропной эффективностью для нормализации различных форм когнитивных нарушений и цереброваскулярной патологии, обладающих минимумом побочных эффектов [16–20]. К таким средствам можно отнести янтарную кислоту, ряд лекарственных растений (родиола розовая, рябина черноплодная и др.), цветочную пыльцу, продукты пчеловодства – маточное молочко. Эти компоненты способны существенно интенсифицировать диффузию кислорода в различные ткани и органы, стимулируя клеточное дыхание в условиях стресса и гипоксии. Антистрессорное и ноотропное действия обусловлены их влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и увеличением содержания в мозге через шунт Робертса гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Установлено и их адаптогенное действие при повышенных физических и умственных нагрузках, стрессах. Они обеспечивают при стрессе, гипоксии и интоксикациях максимальную энергизацию дыхательной цепи, восстановление пиридин-нуклеотидов в митохондриях, тормозят реакции липопероксидации, способствуют нормализации состояния организма [21, 22].

На сегодняшний день в терапии детей раннего возраста все большее место занимает нейродиетология – новое направление нейрологии, занимающее переходное положение между медикаментозными и немедикаментозными методами коррекции нервной системы у детей [23].

Так, в педиатрической практике особенно широко в диетическом лечебном питании используют кисели на овсяной основе, разработанные отечественным производителем (ООО «Леовит нутрио», Россия). Кисель с добавлением таких важных компонентов, как янтарная кислота, родиола розовая, рябина черноплодная, цветочная пыльца, маточное молочко и т. п., способствует благоприятному влиянию на функциональную активность различных систем организма, повышению его детоксикационных способностей, благотворно воздействует на функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек, органов кроветворения. Последнее было показано в доклинических исследованиях на базе Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова на лабораторных животных, в которых анализировалась эффективность

входящего в состав киселя фитокомплекса, содержащего родиолу розовую, цветочную пыльцу, маточное молочко, янтарную кислоту, имбирь, цинк, ниацин, черноплодную рябину. Исследования показали, что использование двух доз указанного комплекса оказывает положительное влияние на память. Выявлено статистически достоверное отдаленно положительное влияние на длительность сохранения памятного следа при тестировании через 21 день после обучения животных.

Цель исследования – провести анализ эффективности и безопасности специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания киселя «Хорошая память» и входящего в него фитокомплекса при различной неврологической симптоматике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 30-дневном исследовании, в котором принимало участие 10 здоровых добровольцев обоего пола (в возрасте от 18 до 21 года), изучено влияние месячного приема фитотерапевтического средства – специализированного пищевого продукта диетического профилактического питания киселя «Хорошая память» (СРР № RU. 77.99.19.004.R.003430.09.19 от 19.09.2019) на параметры памяти, внимания, интеллектуальной работоспособности включенных в исследование добровольцев. Динамические исследования проводились трижды в течение месяца во второй половине дня. В общей сложности было выполнено 30 исследований у испытуемых. Исследуемый фитотерапевтический комплекс содержал родиолу розовую, цветочную пыльцу, маточное молочко, янтарную кислоту, имбирь, цинк, ниацин, черноплодную рябину, клубнику, овес, яблоко, свеклу, пищевые волокна. Влияние фитотерапевтического комплекса на процессы памяти оценивалось по трем методикам: 10 слов, гомогенная интерференция, гетерогенная интерференция. Для оценки степени концентрации и устойчивости внимания использовался тест Бурбона (корректирующая проба) [24]. Интеллектуальная работоспособность оценивалась с использованием методики «Счет по Крепелину» [25] и субтестов Айзенка [26]. Сенсомоторная сфера исследована с применением графической пробы.

В другой серии исследований, проведенной на базе кафедры поликлинической терапии Астраханской государственной медицинской академии, было выполнено клиническое исследование эффективности влияния приема фитотерапевтического комплекса в форме киселя на когнитивные функции (исследование IQ по Denver-тесту [27]). В данном исследовании принимали участие 24 взрослых и 34 ребенка в возрасте 1–12 лет.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft, Inc., USA. При статистической обработке материала были использованы непараметрические критерии. Величину статистической значимости определяли как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование степени концентрации и устойчивости внимания (по данным теста Бурбона) показало достоверное увеличение показателей внимания с первых дней после начала ежедневного приема трижды в сутки фитокомплекса – киселя «Хорошая память». За 30 дней его приема увеличилось число просматриваемых испытуемыми строк в 1,77 раза (с $249,2 \pm 52,6$ до $441,6 \pm 86,4$), при этом значительно уменьшилось число ошибок (с 7,6 до 0), совершаемых испытуемыми в процессе выполнения задания (табл. 1).

В результате исследования динамики влияния на память приема продукта установлено ее улучшение ($p < 0,05$), особенно после месячного приема (табл. 2), что свидетельствует об улучшении механизмов памяти.

Динамическое исследование по методике гомогенной интерференции подтвердило статистически достоверное увеличение ($p < 0,05$) непосредственного и отсроченного воспроизведения (табл. 3).

В тесте гетерогенной интерференции (табл. 4) также отмечено увеличение с 1,4 до 1,8 количества слов при воспроизведении слов после счета, а также при отсроченном воспроизведении (от 1 до 1,8). Результаты счета 100–7 свидетельствуют об улучшении процесса внимания.

В тестах определения интеллектуальной работоспособности («Счет по Крепелину») отмечено достоверное повышение изучаемого показателя с первых дней приема киселя (табл. 5).

Интегративные результаты эффективности приема фитокомплекса – киселя «Хорошая память», оцененные по методике «узнавание стимульного материала по памяти», показали увеличение среднего числа узнанных слов через 2 и особенно через 4 нед. исследования на 16,5 и 30% соответственно ($p < 0,05$). При этом число ошибок при узнавании снизилось в эти же сроки исследования на 37,5 и 75% соответственно.

● **Таблица 1.** Среднее число просмотренных испытуемыми строк и ошибок при 30-дневном приеме фитокомплекса – киселя «Хорошая память»

● **Table 1.** Dynamics of immediate and delayed reproduction of words during a 30-day intake of a phytocomplex – jelly "Good Memory"

Показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Среднее число строк	249,2	296,2	441,6
Среднее число ошибок	7,7	4,2	0

● **Таблица 2.** Влияние 30-дневного приема фитокомплекса – киселя «Хорошая память» на параметры памяти

● **Table 2.** Influence of 30-day intake of phytocomplex – jelly "Good memory" on memory parameters

Показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Среднее количество проб, необходимых для полного заучивания	4,2	4,2	3,8
Среднее количество отсроченно воспроизведенных слов	5	6,6	7,2

В другой серии исследований было выполнено изучение влияния фитокомплекса специализированного продукта – киселя на параметры математической, лингвистической и общей интеллектуальной работоспособности детей (рис.). Проведенное анкетирование показало, что интеллектуальная работоспособность группы сравнения снизилась на 59% по всем трем показателям умственной деятельности. Умственная работоспособность опытной группы достоверно ($p < 0,05$) повысилась по всем изучаемым критериям после приема фитокомплекса – киселя (рис.): по математическим способностям улучшение составило 47,1%, по лингвистическим – 34,7% по суммарному показателю – 52,2%. Применение фитокомплекса в течение 2 нед. стабилизировало высокие показатели интеллектуальной работоспособности. По сравнению с исходным анкетированием математическая активность достоверно возросла на 46,5%, лингвистическая – на 35,7%, общая умственная деятельность улучшилась на 37,8%. В графической пробе, отражающей сенсомоторный компонент деятельности детей, отмечено отчетливое улучшение изучаемого критерия, оцениваемого по пятибалльной шкале, уже через 14 дней приема. В тесте узнавания стимульного материала по памяти установлены увеличение

● **Таблица 3.** Динамика непосредственного и отсроченного воспроизведения слов при 30-дневном приеме фитокомплекса – киселя «Хорошая память»

● **Table 3.** Dynamics of immediate and delayed reproduction of words during a 30-day intake of the phytocomplex – jelly "Good memory"

Показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Среднее количество непосредственно воспроизведенных слов	3,8	5,2	5,4
Среднее количество отсроченно воспроизведенных слов	0,8	1,2	1,4

● **Таблица 4.** Динамика среднего числа различных видов воспроизведения слов после счета при 30-дневном приеме фитокомплекса – киселя «Хорошая память»

● **Table 4.** Dynamics of the average number of different types of word reproduction after counting with a 30-day intake of the phytocomplex – jelly "Good Memory"

Показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Среднее количество воспроизведенных слов	1,4	2,4	2,8
Среднее количество отсроченно воспроизведенных слов	1	1,4	1,8

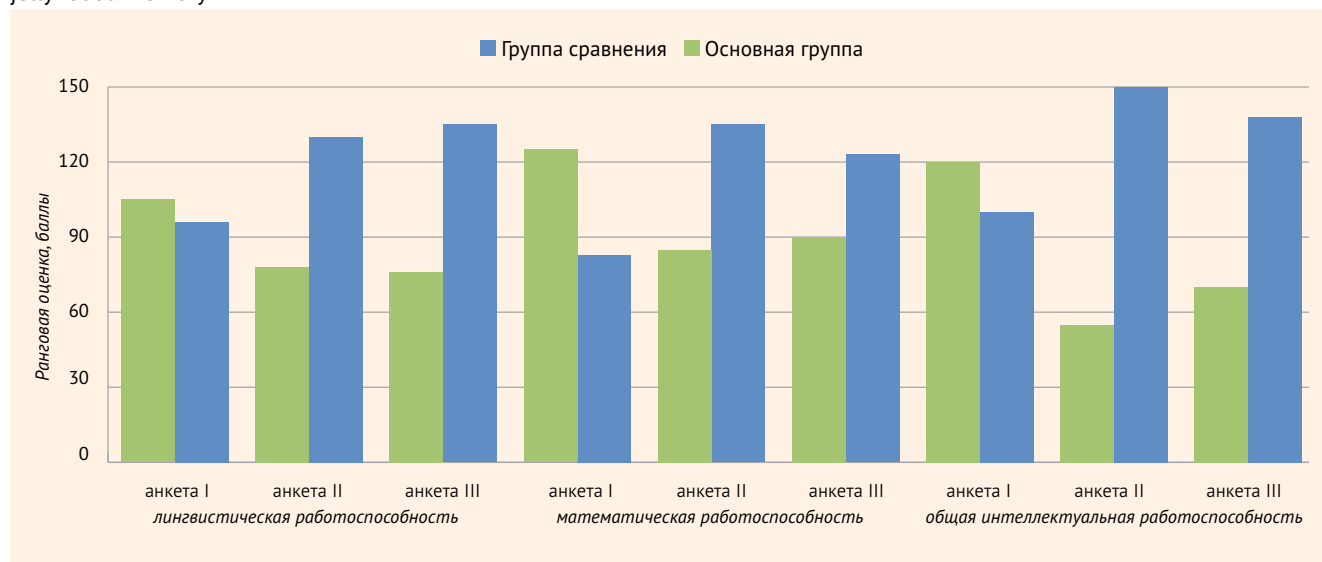
● **Таблица 5.** Динамика среднего числа ошибок и количество истощений при 30-дневном приеме фитокомплекса – киселя «Хорошая память»

● **Table 5.** Dynamics of the average number of errors and the number of exhaustions during a 30-day intake of the phytocomplex – jelly "Good Memory"

Показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Среднее количество ошибок	0,4	0,2	0,1
Среднее количество истощений	3	2	1

● **Рисунок.** Динамика лингвистической, математической и общей интеллектуальной работоспособности в ходе приема фито-комплекса – киселя «Хорошая память»

● **Figure.** Dynamics of linguistic, mathematical and general intellectual performance during the intake of the phytocomplex – jelly "Good Memory"



среднего числа узнаваемых слов и снижение числа ошибок при узнавании, что свидетельствует о повышении интегративных интеллектуальных способностей.

При обследовании школьников в гимназии г. Алматы первичное тестирование по Айзенку не выявило достоверных различий ($p < 0,05$) между группой сравнения и основной группой обследованных в отношении математической, лингвистической и общей интеллектуальной работоспособности (рис.).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном позитивном влиянии диетического продукта – киселя «Хорошая память» и входящего в его состав фитотерапевтического комплекса на интегративные функции мозга и другие звенья мыслительного процесса (улучшение показателей памяти, концентрации и устойчивости внимания, сенсомоторных показателей, повышение интеллектуальной работоспособности).

В последующих клинических исследованиях было показано, что кисель, содержащий фитотерапевтический комплекс, обладает мнемотропным эффектом, оказывает положительное влияние на когнитивные функции у детей и взрослых. Полученная положительная динамика у обследованных лиц достоверно подтверждена оценкой IQ по Denver-тесту у детей 1–5 лет жизни и нейропсихологическим тестом Лурия у детей старше 5 лет и взрослых. Как и в других исследованиях, в данной серии исследований не отмечалось аллергических реакций и реакций непереносимости продукта.

В результате проведенного исследования у испытуемых, принимающих кисель «Хорошая память» и входящий в его состав фитотерапевтический комплекс, содержащий растительные, биологически активные компоненты, обладающие общетонизирующей, антиоксидантной, противовоспалительной, метаболической и другими видами активностей, установлены улучшение показателей различ-

ных видов памяти и внимания, снижение утомляемости, повышение работоспособности. Учитывая это, специализированное питание рекомендуется детям старше 1 года и взрослым для поддержания интегративных функций мозга и других звеньев умственного процесса: улучшения памяти, концентрации и устойчивости внимания, сенсомоторных показателей, повышения интеллектуальной работоспособности. Данная рекомендация основана на свойствах киселя «Хорошая память», который способствует:

- улучшению и активизации умственной активности;
- ноотропному эффекту;
- улучшению различных видов памяти;
- концентрации и устойчивости внимания;
- стимуляции обучения;
- повышению устойчивости мозга к гипоксии;
- снижению раздражительности и агрессивности;
- улучшению сенсомоторных реакций.

Учитывая данные многочисленных научных исследований о развитии когнитивных нарушений у больных, перенесших SARS-CoV-2 [7, 8, 28–32], а также проведенного нами анкетирования пациентов, перенесших SARS-CoV-2 [33], в которых было установлено, что у 52% анкетированных (из 317 лиц) в течение последующих 2 мес. после выздоровления сохраняются различные ментальные, когнитивные нарушения (страхи, тревожность, мнительность, агрессия и др.), а у 82% обнаруживаются и иные когнитивные нарушения, такие как ухудшение памяти и внимания, снижение интеллектуального потенциала, то несложно предположить целесообразность применения исследованного диетического лечебного и диетического профилактического питания – киселя «Хорошая память» в профилактике и реабилитации постковидных осложнений. К тому же это обосновывается сходством постковидной и вышеописанной когнитивной симптоматики. С учетом высокой эффективности и безопасности специализи-

рованного продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания – киселя «Хорошая память» считаем целесообразным рекомендовать его длительный прием пациентами, перенесшими вирусную инфекцию SARS-CoV-2, с целью более полноценной реабилитации в восстановительный постковидный период, учитывая исследования, проведенные в настоящее время и показавшие выраженную тенденцию к нормализации когнитивных показателей.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном позитивном влиянии киселя «Хорошая память» и входящего в его состав фитокомплекса на интегративные функции мозга и другие звенья

мыслительного процесса, такие как память, концентрация и устойчивость внимания, сенсомоторные показатели, интеллектуальная работоспособность. Кисель «Хорошая память» рекомендуется взрослым и детям от 1 года:

- в период лечения и долечивания при заболеваниях, включая вирусные, сопровождающиеся повышенной утомляемостью, слабостью, снижением когнитивных функций;
- при неврологических и эмоциональных расстройствах, стрессовых ситуациях, дефиците внимания и гиперактивности у детей, пониженной умственной работоспособности, нарушении памяти, внимания, мышления;
- при повышенных физических и психоэмоциональных нагрузках на организм.



Поступила / Received 20.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022

Принята в печать / Accepted 12.03.2022

Список литературы / References

- Морозова Е.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: причины и последствия. *Практическая медицина*. 2011;(1):125–127. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/sindrom-deficita-vnimaniya-s-giperaktivnostyu-prichiny-i-posledstviya/>.
- Morozova E.A. Attention deficit hyperactivity disorder: causes and consequences. *Practical Medicine*. 2011;(1):125–127. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/sindrom-deficita-vnimaniya-s-giperaktivnostyu-prichiny-i-posledstviya/>.
- Левин О.С., Боголепова А.Н. Когнитивная реабилитация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):110–115. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051110>.
- Levin O.S., Bogolepova A.N. Cognitive rehabilitation of patients with neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):110–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051110>.
- Alnefeesi Y., Siegel A., Lui L.M.W., Teopiz K.M., Ho R.C.M., Lee Y. et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;11:621773. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.621773>.
- Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M., Stone K., Navis A., Festa J.R., Wisnivesky J.P. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>.
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
- Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
- Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- Negrini F., Ferrario I., Mazziotti D., Berchicci M., Bonazzi M., de Sire A. et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(1):155–158. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.376>.
- Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V., Vaucher J., Bernard-Valnet R., Du Pasquier R. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):567–568. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neuropsychological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
- Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100163. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.
- Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., Seddiq Zai S., Ufer F., Hadjilaou A. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>.
- Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
- Zhao S., Shibata K., Hellyer P.J., Trender W., Manohar S., Hampshire A., Husain M. Rapid vigilance and episodic memory decrements in COVID-19 survivors. *Brain Commun*. 2022;4(1):fcab295. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab295>.
- Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. Ноотропные препараты при нарушениях когнитивных функций у детей. *Врач*. 2016;(4):75–78. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-04-21>.
- Potupchik T., Veselova O., Evert L. Evaluation of the efficiency of using nootropics to treat cognitive dysfunctions in children. *Vrach*. 2016;(4):75–78. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-04-21>.
- Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. *Питание при болезнях органов пищеварения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 351 с.
- Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. *Nutrition in diseases of the digestive system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 351 p. (In Russ.).
- Алексеев О.П., Пикулев Д.В. *Недостаточность питания в клинике внутренних болезней*. Н. Новгород: НГМА; 2008. 104 с.
- Alekseev O.P., Pikulev D.V. *Malnutrition in the clinic of internal diseases*. Nizhny Novgorod: NGMA; 2008. 104 p. (In Russ.).
- Барановский А.Б., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. *Пищевая непереносимость*. СПб.: Диалект; 2006. 133 с.
- Baranovsky A.B., Nazarenko L.I., Raikhelson K.L. *Food intolerance*. St Petersburg: Dialekt; 2006. 133 p. (In Russ.).
- Циммерман Я.С. *Клиническая гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 413 с.
- Tsimmerman Ya.S. *Clinical gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 413 p. (In Russ.).
- Кешав С. *Наглядная гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 135 с.
- Keshav S. *Visual gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 135 p. (In Russ.).
- Пилат Т.Л., Иванов А.А. *Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение)*. М.: Аввалон; 2002. 710 с.
- Pilat T.L., Ivanov A.A. *Biologically active food supplements (theory, production, application)*. Moscow: Avvalon; 2002. 710 p. (In Russ.).
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с.
- Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova N.I. *Detox nutrition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.).
- Студенкин В.М., Курбатаева Э.М., Боровик Т.Э., Балканская С.В. Нейродетология – новое направление нейронауки. *Вопросы детской диетологии*. 2008;6(1):40–43. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2008/tom-6-nomer-1/10833>.
- Studenkin V.M., Kurbataeva E.M., Borovik T.E., Balkanskaya S.V. Neurodietetics: a new trend in neural science. *Pediatric Nutrition*. 2008;6(1):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2008/tom-6-nomer-1/10833>.
- Баскакова И.Л. Некоторые возможности обработки экспериментальных данных устойчивости внимания по методу корректурной пробы. *Вопросы психологии*. 1968;(3):161–167.
- Baskakova I.L. Some possibilities of processing experimental data on the stability of attention by the method of proofreading. *Voprosy Psikhologii*. 1968;(3):161–167. (In Russ.).
- Елисеев О.П. *Практикум по психологии личности*. 2-е изд. СПб., М., Харьков, Минск: Питер; 2003. 508 с.
- Eliseev O.P. *Workshop on personality psychology*. 2nd ed. St Petersburg, Moscow, Kharkov, Minsk: Piter; 2003. 508 p. (In Russ.).
- Айзенк Г. *Проверьте свои способности*. СПб.: Лань; 1995. 160 с.
- Eysenck H.J. *Check your own I.Q.* Harmondsworth: Penguin; 1966. 196 p.
- Frankenburg W.K., Dadds J.B. The Denver developmental screening test. *J Pediatr*. 1967;71(2):181–191. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80070-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80070-2).

28. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., Roveri L., Mazza M.G. et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS ONE*. 2020;15(10):e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>.
29. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
30. Hoffman L.A., Vilensky J.A. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*. 2017;140(8):2246–2251. <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>.
31. Verstreppe K., Baisier L., De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1051–1060. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01412-4>.
32. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
33. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А., Акимов М.Ю., Радыш И.В., Умнова Т.Н. и др. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет*. 2021;(4):144–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-144-154>.

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; tpilat@leovit.ru

Никитюк Дмитрий Борисович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; nikitjuk@ion.ru

Радыш Иван Васильевич, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; radysh-iv@rudn.ru

Семин Дмитрий Алексеевич, ассистент кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; semin-98@list.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khanfer1949@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; tpilat@leovit.ru

Dmitry B. Nikityuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; nikitjuk@ion.ru

Ivan V. Radysh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; radysh-iv@rudn.ru

Dmitriy A. Semin, Assistant of the Department of Nursing Management, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; semin-98@list.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khanfer1949@gmail.com

Применение фосфомицина в антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений биопсии предстательной железы

Н.А. Григорьев, <https://orcid.org/0000-0001-5721-0170>, grigna69@gmail.com

И.И. Абдуллин[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5024-7982>, iabdullin@emcmos.ru

А.В. Логинов, <https://orcid.org/0000-0003-0787-5929>, aloginov@emcmos.ru

Е.В. Жилыев, <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>, ezhilyaev@emcmos.ru

Европейский Медицинский Центр; 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35

Резюме

Введение. Несмотря на рекомендованные схемы антибиотикопрофилактики, инфекционно-воспалительные осложнения при биопсии простаты встречаются довольно часто.

Цель. Оценить эффективность комбинированной антибиотикопрофилактики препаратом фосфомицин и фторхинолонами 3-го поколения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были разделены на 2 группы: в 1-й группе накануне перед выполнением трансректальной биопсии предстательной железы больным назначалась рутинная профилактика (прием Левофлоксацина в дозе 500 мг за 6 ч до выполнения биопсии и в течение 4-х дней после процедуры по 500 мг в день). Пациентам из 2-й группы наряду со стандартной профилактикой после биопсии был назначен однократный прием фосфомицина трометамола в дозе 3 г.

Результаты и обсуждение. Инфекционно-воспалительные осложнения возникли в 1-й группе у 8 пациентов (20%). 12,5% пациентов 1-й группы потребовались госпитализация и проведение парентеральной антибиотикотерапии. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $3,4 \pm 1,45$ дня. У всех пациентов 1-й группы была выявлена кишечная палочка (*E. coli*), в 70% случаев получен фторхинолон-резистентный штамм бактерии. Во 2-й группе не было пациентов, требующих госпитализации. У одного больного из сорока (2,5%) человек данной группы были отмечены признаки инфекции мочевых путей, которые не сопровождались повышением температуры тела и изменениями в анализах крови и мочи.

Заключение. Полученные результаты показывают высокую эффективность комбинированной антибиотикопрофилактики. Мы продолжаем наше исследование, т. к. в условиях роста фторхинолон-устойчивых штаммов необходимо применение альтернативных схем, а также проведение мониторинга внутрибольничной инфекции и контроля антимикробной терапии.

Ключевые слова: рак простаты, фосфомицин, биопсия простаты, осложнения, антибиотикопрофилактика

Для цитирования: Григорьев Н.А., Абдуллин И.И., Логинов А.В., Жилыев Е.В. Применение фосфомицина в антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений биопсии предстательной железы. *Медицинский совет.* 2022;16(6):68–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fosfomycin in antibiotic prophylaxis of infectious complications after biopsy of the prostate

Nikolay A. Grigoriev, <https://orcid.org/0000-0001-5721-0170>, grigna69@gmail.com

Iskander I. Abdullin[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5024-7982>, iabdullin@emcmos.ru

Alexander V. Loginov, <https://orcid.org/0000-0003-0787-5929>, aloginov@emcmos.ru

Evgeny V. Zhilyaev, <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>, ezhilyaev@emcmos.ru

European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129090, Russia

Abstract

Introduction. Biopsy of prostate is a routine urologic procedure. More than 1 million biopsies are performed worldwide annually. The frequency of infectious-inflammatory complications remain high, despite the recommended antibiotic prophylaxis schemes.

Aim. The evaluation of effectiveness and safety of combined antimicrobial prophylaxis: Fosfomycin and Fluoroquinolones of 3rd generation.

Materials and methods. 80 patients underwent prostate biopsy in our study and were divided into 2 groups: the first group of 40 patients received routine prophylaxis: Levofloxacin 500 mg 6 hours before the biopsy and 500 mg per day during 4 days after biopsy. The second group of 40 patients, along with standard prophylaxis as in the first group, additionally after biopsy received Fosfomycin 3 gr single-shot.

Results and discussion. In the first group, infectious and inflammatory complications occurred in 8 patients (20%). 12.5% of patients from the first group were hospitalized for paraneural antibiotic therapy. The average length of stay in hospital was 3.4 ± 1.45 days. In all cases, in the first group of patients, *E. coli* was detected, in 70% of cases fluoroquinolone-resistant strain of the bacterium was received. In the second group of patients now hospitalization was required. One patient out of forty (2.5%) from this group showed signs of urinary tract infection, which was not accompanied by an increase of body temperature, as well as changes in blood and urine tests.

Conclusion. Our results show good effectiveness and safety of fosfomicin for antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy.

Keywords: prostate cancer, fosfomicin, prostate biopsy, complications, antibiotic prophylaxis

For citation: Grigoriev N.A., Abdullin I.I., Loginov A.V., Zhilyaev E.V. Fosfomicin in antibiotic prophylaxis of infectious complications after biopsy of the prostate. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время биопсия предстательной железы является рутинным диагностическим методом в постановке диагноза рака простаты, а в некоторых случаях она рекомендована при установленном диагнозе с целью активного наблюдения. Ежегодно в странах Европы и в США выполняется более 1 млн биопсий предстательной железы. Биопсия простаты – инвазивный метод диагностики, который можно выполнять как в условиях амбулатории, так и в стационаре. Согласно данным статистики к основным осложнениям этой процедуры относятся гематурия (65,8%), ухудшение симптомов нижних мочевыводящих путей (до 25%), урогенитальная инфекция (от 1,0 до 17,5%), в т. ч. острый простатит, абсцесс простаты, орхоэпидидимит и уросепсис [1, 2]. Кокрановский анализ, проведенный в 2011 г., не выявил существенную разницу в развитии септических осложнений между одной и множественными дозами профилактического приема антибиотиков у пациентов с низким уровнем риска развития инфекционных осложнений [3].

Распространенная в настоящее время антибиотикопрофилактика направлена на потенциального возбудителя возможных осложнений – кишечную палочку, встречающуюся в 70–80% случаев в урологической практике. Известно, что резистентность *Escherichia coli* к хинолонам развивается за счет мутационных изменений в ее ферментах-мишенях FQ (в ДНК-топоизомеразе II (ДНК-гираза) и топоизомеразе IV бактерии), которые являются основными механизмами резистентности [4]. Согласно данным различных исследований с 2014 г. отмечается значительный рост (с 3 до 25%) резистентности к антибиотикам фторхинолонового ряда [5–7]. Этот факт способствует поиску альтернативного препарата. Темпы роста резистентности к хинолонам и, как следствие, развитие инфекционных осложнений после трансректальной биопсии предстательной железы (ТРБПЖ) представляют серьезную проблему для урологических сообществ. Следовательно, вопрос разработки альтернативной антибиотикопрофилактики у пациентов, нуждающихся в проведении ТРБПЖ, является весьма актуальным.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной антибиотикопрофилактики препаратом фосфомицин и фторхинолонами 3-го поколения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2018 г. по март 2019 г. в Европейском Медицинском Центре (Москва) проведено проспективное клиническое исследование применения комбинированной антибиотикопрофилактики препаратами фосфомицин и левофлоксацин для предупреждения инфекционных осложнений после ТРБПЖ.

В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты, которым накануне перед выполнением ТРБПЖ с целью антибиотикопрофилактики была назначена рутинная профилактика: прием левофлоксацина в дозе 500 мг за 6 ч до выполнения биопсии и в течение 4 дней после процедуры по 500 мг в день. Во 2-й группе пациентам наряду со стандартной профилактикой после биопсии также был назначен фосфомицин трометамол в дозе 3 г однократно.

Была проведена оценка всех больных по степени риска развития инфекционно-воспалительного процесса. Учитывались следующие факторы: хирургический анамнез, наличие/отсутствие сопутствующего сахарного диабета, перенесенного менее 6 мес. назад, острого бактериального простатита или инфекций мочеполовых путей (ИМП), а также проведение предыдущих биопсий простаты (в течение последнего года).

Критериями включения в исследование были повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА), изменения простаты по данным пальцевого ректального исследования, изменения в структуре и новообразования предстательной железы по данным УЗИ и мпМРТ, а также отсутствие признаков инфекционно-воспалительного процесса по данным общеклинического исследования мочи.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение биопсии, сбор данных и дальнейший анализ результатов.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах исследования были формализованы и внесены в базу данных, созданную в виде электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием известных статистических методов.

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов
 ● **Table 1.** General characteristics of patients

Показатели	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 40)
Возраст	68,9 ± 8,3	69,3 ± 8,5
ПСА, нг/мл	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,7
Объем простаты, см ³	38,3 ± 10	37,3 ± 11
Сахарный диабет	4 (10%)	3 (7,5%)
Хирургический анамнез	5 (12,5%)	4 (10%)
Острый бактериальный простатит, ИМП	1 (2,5%)	0
Предыдущая биопсия простаты (в течение последнего года)	2 (5%)	1 (2,5%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Включенные в исследование пациенты (n = 80) были разделены на 2 равные группы (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 68,28 года, средний объем предстательной железы – 38,3 ± 10 см³, средний уровень ПСА – 4,3 ± 0,5 нг/мл.

По данным гистологического исследования биопсийного материала рак предстательной железы был выявлен у 60 пациентов (75%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы – у 10 человек (12,5%), атипичная ацинарная пролиферация (ASAP) – у 8 пациентов (10%), др. заболевания были обнаружены у 2 больных (2,5%).

Как видно из табл. 1, существенных статистических различий в клинических характеристиках пациентов обеих групп не выявлено. После проведения биопсии симптомы нижних мочевыводящих путей усугубились у 10% пациентов, но они самостоятельно купировались через несколько дней после процедуры. Инфекционные осложнения мочеполовой системы после проведенной биопсии простаты возникли у 11,2% больных (у 9 из 80 пациентов). Они были зарегистрированы в обеих группах, результаты представлены в табл. 2.

В 1-й группе у 8 человек были выявлены признаки инфекции мочеполовой системы. У 5 пациентов (12,5%) был подтвержден острый простатит с лихорадкой и выраженными сопутствующими симптомами (лейкоцитоз, повышение СРБ и прокальцитонина, лейкоцитурия, гематурия и бактериурия). Диагноз был выявлен лабораторно. В связи с этим необходима была госпитализация пациентов в стационар, также потребовалось назначение внутривенной антибиотикотерапии. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 3,4 ± 1,45 дня.

Во 2-й группе не было пациентов, требующих госпитализации. У одного больного из 40 чел. данной группы (2,5%) были выявлены признаки ИМП, которые не сопровождались повышением температуры тела и изменениями в анализах крови и мочи. Всем пациентам 1-й группы, которые были госпитализированы, был выполнен бактериологический анализ мочи с определе-

нием чувствительности к антибиотикам. Кишечная палочка (*E. coli*) была причиной развития воспалительного процесса во всех случаях (n = 9), среди которых 70% случаев были вызваны фторхинолон-резистентными штаммами. Чувствительность к фосфомицину, напротив, была выявлена во всех наблюдениях (100%).

Неинфекционные осложнения (гематурия, гематоспермия, ректальные кровотечения) после биопсии предстательной железы возникли в общей сложности у 9 пациентов (11,25%) без существенной разницы по группам (табл. 3).

Макроскопическая гематурия в обеих группах длилась в среднем 2,8 суток. Ни одному пациенту по ее поводу не потребовалась гемотрансфузия и др. лечение. Ректальное кровотечение в исследуемых группах зафиксировано не было (n = 0).

Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований для того, чтобы подтвердить наши результаты, однако уже по полученным данным можно утверждать, что комбинированная антимикробная профилактика с применением фосфомицина снижает риск инфекционных осложнений после трансректальной биопсии простаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рост инфекционных осложнений и увеличение количества фторхинолон-устойчивых штаммов бактерий – одни из наиболее серьезных проблем современной урологии. Глобальное проспективное многоцентровое исследование распространенности инфекций в урологической практике (GPIU), проведенное в 2010 и 2011 гг., показало, что у 92% пациентов, получавших профилактику фторхинолонами до биопсии, развилась симптоматическая ИМП, у 60% из них выделенные штаммы бактерии были устойчивы к фторхинолонам [8, 9].

В настоящее время в Европейском Медицинском Центре проводится программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии). По статистике наиболее значи-

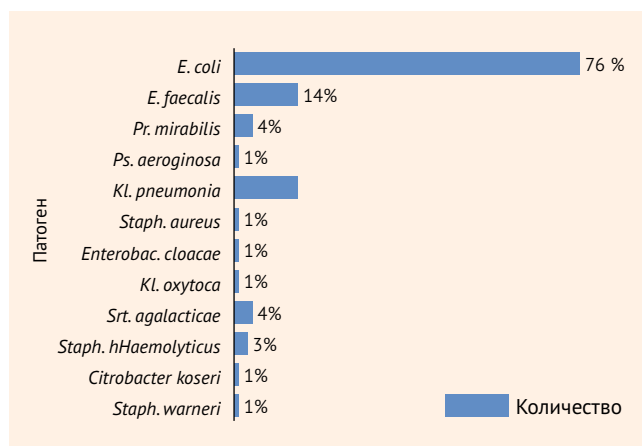
● **Таблица 2.** Инфекционно-воспалительные осложнения
 ● **Table 2.** Infectious-inflammatory complications

	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 40)
ИМП или простатит без лихорадки	3 (7,5%)	1 (2,5%)
ИМП или простатит с лихорадкой	5 (12,5%)	0

● **Таблица 3.** Неинфекционные осложнения после трансректальной биопсии предстательной железы
 ● **Table 3.** Non-infectious complications after transrectal prostate biopsy

Показатели	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 40)
Гематурия	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Гематоспермия	1 (2,5%)	2 (5%)
Ректальное кровотечение	0	0

● **Рисунок.** Микробный пейзаж в урологическом отделении
 ● **Figure.** Microbial landscape in the urology department



мым внутрибольничным патогеном является *Escherichia coli* – 63% всех инфекций (*puc.*). При анализе устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии в условиях нашей клиники хорошая чувствительность определяется к карбапенемам (98%) и к фосфомицину триметамолу (94%); средняя чувствительность выявлена к фторхинолонам, устойчивость которых достигла 48%, и к цефалоспорином (устойчивы 49% бактерии).

Из-за высокой чувствительности микроорганизмов к фосфомицину (94%) он стал препаратом выбора для проведения комбинированной антибиотикопрофилактики с целью снижения инфекционных осложнений после ТРБПЖ.

Таким образом, повсеместное увеличение резистентности микроорганизмов, увеличение встречаемости бета-лактамаз-продуцирующей *Escherichia coli* (*E. coli*, *ESBL*) усугубляют проблему инфекционных осложнений, в частности после ТРБПЖ [10–12]. M.L. Mezzatesta et al. в недавнем исследовании *in vitro* выявили, что фосфомицин обладает хорошей активностью в отношении распространенных лекарственно-устойчивых уропатогенов, включая БЛРС-положительную кишечную палочку [13]. Кроме того, S. Senol et al. в проспективном когортном исследовании подтвердили отсутствие существенной разницы между применением фосфомицина и карбапенемов в лечении ИМП, вызванных расширенным спектром бета-лактамаз-продуцирующих штаммов *E. coli* [14].

Ранее считалось, что фосфомицин не обладает способностью проникать в предстательную железу для того, чтобы создавался желаемый адекватный терапевтический эффект. R.A. Gardiner et al. в проспективном исследовании оценили концентрацию фосфомицина в предстательной железе у мужчин, получавших единоразово 3 грамма препарата перорально в качестве профилактики при трансуретральной резекции предстательной железы [15–17]. Исследователи пришли к выводу, что терапевтический уровень интрапростатического фосфомицина поддерживался до 17 ч после приема препарата, о чем свидетельствует его хорошая пенетрация в предстательную железу. Также имеются данные о том, что фосфомицин может применяться для лечения осложненной инфек-

ции нижних мочевыводящих путей, поскольку препарат обладает широким бактерицидным действием в отношении грам-положительной и грам-отрицательной флоры, в т.ч. *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* и *Enterococcus spp.*, но менее эффективен в отношении *Pseudomonas* и *Acinetobacter spp.* [18–20].

С целью снижения рисков инфекционных осложнений после трансректальной биопсии простаты мы руководствуемся нашим клиническим протоколом, который включает в себя очистительную клизму накануне процедуры, ректальную обработку повидон-йодом, введение интра-ректального марлевого тампона, обработанного анестезирующим гелем и дезинфицирующим раствором.

Известно, что в прямой кишке присутствует значительное количество разнообразных микроорганизмов. Повреждение барьерной функции слизистой прямой кишки может привести к попаданию жизнеспособных ректальных микробов и их вирулентных продуктов в системную крово- или лимфоциркуляцию. Данное явление называется «бактериальной транслокацией». Очевидно, что трансректальная биопсия может вызвать нарушения в кишечном барьере и в его компонентах, включая клеточно-гуморальные факторы, что может привести к транслокации кишечных бактерий и стать причиной инфекционно-воспалительных процессов.

Большинство исследований показало, что противомикробная обработка прямой кишки перед биопсией снижает вероятность бактериемии [21]. В проспективном рандомизированном исследовании K.A. Lindert et al. предположили, что бактериемия может быть сведена к минимуму с помощью ректальной обработки повидон-йодом. Применение повидона-йода в качестве дезинфицирующего средства в различных концентрациях хорошо известно. Препарат нашел свое применение и в хирургии, т.к. он обладает широким спектром антимикробной активности и имеет противовоспалительный эффект [22, 23]. S.A. Khan et al. в своем исследовании сравнили количество бактериальных колоний из ректальных мазков до введения повидон-йода и после биопсии простаты и обнаружили резкое уменьшение колоний микроорганизмов после процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До тех пор, пока не будут усовершенствованы и не станут общедоступны биомаркеры и инструментальные диагностические методы визуализации, трансректальная биопсия простаты будет оставаться методом выбора в постановке диагноза рака простаты. Наше исследование показало, что фосфомицин приводит к уменьшению числа инфекций, связанных с биопсией простаты, которые могут быть вызваны патогенами, обладающими резистентностью к фторхинолонам. Кроме того, фосфомицин тометамол оказывает меньшее повреждающее влияние на микробиом, чем другие антибиотики широкого спектра действия, такие как фторхинолоны, цефалоспорины или карбапенемы. В эпоху фторхинолон-устойчивых штаммов необходимо внедрение альтернативных схем антибиоти-

копрофилактики. Традиционная профилактика хинолонами становится неэффективной из-за темпа роста резистентности и развития инфекционных осложнений.

Во время подготовки данного исследования вышло решение комиссии Европейской ассоциации урологов (EAU), где было отмечено, что фторхинолоны не рекомендуются к применению при биопсии предстательной железы [24]. Это подтверждает правильность выводов нашего исследования. Поскольку фосфомицин имеет низкий уровень развития устойчивости уропатогенов и хорошее проникновение в ткань простаты, применение этого препарата может решить большинство проблем, связанных с современной профилактикой септических осложнений после биопсии предстательной железы. Так, в недавно вышедшем метаанализе антибиотикопрофилактики при биопсии простаты P. Adrian et al. [25] выявили, что фосфо-

мицин используется как препарат выбора в странах с высокой фторхинолон-резистентностью.

На российском рынке представлено несколько форм генериков фосфомицина трометамола. Генерики представляют собой лекарственные препараты с установленной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальными средствами подобного состава. Качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата зависят от компании-производителя. Среди урологов наиболее распространенным генерическим фосфомицином является Фосфомицин Эспарма, который производится фармацевтической компанией «Эспарма ГмбХ» (Германия), что подтверждает высокое качество препарата.



Поступила / Received 29.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.02.2022

Принята в печать / Accepted 07.02.2022

Список литературы / References

- Rietbergen J.B., Kruger A.E., Kranse R., Schröder F.H. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology*. 1997;49(6):875–880. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00100-3](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00100-3).
- Balaban M., Ozkaptan O., Sevinc C., Boz M.Y., Horuz R., Kafkasli A., Cangüven O. Acute prostatitis after prostate biopsy under ciprofloxacin prophylaxis with or without ornidazole and pre-biopsy enema: analysis of 3.479 prostate biopsy cases. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):60–66. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBU.2019.0257>.
- Lavigne J.P., Bruyère F., Bernard L., Combescurie C., Ronco E., Lanotte P. et al. Resistance and virulence potential of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French prospective multicentre study. *J Med Microbiol*. 2016;65(6): 530–537. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000247>.
- Batura D., Rao G.G., Nielsen P.B. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU Int*. 2010;106(7):1017–1020. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09294.x>.
- Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H., Stamatakis L., Vourganti S., Nix J. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(5):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.059>.
- Wagenlehner F.M., van Oostrum E., Tenke P., Tandogdu Z., Çek M., Grabe M. et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521–527. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.003>.
- Roberts M.J., Bennett H.Y., Harris P.N., Holmes M., Grummet J., Naber K., Wagenlehner F.M.E. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology*. 2017;104:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.12.011>.
- Hooper D.C. Mechanisms of Quinolone Resistance. In: Hooper D.C., Rubinstein E. (eds.). *Quinolone Antimicrobial Agents*. 3rd ed. Washington, D.C.: American Society of Microbiology Press; 2003. 485 pp. Available at: https://openlibrary.org/books/OL8575087M/Quinolone_Antimicrobial_Agents.
- Kahlmeter G., ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):69–76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>.
- Mezzatesta M.L., La Rosa G., Maugeri G., Zingali T., Caio C., Novelli A., Stefani S. In vitro activity of fosfomycin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(6):763–766. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020>.
- Liss M.A., Nakamura K.K., Meuleners R., Kolla S.B., Dash A., Peterson E.M. Screening rectal culture to identify fluoroquinolone-resistant organisms before transrectal prostate biopsy: do the culture results between office visit and biopsy correlate? *Urology*. 2013;82(1):67–71. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.068>.
- Tchesnokova V.L., Ottley L.L., Sakamoto K., Fierer J., Sokurenko E., Liss M.A. Rapid identification of rectal multidrug-resistant *Escherichia coli* before transrectal prostate biopsy. *Urology*. 2015;86(6):1200–1205. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.07.008>.
- Senol S., Tasbakan M., Pullukcu H., Sipahi O.R., Sipahi H., Yamazhan T., Ulusoy S. Carbapenem Versus Fosfomycin Tromethanol in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia Coli*-Related Complicated Lower Urinary Tract Infection. *J Chemother*. 2010;22(5):355–357. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.5.355>.
- Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G., Lawrentschuk N., Bolton D.M., Zeglinski P.T. et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):e101–e105. <https://doi.org/10.1093/cid/cit704>.
- Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M., Karageorgopoulos D.E. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43–50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1).
- Bennett H.Y., Roberts M.J., Doi S.A., Gardiner R.A. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*. 2016;144(8):1784–1791. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002885>.
- Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U., Catto J., Emberton M., Nam R. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876–892. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049>.
- Park D.S., Oh J.J., Lee J.H., Jang W.K., Hong Y.K., Hong S.K. Simple use of the suppository type povidone-iodine can prevent infectious complications in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Adv Urol*. 2009;2009:750598. <https://doi.org/10.1155/2009/750598>.
- Lindert K.A., Kabin J.N., Terris M.K. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000;164(1):76–80. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840428/>.
- Bassetti M., Graziano E., Berruti M., Giacobbe D.R. The role of Fosfomycin for multidrug-resistant gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):617–625. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000597>.
- Khan S.A., Hu K.N., Smith N. Intraoperative preparation of rectum with povidone-iodine-saturated gauze in transrectal biopsy of the prostate. *Urology*. 1984;23(5 Spec No):104–105. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(84\)90253-x](https://doi.org/10.1016/0090-4295(84)90253-x).
- Giacometti A., Cirioni O., Grganti G., Fineo A., Ghisell R., Del Prette M.S. et al. Antiseptic compounds still active against bacterial strains isolated from surgical wound infections despite increasing antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*. 2002;21(7):553–556. <https://doi.org/10.1007/s10096-002-0765-6>.
- Lee J.E., Shin S.S., Kang T.W., Kim J.W., Heo S.H., Jeong Y.Y. Comparison of Different Rectal Cleansing Methods for Reducing Post-Procedural Infectious Complications After Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. *Urol J*. 2020;17(1):36–41. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4583>.
- Sighinolfi M.Ch., Rocco B. EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. *Eur Urol*. 2019;76(6):871. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.014>.
- Adrian P., Dimitropoulos K., Veeratterappillay R., Yuan Y., Omar M.I., MacLennan S. et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(2):224–230. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001399>.

Информация об авторах:

Григорьев Николай Александрович, д.м.н., профессор, руководитель клиники урологии, Европейский Медицинский Центр; 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; ngrigoriev@emcmos.ru

Абдуллин Искандер Ильфакович, к.м.н., врач-уролог клиники урологии, Европейский Медицинский Центр; 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; iabdullin@emcmos.ru

Логинов Александр Вадимович, к.м.н., врач-терапевт клиники урологии, Европейский Медицинский Центр; 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; aloginov@emcmos.ru

Жиляев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач, Европейский Медицинский Центр; 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; ezhilyaev@emcmos.ru

Information about the authors:

Nikolay A. Grigoriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Clinic of Urology, European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129090, Russia; ngrigoriev@emcmos.ru

Iskander I. Abdullin, Cand. Sci. (Med.), Urologist of the Clinic of Urology, European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129090, Russia; iabdullin@emcmos.ru

Alexander V. Loginov, Cand. Sci. (Med.), Doctor-therapist of the Clinic of Urology, European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129090, Russia; aloginov@emcmos.ru

Evgeny V. Zhilyaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Physician, European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129090, Russia; ezhilyaev@emcmos.ru

Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения

Д.Т. Дичева, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Д.Н. Андреев , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Е.В. Парцвания-Виноградова, <https://orcid.org/0000-0002-0633-5317>, katrin3108@mail.ru

Р.М. Умярова, <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>, renata.94@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. Принято выделять следующие этиологические варианты стеатогепатитов: метаболический (55–65% случаев), алкогольный (45–55% случаев) и лекарственный (примерно 5% случаев). При метаболическом стеатогепатите патогенетическим базисом являются механизмы повышения липолиза, увеличения пула свободных жирных кислот и снижения β -окисления, в основе которых лежит ожирение и инсулинорезистентность. Патогенетическими факторами, опосредующими развитие алкогольного стеатогепатита, являются токсическая активность ацетальдегида, а также повышение активности CYP2E1. Прием ряда гепатотоксичных препаратов повышает липогенез в гепатоцитах и нарушает электрон-транспортную цепь, что ведет к формированию стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит. Вне зависимости от этиологического варианта стеатогепатит в преобладающем большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза. Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Наиболее доступным в клинической практике инструментальным методом для первичной диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Не менее информативной неинвазивной методикой диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая позволяет измерить как степень стеатоза (функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, CAP), так и фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственные поражения печени

Для цитирования: Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Умярова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):74–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management

Diana T. Dicheva, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova, <https://orcid.org/0000-0002-0633-5317>, katrin3108@mail.ru

Renata M. Umyarova, <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>, renata.94@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Steatohepatitis is an etiologically heterogeneous group of pathological changes in the liver, which are characterized by the inflammatory infiltration of the hepatic parenchyma with underlying fatty degeneration of hepatocytes. Whatever is the etiological cause, the clinical significance of steatohepatitis involves the formation of liver fibrosis and, as a result, an increased risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are life-threatening conditions. It is common practice to identify the following etiological variants of steatohepatitis: metabolic (55–65% of cases), alcoholic (45–55% of cases) and drug-induced (approximately 5% of cases). The pathogenetic basis of metabolic steatohepatitis lies in the mechanisms of increased lipolysis, excess free fatty acid pool and reduced β -oxidation stemming from

obesity and insulin resistance. Pathogenetic factors mediating the development of alcoholic steatohepatitis are the toxic activity of acetaldehyde and increased CYP2E1 activity. Intake of some hepatotoxic drugs increases lipogenesis in hepatocytes and disrupts the electron transport chain, which leads to the formation of liver steatosis followed by transformation into steatohepatitis. Whatever is the etiological variant, steatohepatitis is asymptomatic in the prevailing majority of cases. However, some patients may present complaints of weakness, discomfort, or indolent pain in the right hypochondrium. A detailed history taking is essential for the establishment of the etiological cause of liver damage. Laboratory tests allow to diagnose steatohepatitis in increased levels of hepatic transaminases, usually not exceeding 2–3 times the normal values. In addition to liver enzymes, increased levels of alkaline phosphatase and GGTP can also be observed in steatohepatitis. Ultrasound imaging is the most accessible instrumental tool in clinical practice to establish the primary diagnosis of hepatic steatosis. Indirect elastometry is an equally informative non-invasive method for diagnosing steatohepatitis, which allows to measure both the degree of steatosis (the function of determining the ultrasonic controlled attenuation parameter (CAP) and liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic associated fatty liver disease, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury

For citation: Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Umyarova R.M. Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

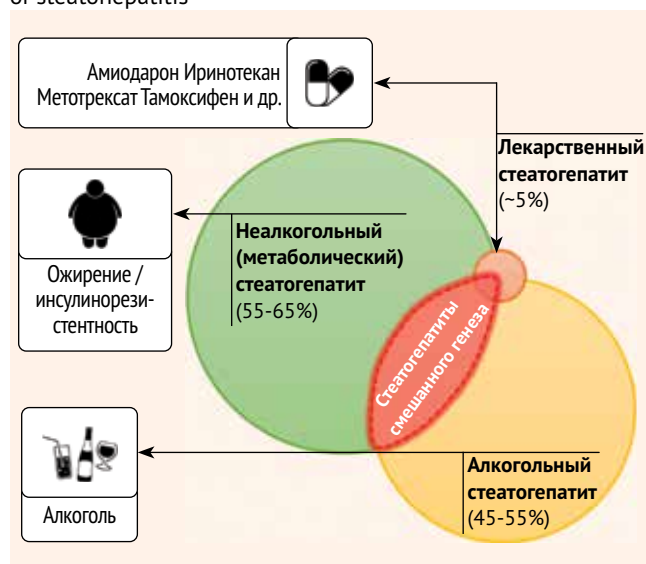
Стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [1]. По этиологическим признакам принято выделять метаболический, алкогольный и лекарственный стеатогепатит (рис. 1). Наиболее распространенным в популяции является метаболический вариант стеатогепатита – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), в основе которого лежат ожирение и инсулинорезистентность [1, 2]. Данная форма встречается у 55–65% обследованных больных [1, 3]. Следующим по частоте считается алкогольный стеатогепатит, на долю которого приходится 45–55% общей структуры поражения печени этого характера [1, 4]. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит выявляется примерно у 5% обследованных и наиболее часто ассоциирован с приемом амиодарона, иринотекана, метотрексата, тамоксифена, а также вальпроевой кислоты [1, 2, 5]. В ряде случаев имеет место сочетание нескольких этиологических вариантов стеатогепатита, что усложняет дифференциально-диагностический поиск истинного каузативного фактора поражения печени [6, 7].

Существует целая плеяда факторов риска развития стеатогепатитов, которая для большинства этиологических является общей (табл. 1) [8, 9]. К таким факторам относятся генетическая предрасположенность (вариации генов *PNPLA3*, *TM6SF2*), ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, гиперлипидемия, а также табакокурение [9, 10].

Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями (рис. 2) [1, 3, 4, 10, 11].

● **Рисунок 1.** Распространенность этиологических вариантов стеатогепатитов

● **Figure 1.** Prevalence rates of etiological variants of steatohepatitis



● **Таблица 1.** Факторы риска наиболее распространенных форм стеатогепатитов

● **Table 1.** Risk factors for the most common forms of steatohepatitis

Факторы	НАСГ	Алкогольный стеатогепатит
Генетические факторы риска	<i>PNPLA3</i> , <i>TM6SF2</i> , <i>ENPP1</i> , <i>IRS 1</i>	<i>PNPLA3</i> , <i>TM6SF2</i> , <i>ADH</i> , <i>ALDH</i>
Гендерная специфичность	нет	женщины
Метаболические факторы риска	ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, гиперлипидемия	
Средовые факторы риска	табакокурение	

● **Рисунок 2.** Звенья патогенеза различных форм стеатогепатита
 ● **Figure 2.** Links in the pathogenesis of different forms of steatohepatitis



НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ (МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ) СТЕАТОГЕПАТИТ

Наиболее распространенной формой стеатогепатита является метаболически ассоциированная форма (НАСГ), которая рассматривается в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12, 13]. Согласно последнему метаанализу мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10–28,65) [14]. В Российской Федерации этот показатель достигает 37,1% [15]. Основным фактором риска НАЖБП на эпидемиологическом уровне является ожирение [1, 2, 16, 17]. Так, согласно метаанализу L. Li et al., проведенному в 2016 г. и обобщившему результаты 21 когортного исследования (n = 381 655), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48–5,03) [18].

Развитие НАЖБП начинается с изолированного стеатоза печени, характеризующегося доброкачественным течением [2, 6, 7]. Тем не менее примерно у 10–30% пациентов развивается НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением [2, 7]. У 25–40% пациентов с НАСГ впоследствии формируется фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20–30% случаев [7, 10, 12]. Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП [2, 19].

В настоящее время этиология и патогенез НАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходит в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов [10, 12, 20, 21]. У каждого пациента с НАЖБП комбинация этих факторов может различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания. К этим факторам относят специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PLP1A3*)

и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамию, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляцию продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты [12]. При совместном воздействии некоторых из этих факторов, которые также могут динамически взаимодействовать друг с другом, происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, СЖК, церамидов) в гепатоцитах, что приводит к развитию стеатоза печени [20, 21]. В последствии печень инфильтрируется иммунокомпетентными клетками, в результате чего возникает воспалительный процесс, который приводит к развитию НАСГ (рис. 3) [10, 12, 20]. Активированные провоспалительные сигнальные каскады в рамках НАСГ способствуют апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза [12, 21].

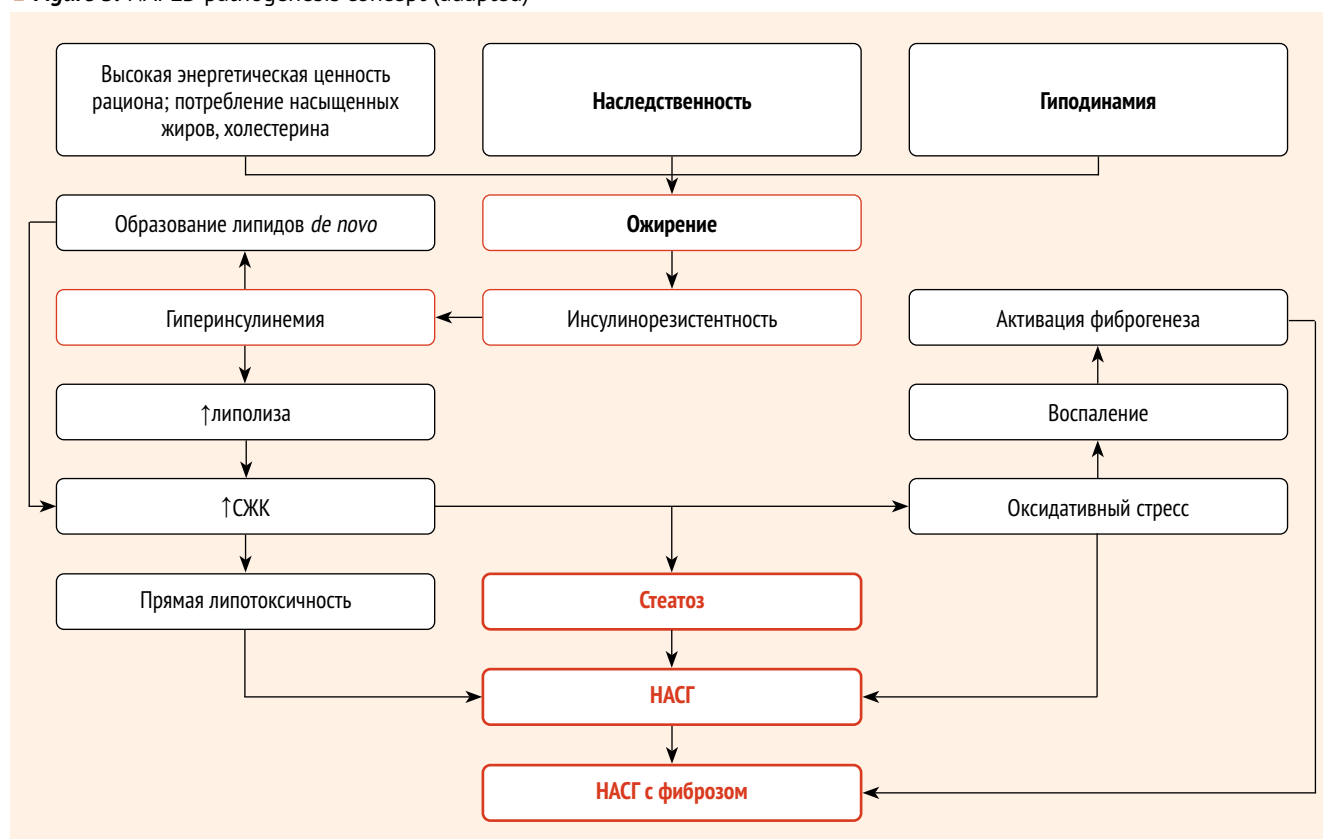
АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

В 90% случаев у лиц, хронически употребляющих алкоголь, выявляется стеатоз печени, а при продолжении употребления спиртных напитков у трети больных развивается воспаление паренхимы печени – стеатогепатит [22, 23]. При этом исход заболевания в цирроз печени прогнозируется у 16% пациентов в течение 5 лет, а у 3–10% пациентов с циррозом печени впоследствии развивается гепатоцеллюлярная карцинома [23, 24]. Таким образом, стеатогепатит (без фиброза или с фиброзом печени) также является типичным проявлением алкогольной болезни печени, с которой чаще всего приходится дифференцировать НАЖБП [1, 3, 4]. Ключевым критерием в данном случае является количественная оценка употребляемого пациентами алкоголя, основанная на общепринятых критериях гепатотоксичности доз: более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин [22].

Длительный прием алкоголя, табакокурение, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний печени чаще вирусного генеза (хронический гепатит В и С), принадлежность к женскому полу – значимые факторы риска, ускоряющие прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени и повышающие смертность [4, 22, 23]. При этом печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода относятся к осложнениям цирроза печени, значительно влияющим на выживаемость пациентов [22].

Важнейшими патогенетическими факторами, опосредующими развитие алкогольного стеатогепатита, являются токсическая активность ацетальдегида, а также повышение активности CYP2E1 [22, 24, 25]. Накопление ацетальдегида инициирует снижение скорости β-окисления жирных кислот в митохондриях с их последующим отложением в печени (стеатоз). Помимо этого, ацетальдегид обладает способностью связываться с другими белками в интрацитозольном пространстве гепатоцита, образуя комплексы или гибридные молекулы (аддукты), – это приводит к повреждению и гибели клеток печени [23, 26]. В свою очередь, повышение активности CYP2E1 у лиц, злоупотребляющих алкоголем, сопряжено с увеличением генерации реактивных форм

● **Рисунок 3.** Концепция патогенеза НАЖБП (адаптировано)
 ● **Figure 3.** NAFLD pathogenesis concept (adapted)



кислорода, таких как супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$) и перекись водорода (H_2O_2) [23, 26]. Свободные радикалы инициируют перекисное окисление липидов, повреждая гепатоциты и опосредованно индуцируя локальный иммунный ответ [26]. Все вышеперечисленные патогенетические механизмы способствуют формированию алкогольного стеатогепатита [22].

Гистологическими признаками алкогольного стеатоза печени являются крупные жировые включения (макровезикулярный стеатоз), которые в большинстве случаев локализируются периферически, хотя в тяжелых случаях имеет место панлобулярное, диффузное распределение [22, 25]. На стадии алкогольного стеатогепатита выявляется баллонная дистрофия, в цитоплазме гепатоцитов обнаруживаются тельца Мэллори – конденсированные промежуточные филаменты цитоскелета [25]. Также может наблюдаться очаговая инфильтрация ткани печени полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами) с локальным некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации. Фибротические изменения начинаются с перивенулярного и перисинусоидального фиброза, впоследствии формируются центроцентральный и центропортальный септы [22, 23, 25].

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Кроме метаболической и алкогольной форм, стеатогепатит может развиваться в рамках лекарственного поражения (ЛПП) [5]. ЛПП – это повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстан-

ции неинфекционного происхождения, развившиеся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [27]. Примерно 60% лекарственных средств, вызывающих ЛПП, относятся к антибактериальным и противосудорожным препаратам [27, 28]. При приеме ряда потенциально гепатотоксичных препаратов повышается липогенез в гепатоцитах и нарушается электрон-транспортная цепь, данные патогенетические механизмы приводят к формированию стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит [1, 5, 28–31]. Отдельно нужно упомянуть и о факторах, предрасполагающих к ЛПП (табл. 2) [27, 28].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОГЕПАТИТОВ

В рутинной клинической практике стеатогепатит часто выявляется при плановых обследованиях [1]. Вне зависимости от этиологического варианта стеатогепатит в преобладающем большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. Как правило, в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и признаки нарушения обмена глюкозы [32, 33].

Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза [1, 32]. Диагностическим базисом алко-

● **Таблица 2.** Факторы, предрасполагающие к лекарственному поражению

● **Table 2.** Factors predisposing to drug-induced injury

Факторы, связанные с организмом пациента	Внешние факторы	Факторы, связанные с применением препарата
возраст (пожилой)	курение	суточная дозировка
пол (женский)	употребление алкоголя	особенности обмена веществ
беременность	инфекционные и воспалительные заболевания	классовые эффекты и перекрестная сенсibilизация
истощение		лекарственные взаимодействия и полипрамзия
ожирение		
сахарный диабет		
сопутствующие патологии, включая заболевания печени		
показания к назначению лекарственных препаратов		
ЛПП в анамнезе		

гольного стеатогепатита является установление прямой этиологической роли алкоголя у конкретного пациента [22, 23]. Следует обратить внимание на лекарственный анамнез у пациента с целью оценки интервала между началом приема препаратов и ухудшением функции печени, проанализировать факторы риска ЛПП, а также учесть предыдущие случаи гепатотоксичности препаратов, если таковые были зарегистрированы ранее [1, 32, 33].

При пальпации и перкуссии живота в случае отсутствия ожирения у пациента легко определить увеличение размеров печени и селезенки, а также наличие асцита, который может свидетельствовать о формировании цирроза печени [6]. При осмотре кожных покровов необходимо обратить внимание на присутствие малых печеночных знаков (телеангиоэктазия, пальмарная эритема, гинекомастия) [32].

Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы [12]. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня ЩФ и ГГТП [6]. Также пациентам со стеатогепатитом в рамках НАЖБП крайне важно определять инсулинорезистентность для подтверждения наличия метаболического синдрома как этиологического фактора развития заболевания [3, 8, 10, 12, 13].

Идентификация стеатоза печени осуществляется с помощью лучевых методов диагностики. Наиболее доступным в клинической практике для первичной диагностики является ультразвуковое исследование печени. Заподозрить стеатоз печени следует при выявлении следующих изменений при ультразвуковом обследовании [12]: умеренное увеличение размеров печени, снижение эхогенности паренхимы (т. н. эффект «яркой»

печени), обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка, «затухание» ультразвукового луча (рис. 4).

Однако в том случае, когда чувствительность УЗИ ограничена (стеатоз менее 20% или ИМТ более 40 кг/м²), целесообразно использовать МРТ, т. к. эта методика обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средне выраженного стеатоза печени. Особенно ценным при этом является режим МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PDFF, proton density fat fraction), характерной для стеатоза [33].

Не менее информативным неинвазивным методом диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая основана на свойстве механического колебания волн, распространяющихся с разной скоростью в средах с различной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа. Кроме того, в новых аппаратах (FibroScan) имеется дополнительная функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter), при этом одновременно можно измерить как степень стеатоза, так и степень фиброза печени [33]. Согласно последнему метаанализу С. Cai et al., проведенному в 2021 г. и объединившему результаты 62 исследований, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (алкогольной и неалкогольной этиологии) обобщенные чувствительность и специфичность CAP составили 84, 83 и 78, 83, 71 и 62% для степени стеатоза $\geq S1$, $\geq S2$ и $\geq S3$ соответственно [34]. Тогда как чувствительность и специфичность при определении степени фиброза $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ и $\geq F4$ составили 77, 77, 83, и 91, 80, 82, 84 и 0,86% соответственно [34].

По мнению некоторых авторов, «золотым» стандартом диагностики стеатогепатита является биопсия печени, однако в виду инвазивности и возможности оценить лишь ограниченный биоптатом участок ткани печени использование данного вида обследования ограничено [6, 35].

● **Рисунок 4.** Ультразвуковые признаки стеатоза печени у пациента с алкогольным стеатогепатитом

● **Figure 4.** Ultrasonic imaging signs of hepatic steatosis in a patient with alcoholic steatohepatitis



Кроме вышеперечисленных методов обследования для пациентов со стеатогепатитом разработаны тесты/индексы: тест NLFS (NAFLD, liver fat score), который предложен для выявления стеатоза, APRI, BARD, NFS и FIB-4 – наиболее известные индексы для определения стадии фиброза печени. Данные индексы основаны на клинических и лабораторных данных, и несмотря на то, что они не могут заменить инструментальные методы, в ряде случаев они служат вспомогательными средствами диагностики [12, 33].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СТЕАТОГЕПАТИТОВ

При НАСГ ключевым звеном в терапии является коррекция пищевого поведения и, как следствие, снижение массы тела [1, 17, 36, 37]. Действительно, многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение метаболически ассоциированных стеатогепатитов [16, 17, 38]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря веса на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности NAS [39]. Помимо диетотерапии, пациентам с НАСГ необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и НАСГ [2]. В одном из последних метаанализов S.T. Wang et al., который был проведен в 2020 г., показано, что регулярная физическая активность у пациентов с НАСГ способствует снижению АЛТ (стандартизированная разность средних (CPC): $-0,17$, 95% ДИ: $-0,30$ до $-0,05$), АСТ (CPC: $-0,25$, 95% ДИ: $-0,38$ до $-0,13$), ГГТП (CPC: $-0,22$, 95% ДИ: $-0,36$ до $-0,08$), общего холестерина (CPC: $-0,22$, 95% ДИ: $-0,34$ до $-0,09$), триглицеридов (CPC: $-0,18$, 95% ДИ: $-0,31$ до $-0,06$) и ХС ЛПНП (CPC: $-0,26$, 95% ДИ: $-0,39$ до $-0,13$) [40].

У пациентов с алкогольным стеатогепатитом краеугольным камнем является полный отказ от употребления алкогольных напитков, что приводит к улучшению прогноза течения заболевания [1, 22, 23]. Необходима коррекция дефицита витаминов группы В, главным образом тиамина и пиридоксина, а также полноценное питание [1, 22]. Достижение адекватного потребления белка способствует регенерации гепатоцитов и улучшению метаболических процессов в паренхиме печени. На фоне длительного полного отказа от употребления алкоголя происходит регресс фиброза печени, а при уже развившемся циррозе – снижение давления в системе воротной вены [22, 23].

При лекарственном стеатогепатите базисом лечения является отмена каузативного лекарственного средства [1]. Как правило, данная мера способствует регрессу проявлений стеатогепатита в среднесрочной перспективе [5].

В рамках фармакотерапии стеатогепатитов важная роль отводится препаратам, улучшающим функциональное состояние печени и, как следствие, прогноз заболева-

ния. К таким лекарственным средствам относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), в частности, Урсосан® [6, 10, 41]. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами [41]. Такое плеiotропное многокомпонентное влияние УДХК улучшает гистологическую картину, приводит к нормализации маркеров цитолиза и холестаза у пациентов со стеатогепатитами различного генеза [41]. Недавние метаанализы свидетельствуют, что использование препаратов УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и липидного статуса (общий холестерин) [42, 43]. Важно отметить, что препараты УДХК уменьшают стеатоз печени при НАСГ путем активации AMP-активированной протеинкиназы, что, в свою очередь, улучшает аутофагию жирных кислот [44].

Препараты УДХК предложены последними клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, изданным в 2016 г., а также рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованным в 2021 г. [45, 46]. Согласно крупнейшему систематическому обзору, обобщившему 12 контролируемых исследований (более 1000 пациентов с НАСГ), монотерапия УДХК привела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшила выраженность стеатоза и фиброза в 2 работах. При этом в 5 исследованиях, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с др. препаратами, было продемонстрировано существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в 2 из них было констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии [47]. Международное мультицентровое исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг массы тела/сутки в течение 24 нед. у пациентов с НАЖБП обеспечило уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшило параметры липидного обмена и имело антиатерогенное действие. У женщин также достоверно снизился показатель толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий (ТКИМ) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [48]. В другом исследовании И.Ю. Пироговой и др., проведенном в 2018 г., применение УДХК (Урсосан®) у пациентов, страдающих НАСГ, в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 24 нед. на фоне диеты и аэробных нагрузок, позволило достоверно снизить маркеры цитолитического синдрома, инсулинорезистентности, дислипидемии, а также стеатоза печени (по данным эластометрии) по сравнению с группой, не получавшей медикаментозную терапию, но соблюдавшей аналогичную диету и физические нагрузки [49].

Последними клиническими рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов, изданным в 2019 г., определено, что при хроническом алкогольном стеатогепатите, особенно при сопутствующем внутривен-

ночном холестаза, рекомендуется 3-кратный прием препаратов УДХК в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 мес. [50]. Применение УДХК в течение 6 мес. в стандартной дозировке в проспективном исследовании привело к значительному улучшению показателей функции печени у лиц с алкогольной болезнью печени [51].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с ЛПП, опубликованным в 2019 г., назначение препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, часть из которых представлена стеатогепатитами [27]. Эффективность УДХК в рамках профилактики и лечения ЛПП была продемонстрирована на популяциях пациентов, принимавших противотуберкулезные антибактериальные препараты, метотрексат, а также статины [52–55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепато-

цитов. Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза. Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня ЩФ и ГГТП. Наиболее доступным в клинической практике инструментальным методом для первичной диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Не менее информативной неинвазивной методикой диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая позволяет измерить как степень стеатоза (функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, CAP), так и фиброза печени. 

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2022

Принята в печать / Accepted 25.02.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения*. М.: Прима Принт; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551523>.
2. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Clinical hepatology: algorithms for diagnostic testing and treatment*. Moscow: Prima Print; 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551523>.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):36–39. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
4. Maev I.V., Andreev D.N. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug management. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
5. Neuman M.G., French S.W., French B.A., Seitz H.K., Cohen L.B., Mueller S. et al. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):492–510. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.09.005>.
6. Brar G., Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019;54(3):218–225. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-01542-w>.
7. Rabinowich L., Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени*. М.: Прима Принт; 2017. 64 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
9. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2017. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей*. М.: Прима Принт; 2020. 52 с. Режим доступа: <https://zocofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0bc3c1640635183.pdf>.
11. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Liver and biliary tract in metabolic syndrome: a guide for doctors*. Moscow: Prima Print; 2020. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://zocofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0bc3c1640635183.pdf>.
12. Yeh M.M., Brunt E.M. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):754–764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.056>.
13. Wen C.-S., Ho C.-M. Alcohol or not: a review comparing initial mechanisms, contributing factors, and liver transplantation outcomes between alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *EMJ*. 2018;3(3):40–48. <https://www.emjreviews.com/hepatology/article/alcohol-or-not-a-review-comparing-initial-mechanisms-contributing-factors-and-liver-transplantation-outcomes-between-alcoholic-and-non-alcoholic-steatohepatitis/>.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
15. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease through the perspective of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. *Гепатоцеллюлярная карцинома*. М.: Прима Принт; 2018.
17. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Hepatocellular carcinoma*. Moscow: Prima Print; 2018. (In Russ.)
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. *Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени*. М.: Прима Принт; 2021.
19. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Umayrova R.M. *Metabolic associated fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2021. (In Russ.)
20. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
21. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
22. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(6):31–41. Режим доступа: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.
23. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31–41. (In Russ.) Available at: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.

16. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Ожирение и коморбидность*. М.: Прима Принт; 2016. 35 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-vmaev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Obesity and comorbidity*. Moscow: Prima Print; 2016. 35 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-vmaev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
18. Li L., Liu D.-W., Yan H.-Y., Wang Z.-Y., Zhao S.-H., Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>.
19. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
20. Lim S., Kim J.-W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):500–514. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.008>.
21. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2017. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Alcoholic fatty liver disease through the perspective of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2017. (In Russ.)
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;4(86):108–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22372959>.
24. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Abdurakhmanov D.T. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;4(86):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22372959>.
25. Stieckel F., Seitz H.K. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):683–693. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.003>.
26. Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9(1):37–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.11.001>.
27. Petagine L., Zariwala M.G., Patel V.B. Alcoholic liver disease: Current insights into cellular mechanisms. *World J Biol Chem*. 2021;12(5):87–103. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v12.i5.87>.
28. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
29. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
30. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147–152. <https://doi.org/10.1172/JCI24222>.
31. Vitins A.P., Kienhuis A.S., Speksnijder E.N., Roodbergen M., Luijten M., van der Ven L.T.M. Mechanisms of amiodarone and valproic acid induced liver steatosis in mouse in vivo act as a template for other hepatotoxicity models. *Arch Toxicol*. 2014;88(8):1573–1588. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1211-0>.
32. Fromenty B., Fisch C., Labbe G., Degott C., Deschamps D., Berson A. et al. Amiodarone inhibits the mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255(3):1371–1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2124623/>.
33. Маев И.В. *Тактика врача-гастроэнтеролога*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 312 с. Маев И.В. *Therapeutic approach of a gastroenterologist*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 312 p.
34. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–27. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315>.
35. Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–27. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315>.
36. Cai C., Song X., Chen X., Zhou W., Jin Q., Chen S., Ji F. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8859338. <https://doi.org/10.1155/2021/8859338>.
37. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519–527. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09138>.
38. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90. <https://doi.org/10.1159/000443344>.
39. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017;(7):2–6. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
40. Andreev D., Maevskaya E., Dicheva D., Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment policy for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach*. 2017;(7):2–6. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
41. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. non-alcoholic fatty liver disease: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017;(2):12–18. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V., Kuznetsova E.I. Non-alcohol fat hepatic disease: treatment from the point of view of evidence-based medicine. *Lechaschi Vrach*. 2017;(2):12–18. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
42. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885–904. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
43. Wang S.-T., Zheng J., Peng H.-W., Cai X.-L., Pan X.-T., Li H.-Q. et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01204-3>.
44. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач*. 2012;(10):52–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18043833>.
Mayev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Penkina T.V. Ursodeoxycholic acid in the therapy of alcoholic liver disease. *Vrach*. 2012;(10):52–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18043833>.
45. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
46. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.-C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
47. Panzitt K., Fickert P., Wagner M. Regulation of autophagy by bile acids and in cholestasis – CholestoPHAGY or CholeSTOPagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(2):166017. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.166017>.
48. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. Режим доступа: https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/31?locale=ru_RU.
Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/31?locale=ru_RU.
49. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version.

- Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
47. Xiang Z., Chen Y.-p., Ma K.-f., Ye Y.-f., Zheng L., Yang Y.-d. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
 48. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>. Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., Ivashkin V.T. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
 49. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неумина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)* 2018;(1):7–14. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_1_pril/vliyanie-preparata-ursosan-na-steatoz-i-fibroz-pecheni-a-takzhe-pokazateli-metabolicheskogo-sindroma/. Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neujmina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)* 2018;(1):7–14. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_1_pril/vliyanie-preparata-ursosan-na-steatoz-i-fibroz-pecheni-a-takzhe-pokazateli-metabolicheskogo-sindroma/.
 50. Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Сас Е.И., Кривошеева А.Б. *Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации*. М.; 2019. 38 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/%D0%9A%D0%9B%D0%98%D0%9D%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98%D0%9F%D0%9E%D0%90%D0%9B%D0%9A%D0%9E%D0%93%D0%9E%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%9E%D0%99%D0%91%D0%9E%D0%9B%D0%95%D0%97%D0%9D%D0%98%D0%98%D0%9F%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98.pdf>.
 51. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. *Clin Ter*. 2002;153(5):305–307. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12510413/>.
 52. Uraz S., Tahan V., Aygun C., Eren F., Unluguzel G., Yuksel M. et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):1071–1077. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9949-3>.
 53. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffel H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8(1):89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
 54. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):147–152. https://www.rpcardio.com/jour/article/view/15/18?locale=ru_RU. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I. et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>.
 55. Huang Y.-S. S1881 The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2010;138(5). [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(10\)63727-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(10)63727-4).

Информация об авторах:

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; di.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; katrin3108@mail.ru

Умярова Рената Маратовна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; renata.94@mail.ru

Information about the authors:

Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; katrin3108@mail.ru

Renata M. Umyarova, Postgraduate Student of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 127473, Russia; alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол

А.И. Парусов^{1✉}, andre_webster@mail.ru, И.Д. Лоранская¹, К.А. Акмалова¹, Ж.А. Созаева¹, О.Л. Туркина², М.С. Застрожин¹, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 7

Резюме

Введение. Несмотря на огромное множество современных рекомендаций по лечению больных циррозом печени, до сих пор отсутствует четкая схема назначения неселективных бета-адреноблокаторов (β-АБ).

Цель. Оценить влияние носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на показатели центральной гемодинамики у больных циррозом печени на фоне терапии пропранололом.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с синдромом портальной гипертензии и установленным диагнозом цирроза печени. Проведено динамическое измерение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, до лечения и через 14 дней на фоне терапии пропранололом в суточной дозе 30 мг. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* осуществлено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR).

Результаты. Положительная гемодинамика в виде снижения систолического и диастолического артериального давления, увеличения средней линейной скорости кровотока воротной вены по сравнению с исходным наблюдалась у 41 пациента. САД и ДАД снизилось на 8,05 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 4,51 мм рт. ст. ($p = 0,037$) соответственно. ЧСС снизилась на 11,4 уд/мин ($p < 0,001$). Построенный нами регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*) на терапевтический эффект пропранолола ($p < 0,05$). Статистически значимого влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* выявлено не было ($p > 0,05$). Убедительного достоверного влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на динамику ЧСС не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы. Определено влияние носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени российской популяции. У носителей гомозиготного генотипа GG по *CYP2D6*4* наблюдается более выраженная положительная динамика по снижению артериального давления на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом GA. По результатам исследования модернизирован уже имеющийся алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами с использованием генотипирования по *CYP2D6*. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*3* (*A2549del*, *rs4986774*), *CYP2D6*10* (*C100T*, *rs1065852*) и *CYP2D6*41* (*G2988A*, *rs28371725*) не оказывает влияние на эффективность терапии пропранололом у больных циррозом печени.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, центральная гемодинамика, пропранолол, полиморфизм гена *CYP2D6*

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90062/19.

Для цитирования: Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол. *Медицинский совет*. 2022;16(6):83–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CYP2D6 gene polymorphism effect on central hemodynamic parameters in patients with portal hypertension taking propranolol

Andrei I. Parusov^{1✉}, andre_webster@mail.ru, Irina D. Loranskaya¹, Kristina A. Akmalova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Olga L. Turkina², Michael S. Zastrozhin¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital named after the Bakhrushin Brothers; 7, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Despite the huge number of modern recommendations for the treatment of patients with liver cirrhosis, there is still no clear scheme for prescribing non-selective beta-blockers.

Aim. To evaluate effect of polymorphic markers *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* carriage on central hemodynamics in patients with liver cirrhosis during propranolol therapy.

Materials and methods. The study included 60 patients with liver cirrhosis who received propranolol therapy at a daily dose of 30 mg for 14 days. The efficacy of treatment was assessed by dynamic measurement of heart rate, systolic and diastolic blood pressure, ultrasonography measuring the linear blood flow velocity of portal vein. Genotyping of *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Positive hemodynamics in the form of a decrease in systolic and diastolic blood pressure, an increase in the average linear blood flow velocity of the portal vein compared with the baseline was observed in 41 patients. SBP and DBP decreased by 8.05 mm Hg ($p = 0.006$) and 4.51 mm Hg ($p = 0.037$), respectively. Our regression analysis revealed the presence of a statistically significant effect of carriage of the *CYP2D6*4* polymorphic marker on the therapeutic effect of propranolol ($p < 0.05$). No statistically significant effect of polymorphic markers *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* was found ($p > 0.05$).

Conclusion. The influence of carriage of the polymorphic marker *CYP2D6*4* on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis of the Russian population was determined. In carriers of the homozygous GG genotype for *CYP2D6*4*, there is a more pronounced positive trend in lowering blood pressure during propranolol therapy, in contrast to patients with a heterozygous GA genotype. Based on the results of the study, the existing algorithm for personalizing the treatment of patients with liver cirrhosis with non-selective β -blockers using *CYP2D6* genotyping was modernized.

Keywords: portal hypertension, liver cirrhosis, central hemodynamics, propranolol, *CYP2D6* gene polymorphism

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of Research Project No. 19-315-90062/19.

For citation: Parusov A.I., Loranskaya I.D., Akmalova K.A., Sozaeva Z.A., Turkina O.L., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. *CYP2D6* gene polymorphism effect on central hemodynamic parameters in patients with portal hypertension taking propranolol. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост числа больных циррозом печени. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, с 2019 г. по сегодняшний день это заболевание входит в десятку причин мировой смертности, что характеризует данную патологию как грозную медико-социальную и экономическую проблему¹. В Российской Федерации также с каждым годом регистрируется все больше больных с диагнозом «цирроз печени», установленным впервые в жизни, и к 2020 г. это количество стойко достигло 13,2 на 100 тыс. населения страны².

Ведущим патогенетическим синдромом цирроза печени является портальная гипертензия. Проявления данного симптомокомплекса полисистемны, самое острое и тяжелое из которых – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и желудка, осложненное кровотечением. В настоящее время проблема профилактики развития такого кровотечения является весьма актуальной. С этой целью современные клинические рекомендации по лечению больных циррозом печени включают назначение неселективных β -адреноблокаторов (β -АБ) [1].

Широко используемым представителем данной фармакологической группы многие годы является пропранолол.

Препарат обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом. Кроме того, он способен снижать давление в системе воротной вены, препятствуя тем самым развитию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [2].

Фармакодинамический механизм действия пропранолола основан на комбинации блокады β_1 -адреноблокаторов (практически на 30% снижается сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус) и β_2 -адреноблокаторов (создается неограниченная α_1 -адренергическая активность симпатoadреналовой системы на артериолы внутренних органов, приводящая к спланхической вазоконстрикции и снижению венозного притока в воротную вену на 35%) [3, 4].

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению больных циррозом печени рекомендовано назначать пропранолол в такой дозе, которая снижает частоту пульса на 25% в покое или до 55 уд/мин при исходной брадикардии. Доза может варьировать от 30 до 320 мг/сут [1, 5, 6]. Четкой схемы назначения пропранолола также нет и в зарубежных гайдлайнах. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) от 2018 г. сказано, что применение неселективных β -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке соотношения риска/пользы для больного и его показателях центральной гемодинамики [7]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует персонализированный подход к лечению пациентов с портальной гипертензией неселективными β -адреноблокаторами.

¹ World Health Organization. World health's statistics 2021. Monitoring health for the sustainable development goals. 2021, pp. 20. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240027053>.

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. *Заболеваемость всего населения России. Статистические материалы за 2020 г.* Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/528/original/19_Основные_показатели_здравоохранения_2020.

Кроме того, в ряде случаев β -адреноблокаторы не оказывают положительного гемодинамического эффекта. Подобные ситуации в клинической практике возникают у больных с нарушением печеночной функции или в анамнезе которых были диагностированы кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. По данным различных источников, снижение эффективности пропранолола у таких пациентов наблюдается в 60–70% [8, 9]. Кроме того, как и большинство лекарственных средств, β -АБ обладают нежелательными побочными реакциями, к самым грозным из которых относятся выраженная брадикардия, артериальная гипотония, атриовентрикулярная блокада 3-й степени и бронхоспазм [10].

В связи с вышесказанным возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных β -адреноблокаторов для прогнозирования эффективности и обеспечения безопасности лечения.

Цитохром 2D6 (*CYP2D6*) является изоферментом цитохрома *P450*. Установлено, что *CYP2D6* отвечает за метаболизм от 20 до 30% лекарственных препаратов [11, 12]. К этим препаратам относятся трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антагонисты 5HT₃-рецепторов, антипсихотики, опиаты, амфетамины, а также антиаритмические средства и неселективные β -адреноблокаторы, в т. ч. пропранолол [13]. Метаболизм последнего осуществляется за счет реакции 4-гидроксилирования [14].

Одна из основных особенностей *CYP2D6* – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т. е. существование различных аллелей гена *CYP2D6*. Наиболее часто встречающиеся аллели *CYP2D6* представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (например, *CYP2D6**1, *2 и *35), со сниженной функцией (например, *CYP2D6**9, *10, *17, *29 и *41) и нефункциональные аллельные варианты (*CYP2D6**3, *4, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15, *19, *20) [15].

Проведен ряд научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект β -адреноблокаторов. В научном исследовании Н. Wuttke по изучению генотипа *CYP2D6* у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада III степени) показано, что 38% из исследуемой группы больных были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [16].

В работе М. Власкиной [17] продемонстрировано, что у носителей гетерозиготного генотипа *GA* гена *CYP2D6* целевые значения показателей центральной гемодинамики достигаются быстрее при титровании дозы β -адреноблокатора метопролола, чем у больных с гомозиготным генотипом *GG*. В 2015 г. Н. Поздняковым и соавт. [18] показано, что у носителей «медленных» аллельных вари-

антов гена *CYP2D6**10, *CYP2D6**4, в отличие от носителей «нормальных» аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола выявляется большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для *CYP2D6**10 и в 1,7 раза для *CYP2D6**4.

Для носителей полиморфизмов, изменяющих активность фермента *CYP2D6*, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на *CYP2D6* приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, усилению фармакологического эффекта или развитию нежелательных побочных реакций. Следует отметить, что в настоящее время определение аллельных вариантов гена *CYP2D6* со сниженной функцией уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что дает возможность внедрения фармакогенетического тестирования с целью корректного назначения схем лечения и неселективных β -адреноблокаторов, таких как пропранолол. У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что может быть связано с носительством аллельного варианта *CYP2D6**4. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения β -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени.

В недавно проведенной нами научной работе [19] выявлена ассоциация полиморфизма гена *CYP2D6**4 с гемодинамическим эффектом пропранолола по изменению средней линейной скорости кровотока воротной вены у пациентов с циррозом печени. Исследование продемонстрировало, что у пациентов с гомозиготным генотипом *GG* по полиморфному маркеру *CYP2D6**4 отмечается наиболее оптимальный ответ по регрессу проявлений синдрома портальной гипертензии на фоне терапии пропранололом в дозе по 10 мг 3 раза в день, чем у носителей гетерозиготного генотипа *GA* ($p < 0,05$) [20]. Результат оценки влияния полиморфных маркеров *CYP2D6**3, *CYP2D6**10 и *CYP2D6**41 не выявил статистической значимости [19].

Малочисленность научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени и отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции подчеркивает важность проведения научного исследования для поиска решения этой проблемы.

Цель исследования – оптимизировать эффективность фармакотерапии β -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий. В задачи исследования входила оценка влияния полиморфных маркеров *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**10 и *CYP2D6**41 на показатели центральной и портальной гемодинамики у больных циррозом печени на фоне терапии пропранололом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» и в отделе молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Критерии включения: подтвержденный диагноз цирроза печени различной этиологии, класса А, В и С по Чайлд – Пью, возраст менее 75 лет и наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии невключения: наличие противопоказаний к применению пропранолола, регламентированных в утвержденных Министерством здравоохранения РФ инструкциях по медицинскому применению препарата (гиперчувствительность к любому компоненту препарата, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55 уд/мин), синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность II Б – III стадии, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, беременность, грудное вскармливание); одновременный прием следующих лекарственных средств: ингибиторов изофермента CYP2D6 (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется посредством деятельности цитохрома 2D6 (ами-триптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); перенесенное пациентом кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода во время настоящей госпитализации, а также сопутствующее онкологическое заболевание.

Группа исследуемых пациентов составила 60 больных с диагнозом «цирроз печени». Для установки диагноза были использованы клинические (сбор жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объема живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезенки по Курлову) и лабораторные методы исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня концентрации общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). С целью определения степени тяжести цирроза печени выбрана классификация заболевания по Чайлд – Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, МНО или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел). Для выявления варикозного расширения вен пищевода, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применялась эзофагогастродуоденоскопия. Для определения

степени тяжести синдрома портальной гипертензии проведено ультразвуковое измерение диаметра и скорости кровотока воротной вены.

Исследование состояло из двух этапов. До начала лечения всем 60 пациентам проведен полный физикальный осмотр с измерением частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления методом Короткова.

Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 применен метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-timePCR). Венозную кровь пациентов собирали в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-K3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Corb для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров CYP2D6*3 (A2549del, rs4986774), CYP2D6*4 (G1846A, rs3892097), CYP2D6*10 (C100T, rs1065852), CYP2D6*41 (G2988A, rs28371725) и определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия, и TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, Applied Biosystems, США) методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Далее всем пациентам назначен пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в день. Второй этап исследования включал оценку эффективности терапии с помощью повторного измерения ЧСС, САД, ДАД. За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое снижение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров CYP2D6*3 (A2549del, rs4986774), CYP2D6*4 (G1846A, rs3892097), CYP2D6*10 (C100T, rs1065852) и CYP2D6*41 (G2988A, rs28371725) на гемодинамический эффект пропранолола в рамках научного поиска в качестве критерия ответа принималось снижение ЧСС и увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$ по сравнению с исходными показателями.

Для проведения статистической обработки данных применены современные методы с использованием актуальных вычислительных программ [21]. При сравнении количественных и качественных признаков проводилась оценка нормальности распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка с последующим использованием критерия Манна – Уитни. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров A2549del, G1846A, C100T и G2988A гена CYP2D6 на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена унивариативная логистическая регрессионная модель.

Вычисления осуществлялись на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 «Домашняя» с использованием лицензионного программного продукта STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа пациентов из 60 человек составила 34 мужчины и 26 женщин. По возрастной характеристике преобладающее большинство представляли лица возрастом от 36 до 65 лет. Генез цирроза у них доминировал алкогольный – 36 человек, а также вирусный (в исходе гепатита С) и их комбинации – 14 пациентов. Кроме того, определялись случаи НАЖБП и поражение печени лекарственной и токсической этиологии. По тяжести состояния больных преимущественно представляли классы В и С по Чайлд – Пью: 38 и 46 пациентов соответственно.

К лабораторным характеристикам пациентов этой группы относятся биохимический синдром холестаза, который был выявлен у 77 пациентов, что составило 86,5% от общего количества, цитолиз – 90 человек, гипоальбуминемия – 65 больных (72,2%), а также коагулопатия – 17 (18,8%). Гепаторенальный синдром диагностирован у 3 пациентов. Среди осложнений цирроза печени у данной группы больных были диагностированы спленомегалия (73 пациента) с развитием синдрома гиперспленизма (60), анемия (59), преимущественно легкой и средней степени тяжести, варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности (54) и печеночная гастропатия (16). Кровотечение из ВРВП развилось у двоих пациентов. Отечно-асцитический синдром имел место у 77 больных, который выражался наличием отеков нижних конечностей у 56 (72,7%) из них, асцита у 66 пациентов (85,7%), а также гидроторакса у 3 больных (3,9%). Кроме того, у пациентов основной группы были выявлены желтуха, печеночная энцефалопатия различной степени тяжести и полинейропатия: 55 (61,1%), 66 (73,3%) и 8 соответственно (табл. 1).

Как показано в табл. 2, из всех 60 пациентов положительная гемодинамика наблюдалась у 41 человека. Среднее снижение ЧСС – 11,4 уд/мин ($p < 0,001$), САД и ДАД – 8,05 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 4,51 мм рт. ст. ($p = 0,037$) соответственно.

Проведено определение зависимости изменения показателя скорости кровотока воротной вены от пола пациентов, класса цирроза печени по Чайлд – Пью и его активности. В табл. 3 представлено сравнение распределения респондентов и пациентов, не ответивших на терапию, по различным клиническим факторам и генотипу, результаты сравнения которых не выявили статистической значимости, что говорит об отсутствии весомого влияния этих факторов на гемодинамический эффект пропранолола.

Всем 60 пациентам проведено фармакогенетическое тестирование с целью детекции полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41*. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено следующим образом: по полиморфно-

● **Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени

● **Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis

Клинические и лабораторные характеристики	Степень выраженности	Количество пациентов	Процентное соотношение
Спленомегалия	-	46	77%
Гиперспленизм	-	37	62%
Анемия	Легкая	18	30%
	Средняя	14	23%
	Тяжелая	6	10%
ВРВП	1	11	18%
	2	21	35%
	3	8	13%
Печеночная гастропатия	-	12	20%
Асцит	1	6	10%
	2	38	63%
	3	1	2%
Отеки нижних конечностей	-	40	67%
Гидроторакс	-	2	3%
Печеночная энцефалопатия	1	23	38%
	2	19	32%
	3	0	0%
Желтуха	-	35	58%
Синдром холестаза	-	50	83%
Синдром цитолиза	Минимальный	37	62%
	Умеренный	17	28%
	Выраженный	6	10%
Гипоальбуминемия	-	43	72%

● **Таблица 2.** Изменение средней линейной скорости кровотока воротной вены и показателей центральной гемодинамики на фоне терапии пропранололом больных циррозом печени

● **Table 2.** Changes in the LBRMS and indicators of central hemodynamics during propranolol therapy in patients with liver cirrhosis

	Отвечали на терапию (n = 41)		Не ответили на терапию (n = 19)	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
ЧСС (уд/мин)	88,3 ± 16,1	76,1 ± 8,0*	86,7 ± 15,1	75,7 ± 9,1
САД (мм рт. ст.)	122,1 ± 17,7	114,3 ± 10,9*	130,0 ± 16,5	115,0 ± 8,2
ДАД (мм рт. ст.)	76,1 ± 9,5	71,6 ± 8,2*	79,5 ± 12,6	73,4 ± 5,0

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия в сравнении с показателем до лечения.

* $p < 0,05$ и в сравнении с аналогичными показателем у пациентов, ответивших на терапию.

● **Таблица 3.** Сравнение распределения пациентов по различным клиническим факторам и генотипу

● **Table 3.** The distribution comparison of patients by different clinical factors and genotype

Характеристика	Ответили на терапию	Не ответили на терапию	Всего	χ^2	p
Генотип по CYP2D6*4	GG	32	15	47	0,006 0,937
	GA	9	4	13	
Пол	муж.	24	10	34	0,184 0,668
	жен.	17	9	26	
Класс по Чайлд – Пью	A	1	3	4	4,266 0,119
	B	18	9	27	
	C	22	7	29	
Активность цирроза	минимальная	32	13	45	0,642 0,423
	умеренная	9	6	15	

му маркеру A2549del генотип AA выявлен у 58 (99%) пациентов, Adela – у 2 (1%). По полиморфному маркеру G1846A генотип GG выявили у 47 (78%) пациентов, GA – у 13 (22%), гомозигот AA в исследуемой выборке не наблюдалось. По полиморфному маркеру C100T генотип CC имелся у 45 (75%) пациентов, CT – у 15 (25%). По полиморфному маркеру G2988A генотип GG определялся у 40 (67%) пациентов, GA – у 10 (33%), AA – 0.

Для оценки влияния носительства полиморфных маркеров CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*10 и CYP2D6*41 на показатели центральной гемодинамики у пациентов исследуемой группы построено три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на терапию пропранололом (снижение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления), а независимой переменной выступал генотип по полиморфному маркеру CYP2D6 (табл. 4).

Поэтапно за критерий ответа на терапию пропранололом принималось любое уменьшение ЧСС, а также регресс данного параметра центральной гемодинамики на $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$ соответственно. Результаты регрессионного анализа не выявили статистически значимого влияния полиморфизма гена CYP2D6 на снижение частоты сердечных сокращений.

Статистическую значимость продемонстрировала оценка зависимости гемодинамического эффекта пропранолола по снижению артериального давления от наличия полиморфного маркера CYP2D6*4. За критерий ответа мы принимали любое снижение САД и ДАД на фоне лечения β -АБ. Положительная динамика наблюдалась у 37 человек, большинство из них (31) составили пациенты с гомозиготным генотипом GG.

Носительство остальных исследуемых маркеров CYP2D6*3, CYP2D6*10 и CYP2D6*41 не является прогностически значимым в качестве предиктора положительного

● **Таблица 4.** Оценка влияния носительства полиморфных маркеров CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*10 и CYP2D6*41 на показатели центральной гемодинамики на фоне приема пропранолола

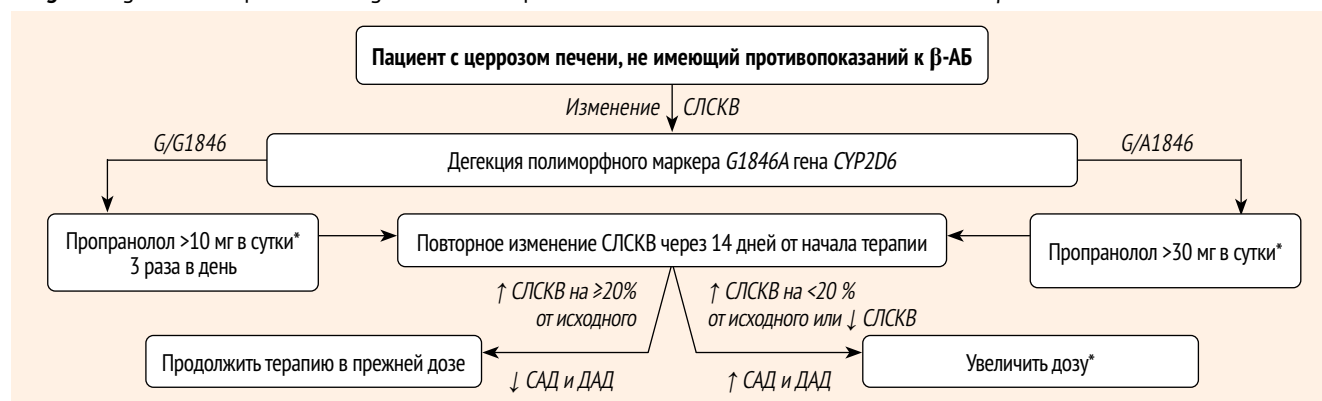
● **Table 4.** Evaluation of polymorphic markers CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*10 and CYP2D6*41 carriage effect on central hemodynamic parameters while taking propranolol

Генотип	Критерий ответа	Ст. ошибка	p
CYP2D6*3	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,300	0,458
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,354	0,247
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,334	0,538
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,352	0,264
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,360	0,170
CYP2D6*4	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,129	0,172
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,153	0,164
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,145	0,460
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,146	0,009
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,153	0,040
CYP2D6*10	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,125	0,860
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,148	0,550
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,139	0,750
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,139	0,009
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,150	0,184
CYP2D6*41	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,144	0,335
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,172	0,488
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,161	0,999
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,171	0,907
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,176	0,909

гемодинамического эффекта β -адреноблокатора пропранолола у больных циррозом печени, страдающих синдромом портальной гипертензии.

Таким образом, логистический регрессионный анализ показал, что только генотип CYP2D6 (1846G > A) оказался независимым прогнозирующим фактором положительного гемодинамического ответа (по снижению систолического и диастолического артериального давления) на терапию пропранололом у больных циррозом печени ($p < 0,005$).

- **Рисунок.** Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами
- **Figure.** Algorithm for personalizing treatment of patients with liver cirrhosis with nonselective β -blockers



* Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 уд/мин

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6* *G/G1846* наблюдается более выраженное снижение систолического и диастолического артериального давления, а также значительное увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. В ранее проведенном исследовании Л. Минушкиной продемонстрирована ассоциация антигипертензивного эффекта β_1 -адреноблокатора бетаксолола с полиморфизмом гена цитохрома 2D6. У носителей гомозиготного генотипа полиморфного маркера *Pro34Ser* гена *CYP2D6* уменьшение систолического и диастолического артериального давления при лечении бетаксололом было более выраженным по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа [22]. Однако стоит отметить, что в данном исследовании в отличие от нашего использован кардиоселективный β_1 -АБ.

В другом научном исследовании F. Zhang также найдена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6* [23]. В исследовании участвовало тридцать пациентов, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. Всем больным производили измерение градиента печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Начальный и контрольный показатели градиента печеночного венозного давления в среднем составили $17,4 \pm 5,8$ и $13,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно ($t = 5,726$, $p < 0,001$). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на действие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на $6,6 \pm 3,6$ мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование по *CYP2D6*4* выявило: 20 гомозигот с *CC* и 10 гетерозигот с *CT*, 8 гомозигот с *GG* и 22 гетерозигот с *GC*. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ($p = 0,033$). Исследование продемонстрировало, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции.

Стоит отметить, что в данном научном исследовании в отличие от нашего был использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола (градиент печеночного венозного давления). Однако в исследовании F. Zhang аналогично более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у пациентов с генотипом *CC* по сравнению с гетерозиготными носителями полиморфизма *CYP2D6* *C188T* с генотипом *CT* [23].

Полученные данные проведенной научной работы прямо пропорционально соотносятся с результатами выполненного ранее исследования [19] по оценке влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола по увеличению средней линейной скорости кровотока воротной вены у пациентов с циррозом печени. Таким образом, пациенты с гомозиготным генотипом *GG* по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* показали наиболее оптимальный ответ на терапию неселективным β -адреноблокатором пропранололом в дозе по 10 мг 3 раза в день, чем носители гетерозиготного генотипа, как по увеличению СЛСКВ, так и по снижению систолического и диастолического артериального давления.

Нами продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на эффективность терапии пропранололом у больных циррозом печени.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам обоих проведенных исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной и портальной гемодинамики в качестве нового алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* ($1846G > A$) с учетом определения динамики систолического и диастолического артериального давления, а также средней линейной скорости кровотока воротной вены. Для этого необходимо проводить измерение АД и СЛСКВ с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения

β-адреноблокаторами и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать любое снижение артериального давления и увеличение СЛСКВ на ≥ 20% по сравнению с исходным. Пациентам с гомозиготным генотипом GG следует начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа GA назначать дозу выше 30 мг/сут. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта по изменению САД, ДАД и СЛСКВ целесообразно продолжить назначение пропранолола в прежней дозе,

в противном случае – увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис.).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии.



Поступила / Received
Поступила после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of liver cirrhosis complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Andreu V., Perello A., Moitinho E., Escorsell A., García-Pagán J.-C., Bosch J., Rodés J. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol*. 2002;36(3):356–361. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00300-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00300-2).
- Tripathi D., Hayes P.C. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int*. 2002;34(5):655–667. <https://doi.org/10.1111/liv.12360>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. *Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей*. М.: Литтерра; 2011. 64 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/91d817e5d-40c36eba8a675cf8ce2c3f21597631483.pdf>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosina E.A. *Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for physicians*. Moscow: Litterra; 2011. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/91d817e5d-40c36eba8a675cf8ce2c3f21597631483.pdf>.
- Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзидзава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И. и др. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. Воронеж; 2014. 45 с. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1f2/4_lechenie-krovotacheniy-iz-varikozno-rasshirenykh-ven-pishchevoda-i-zheludka.pdf.
- Anisimov A.Yu., Vertkin A.L., Devyatkov A.V., Dzidzava I.I., Zhigalova S.B., Zatevakhin I.I. et al. *Clinical guidelines for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach*. Voronezh; 2014. 45 p. (In Russ.) Available at: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1f2/4_lechenie-krovotacheniy-iz-varikozno-rasshirenykh-ven-pishchevoda-i-zheludka.pdf.
- Светова Э.В., Савонина Н.Г., Кателницкий И.И. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(1):6–16. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-6-16>.
- Svetova E.V., Savonina N.G., Katelnitsky I.I. Possibilities of helping patients with liver cirrhosis complicated by portal hypertension. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):6–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-6-16>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- Гарбузенко Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):503–509. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509>.
- Garbuzenko D.V. Principles of primary prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):503–509. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509>.
- Laura V., Abiralde J.G., Raffa S. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009;51(2):279–287. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.015>.
- D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;2:349–360. <https://doi.org/10.1517/eoph.5.2.349.26486>.
- Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.Б., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015;(1):4–11. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/147>.
- Abdrashitov R.Kh., Gildeeva G.N., Ramenskaya G.V., Smirnov V.V. Review of existing methods for assessing CYP2D6 activity using exogenous and endogenous markers. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2015;(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/147>.
- Wu X., Yuan L., Zuo J., Lv J., Guo T. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(1):57–63. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1573-x>.
- Yu A.M., Idle J.R., Herraiz T., Küpfer A., Gonzalez F.J. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics*. 2003;13(6):307–319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777961>.
- Turnes J., Hernandez-Guerra M., Abiralde J.G., Bellot P., Oliva R., García-Pagán J.C., Bosch J. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(1):34–41. <https://doi.org/10.1002/hep.21000>.
- Sheridan R.P., Korzekwa K.R., Torres R.A., Walker M.J. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Med Chem*. 2007;14(50):3173–3184. <https://doi.org/10.1021/jm0613471>.
- Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;1(45):233–236. Режим доступа: https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_233-236.pdf.
- Shumkov V.A., Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A. Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-blockers in patients in the early post-infarction period. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):233–236. (In Russ.) Available at: https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_233-236.pdf.
- Власкина М.В., Рощепкин В.В., Шелехова Т.В., Богословская С.И., Лучинина Е.В., Леванов А.Н. Влияние носительства аллельного варианта с CYP2D6*4 на клиренс метопролола и развитие нежелательных лекарственных реакций при его длительном применении у больных со стенокардией напряжения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2008;(1):159а. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018163>.
- Vlaskina M.V., Roshchepkin V.V., Shelekhova T.V., Bogoslovskaya S.I., Luchinina E.V., Levanov A.N. Influence of carriage of the allelic variant с CYP2D6*4 on the clearance of metoprolol and the development of adverse drug reactions during its long-term use in patients with exertional angina. *Health Care Standardization Problems*. 2008;(1):159a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018163>.
- Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Могутова И.С., Комаров Д.П. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. *Клиническая геронтология*. 2015;(11):66–70. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11836>.
- Pozdnyakov N.O., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Mogutova I.S., Komarov D.P. The value of an integrated approach with using genetic polymorphism and evaluation of drug interactions during coronary heart disease. *Clinical Gerontology*. 2015;(11):66–70. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11836>.
- Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., Денисенко Н.П., Акмалова К.А., Созаева Ж.А. и др. Роль полиморфных маркеров гена CYP2D6 в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):200–208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201371>.
- Sychev D.A., Parusov A.I., Loranskaya I.D., Denisenko N.P., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A. et al. The role of polymorphic markers of the CYP2D6 gene

- in determining the optimal tactics for the treatment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201371>.
20. Митков В.В. *Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов*. М.: Издательский дом Видар-М; 2000. 146 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_186507. Mitkov V.V. *Doppler ultrasonography in the diagnosis of diseases of the liver, gall-bladder, pancreas and their vessels*. Moscow: Vidar-M; 2000. 146 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_186507.
 21. Трухачева Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 384 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970425671.html>. Trukhacheva N.V. *Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970425671.html>.
 22. Минушкина Л.О., Горшкова Е.С., Манхаева Б.Б., Савельева Е.Г., Кочкина М.С., Бровкин А.Н. и др. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных гипертонической болезнью и мерцательной аритмией. *Кремлевская медицина*. 2010;(2):20–25. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/430>. Minushkina L.O., Gorshkova E.S., Mankhaeva B.B., Saveliyeva E.G., Kochkina M.S., Brovkin A.N. et al. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Kremlin Medicine Journal*. 2010;(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/430>.
 23. Zhang F., Duan X., Zhang M., Li Z., He Q., Wang Y. et al. Influence of CYP2D6 and β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(4): 829–833. <https://doi.org/10.1111/jgh.13198>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Написание текста – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Сбор и обработка материала – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С.

Редактирование – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Text development – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Collection and processing of material – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya, Kristina A. Akmalova, Zhannet A. Sozaeva, Olga L. Turkina, Michael S. Zastrozhin

Editing – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Информация об авторах:

Парусов Андрей Игоревич, ассистент кафедры гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2379-0960>; andre_webster@mail.ru

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>; gastrormapo@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>; kriistinkaa@mail.ru

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeava@yandex.ru

Туркина Ольга Леонардовна, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения города Москвы; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 7; natali10kovrov@mail.ru

Застрожин Михаил Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры наркологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; rudnmed@ya.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information about authors:

Andrei I. Parusov, Assistant of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2379-0960>; andre_webster@mail.ru

Irina D. Loranskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>; gastrormapo@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Senior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>; kriistinkaa@mail.ru

Zhannet A. Sozaeva, Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeava@yandex.ru

Olga L. Turkina, Doctor of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital named after the Bakhrushin brothers of the Moscow City Health Department; 7, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; natali10kovrov@mail.ru

Michael S. Zastrozhin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Narcology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; rudnmed@ya.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Фосфолипиды при неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Скворцов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

М.В. Луньков², <https://orcid.org/0000-0001-8815-2794>, lunkovmax93@mail.ru

Р.Ш. Тинаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1296-9073>, tinaeva2001@yandex.ru

Е.М. Скворцова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8309-7244>, kat.sqo@gmail.com

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это патология, которая обычно имеет метаболическую причину и не вызвана чрезмерным употреблением алкоголя. НАЖБП является наиболее частым хроническим заболеванием печени во всем мире и сопровождается высокими финансовыми затратами для пациента и системы здравоохранения. НАЖБП обычно считается «доброкачественным заболеванием» с низким уровнем прогрессирования до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Тем не менее из-за большого числа заболевших распространенность цирроза печени постепенно увеличивалась, и НАЖБП фактически стала третьей причиной трансплантации печени в мире. Более того, даже если частота ГЦК у пациентов с НАЖБП ниже, чем у пациентов с циррозом в исходе вирусного гепатита С или В, абсолютное число ГЦК, связанной с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), выше из-за более высокого числа пациентов с НАЖБП. Вполне вероятно, что значимость этого заболевания будет продолжать расти в будущем, когда новые методы лечения и программы профилактики гепатита С и В уменьшат размер вирусных инфекций печени. Многие аспекты НАЖБП еще предстоит исследовать. Необходимо изучить механизмы, лежащие в основе возникновения и развития заболевания, особенности клиники и диагностики, а также тактики ведения и лечения пациентов. Больным важно иметь полное представление о НАЖБП, чтобы они могли принимать активное участие в лечении заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, фосфолипиды, стеатоз, фиброз

Для цитирования: Скворцов В.В., Луньков М.В., Тинаева Р.Ш., Скворцова Е.М. Фосфолипиды при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2022;16(6):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-92-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov², <https://orcid.org/0000-0001-8815-2794>, lunkovmax93@mail.ru

Riana Sh. Tinaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1296-9073>, tinaeva2001@yandex.ru

Ekaterina M. Skvortsova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8309-7244>, kat.sqo@gmail.com

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease, or NAFLD – is a pathology that usually has a metabolic cause and is not caused by excessive alcohol consumption. NAFLD is the most frequent chronic liver disease worldwide and is accompanied by a high financial burden for the patient and the healthcare system. NAFLD is generally considered a “benign disease” with low progression to fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Nevertheless, due to the large number of affected patients, the prevalence of cirrhosis of the liver has gradually increased, and in fact it represents the third cause of liver transplantation in the world. Moreover, even if the frequency of HCC in patients with NAFLD is lower than in patients with HCV/HBV cirrhosis, the absolute number of HCC associated with NASH is higher due to the higher number of patients with NAFLD. It is likely that the importance of this disease will continue to grow in the future, when new treatments and prevention programs for hepatitis C and B reduce the size of viral liver infections. Many aspects of the disease have yet to be solved. It is very important to understand the mechanisms underlying the occurrence and development of NAFLD, the features of the clinic and diagnosis, as well as the tactics of management and treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. It is important for patients to get a complete understanding of NAFLD so that they can play an active role in the treatment of their disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, phospholipids, steatosis, fibrosis, treatment, clinical case

For citation: Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Tinaeva R.Sh., Skvortsova E.M. Phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-92-99>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной заболеваний печени во всем мире и определяется как накопление жира в печени у лиц, не употребляющих чрезмерное количество алкоголя. НАЖБП может прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита, цирроза или непосредственно до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В настоящее время распространенность НАЖБП во всем мире постоянно растет параллельно с глобальной пандемией ожирения и оценивается примерно в 25% среди населения в целом, причем самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке и США, а самые низкие – в Африке. Быстрое и массовое увеличение распространенности НАЖБП также наблюдается в Китае в результате роста ожирения из-за урбанизации и изменения образа жизни. Было обнаружено, что заболеваемость НАЖБП увеличилась в 7 раз даже у молодых людей [1]. Важно отметить, что в связи с ростом детского ожирения и большой уязвимостью детей к генетическим факторам и факторам окружающей среды НАЖБП в настоящее время поражает до 20% детей в целом [2, 3]. НАЖБП у пациентов без ожирения, т. н. тощая НАЖБП, также увеличивается, особенно у азиатских пациентов. Этот вид заболевания до конца не изучен, но возможные детерминанты могут включать генетический фон, различное распределение жира, высокое потребление фруктозы и измененную микробиоту кишечника. Как эпидемиологические, так и доклинические исследования показали, что НАЖБП чаще встречается у мужчин, чем у женщин до наступления менопаузы [4], однако частота заболеваемости НАЖБП увеличивается у женщин после менопаузы, что свидетельствует о защитной роли эстрогенов [5]. Недавно в печени человека были идентифицированы специфичные для пола признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), что позволяет предположить, что НАСГ является заболеванием с половым диморфизмом [6].

В настоящее время НАЖБП является основной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, однако сведения об этом заболевании остаются весьма ограниченными, к тому же осложнения цирроза не учитываются в публичных дискуссиях о национальной эпидемии ожирения. Существует острая необходимость в более глубоком изучении патогенеза НАЖБП и поиске эффективных терапевтических средств, которые могут ее облегчить.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология НАЖБП сложна и включает этнические, генетические, метаболические и экологические факторы:

1. Этническая принадлежность. Сообщается, что этнические различия связаны с риском НАЖБП. Например, латиноамериканцы имеют более высокую распространенность и тяжесть заболевания [7]. Этнические различия еще недостаточно изучены, но генетические факторы и факторы окружающей среды, вероятно, влияют на состояния, связанные с НАЖБП (например, резистентность к инсулину).

2. Генетические факторы. Наиболее подтвержденные гены участвуют в метаболизме липидов в печени и включают *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* и *GCKR*. Наиболее распространен и подробно описан полиморфизм *PNPLA3*. Вариант I198M (rs738409, замена изолейцина на метионин в положении 148) *PNPLA3* тесно связан с развитием и прогрессированием НАЖБП. Он имеет пониженную гидролазную активность, что приводит к накоплению ТГ и ретиниловых эфиров в липидных каплях. На молекулярном уровне *PNPLA3* (I148M) накапливается на липидных каплях из-за дефектного убиквитилирования, что приводит к снижению деградации протеазами. *PNPLA3* (I148M) присутствует в больших количествах у латиноамериканцев и может представлять собой основную детерминанту этнических различий в накоплении жира в печени [8]. В недавнем обзоре представлена новая прогностическая модель, которая описывает обогащенные генетические пути при НАЖБП, определяемые как НАЖБП-реактом [9].

3. Метаболические факторы. Метаболический синдром определяется как наличие трех из пяти следующих состояний: высокий уровень ТГ в сыворотке крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, повышенное системное артериальное давление, гипергликемия и центральное ожирение. Метаболический синдром признан значимым фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП.

4. Экологические факторы. Факторы окружающей среды, особенно факторы питания, также способствуют развитию и прогрессированию НАЖБП [10]. Некоторые питательные вещества влияют на метаболические пути, ведущие к накоплению липидов, что характеризует стадию инициации НАЖБП, в то время как другие модулируют ключевые особенности патогенеза НАСГ, такие как окислительный стресс и воспаление.

5. Микробиота кишечника. В последние годы микробиота кишечника и производные микробиоты соединения стали важными участниками патогенеза НАЖБП [11, 12]. Тяжесть НАЖБП связана с дисбактериозом кишечника, обогащением *Bacteroides* у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми людьми [13]. Предполагаемые механизмы, с помощью которых микробиота кишечника влияет на НАЖБП и ее прогрессирование, включают повышенную проницаемость кишечника [14], что приводит к высвобождению бактериальных эндотоксинов (липополисахарида (ЛПС) и факторов микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты), которые могут вызывать воспалительные реакции и влиять на метаболизм в печени посредством модуляции экспрессии метаболических генов [15].

Накопление жира в печени при НАЖБП в большинстве случаев связано с сочетанием потребления большого количества калорий, чем необходимо организму, и малоподвижного (неактивного) образа жизни. Поэтому чаще всего, но не всегда, заболевание связано с избыточным весом/ожирением. [16]. Другая группа людей, подверженных риску, – это больные сахарным диабетом, чаще всего диабетом 2 типа (СД 2), или лица с более ранними стадиями измененного обмена глюкозы в организ-

ме. Аномальные уровни липидов в крови или высокое кровяное давление (артериальная гипертензия) также связаны с повышенным риском развития НАЖБП [17].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез НАЖБП и ее осложнений сложен и до конца не изучен. Несколько факторов, действующих совместно или синергически, способствуют развитию НАЖБП и ее прогрессированию в НАСГ, что приводит к гипотезе множественных параллельных попаданий прогрессирования НАЖБП.

Патологическое прогрессирование НАЖБП, предположительно, основывается на «гипотезе двух ударов». «Первый удар» – накопление триглицеридов в печени или стеатоз – повышает восприимчивость печени к повреждениям, предопределенным «вторыми ударами», такими как окислительный стресс, воспалительные цитокины/адипокины и митохондриальная дисфункция, которые, в свою очередь, приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу.

Стеатоз возникает в результате взаимодействия между особенностями питания, кишечной микрофлорой, генетическими факторами и липогенезом *de novo* через активацию липогенных факторов транскрипции, таких как стерол-регуляторный связывающий белок-1с (SREBP-1с), углевод-чувствительный элемент-связывающий белок (chREBP) и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-γ). В первую очередь, жирная кислота (ЖК) хранится в жировой ткани в виде триацилглицерола (ТАГ). Тем не менее у пациентов с ожирением жирные кислоты, по-видимому, неправильно направляются из своего первичного хранилища в эктопические участки (скелетные и печеночные ткани) для переэтерификации в диацилглицерину (ДАГ), возможно, в результате повышенного липолиза адипоцитов. Поглощению жирных кислот этими органами, вероятно, способствуют белки транспорта жирных кислот (FATP) и транслоказа жирных кислот (FAT/CD36), которые повышены у лиц с ожирением и пациентов с НАЖБП.

Стеатоз приводит к усилению передачи сигналов транскрипционного фактора NF-κβ (ядерного фактора каппа-β) посредством восходящей активации IKKβ (ингибитора ядерного фактора каппа-β [NF-κβ]). Активация NF-κβ индуцирует выработку провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α (фактор некроза опухоли-альфа), IL-6 (интерлейкин-6) и IL-1β (интерлейкин-1β). Эти цитокины способствуют рекрутированию и активации клеток Купфера (резидентных макрофагов печени) для опосредования воспаления в НАСГ. Кроме того, сообщалось, что TNF-α и IL-6 играют значимую роль в печеночной резистентности к инсулину посредством усиления регуляции SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокинов 3).

Избыток жира в печени вызывает липотоксичность и приводит к недостаточности органелл, главным образом, к дисфункции митохондрий и стрессу эндоплазматического ретикула. Дисфункциональный митохондрий обладает повышенной способностью окислять ЖК, что приводит к выработке активных форм кислорода (АФК) и вызывает окислительный стресс из-за дисбаланса между выработ-

кой АФК и защитными окислителями. Вследствие этого с целью отразить неадекватную пролиферацию гепатоцитов был добавлен дополнительный компонент – «третий удар». Окислительный стресс у пациентов с НАЖБП рассматривается как тот самый «третий удар», который в конечном итоге приводит к смерти гепатоцитов.

Инсулин обладает мощным действием по подавлению липолиза жировой ткани. Однако в ситуации с НАЖБП это подавление нарушается, что приводит к повышенному оттоку СЖК из жировой ткани [18]. Гиперинсулинемия, связанная с инсулинорезистентностью (ИР), приводит к усилению транскрипционного фактора стерол-регуляторного элемента, связывающего белок-1с (SREBP-1с), который является ключевым регулятором транскрипции генов, участвующих в DNL, и ингибированию β-окисления СЖК, что дополнительно способствует накоплению липидов в печени. Многие из аномалий, о которых сообщают при НАЖБП, нарушают сигнальный каскад инсулина и способствуют развитию ИР.

Таким образом, патогенез НАЖБП представляет собой порочный круг стеатоза, липотоксичности и воспаления, что приводит к сложным изменениям гистопатологических и биохимических параметров печени [19].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинко-морфологические формы НАЖБП:

- неалкогольный стеатоз печени – наличие стеатоза при отсутствии воспалительной инфильтрации, баллонной дегенерации гепатоцитов и фиброза;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – наличие стеатоза в сочетании с воспалительной инфильтрацией, баллонной дегенерации гепатоцитов с фиброзом печени или без него;
- цирроз печени в исходе НАСГ;
- ГЦК.

Морфологически различают три степени стеатоза:

- 1-я степень – жировая инфильтрация <33% гепатоцитов в поле зрения;
- 2-я степень – жировая инфильтрация 33–66% гепатоцитов в поле зрения;
- 3-я степень – жировая инфильтрация >66% гепатоцитов в поле зрения.

Эпидемиологически различают первичную (метаболическую) и вторичную НАЖБП [20]. К первичной форме относят состояния, развивающиеся при различных метаболических нарушениях (ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет). К вторичной форме относят состояния, которые формируются алиментарными нарушениями (голодание, переедание), лекарственными воздействиями, гепатотропными ядами и болезнями печени.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Как правило, пациенты с НАЖБП не имеют заметных симптомов, и болезнь выявляется только во время анализов крови, визуализации брюшной полости или биопсии

печени, не связанных с заболеванием [21, 22]. Может наблюдаться легкое желтое обесцвечивание кожи, хотя это случается редко. В некоторых случаях НАЖБП может вызывать симптомы, связанные с дисфункцией печени: усталость, сонливость в дневное время, недомогание и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Усталость, по-видимому, представляет серьезную проблему при НАЖБП, а тяжесть утомления не связана с тяжестью НАЖБП или какими-либо другими параметрами повреждения печени. Утомляемость у этих пациентов показывает сильную связь с симптомом дневной сонливости и вегетативной дисфункцией. Дневная сонливость часто может быть связана с обструктивным апноэ во сне у пациентов с НАЖБП.

Недавние исследования подтвердили наличие дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с ранними стадиями НАЖБП, что проявляется таким симптомам, как постуральное головокружение и обмороки, а также связано с рядом клинических последствий при печеночных и непеченочных заболеваниях (когнитивная дисфункция, падения и сопутствующие травмы). Пациенты с НАЖБП часто имеют проблемы с памятью и концентрацией внимания.

Исследования функции печени можно разделить на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным процедурам относится биопсия печени, а к неинвазивным – рентгенологические исследования и различные биохимические тесты.

Подозрение на НАЖБП вызвано аномалиями биохимических анализов печени, которые обычно проводятся по причинам, не связанным с заболеванием. Около 50% пациентов с простым стеатозом имеют более высокие уровни биохимических тестов печени, которые встречаются у 80% пациентов с прогрессирующей НАЖБП [23]. Кроме того, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови обычно повышен в 1,5–4 раза и редко превышает верхний предел нормы в 10 раз. Однако уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы могут быть повышены, но сывороточное протромбиновое время, уровни билирубина и сывороточного альбумина остаются нормальными, за исключением пациентов с НАЖБП-ассоциированным циррозом печени. Более того, примерно у четверти пациентов с НАЖБП могут быть обнаружены антинуклеарные антитела (АНА) в низких титрах (менее 1:320). Уровень ферритина в сыворотке может быть выше у 20–50% пациентов с НАЖБП и может считаться маркером прогрессирующего заболевания. Гипергликемия и дислипидемия могут быть обнаружены у 30–50% пациентов с НАЖБП. Лабораторные и клинические данные не коррелируют с гистологической тяжестью НАЖБП.

Рентгенологические признаки НАЖБП обусловлены повышенным содержанием жира в паренхиме печени. Пространственный паттерн может быть диффузным, однородным или гетерогенным с очаговым отложением жира в нормальной в остальном печени или участками очагового сбережения жира в печени с диффузным ожирением. Гомогенная форма является наиболее распространенной, гетерогенные и очаговые формы могут имитировать нару-

шения перфузии, диффузно-инфильтративное заболевание, узловое поражение или образования. В связи с этим важно не только распознать ожирение печени при визуализации, но и отличить его от других патологических процессов.

Наиболее важными методами, используемыми для оценки стеатоза печени, являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и МР-спектроскопия. Однако обычная рентгенография не играет существенной роли в оценке НАЖБП.

КТ широко используется для оценки НАЖБП у взрослых. Использование ионизирующего излучения не позволяет использовать его в качестве инструмента исследования у детей, хотя жировая дистрофия печени может наблюдаться у детей при сканировании, проведенном в клинических целях. Отложение жира в печени характеризуется уменьшением затухания печеночной паренхимы. На КТ без усиления нормальная паренхима печени имеет несколько большее затухание, чем селезенка или кровь. Однако при нарастании стеатоза печени снижается затухание печени, и печень может стать менее плотной, чем внутripеченочные сосуды, что имитирует внешний вид при сканировании с контрастным усилением. Сообщаемая чувствительность и специфичность неконтрастной КТ для выявления умеренного/тяжелого стеатоза (>30% по гистологии) колеблется от 73 до 100% и от 95 до 100% соответственно.

МРТ более чувствительна для оценки стеатоза печени, чем КТ. В последнее время МР-визуализация обеспечивает высоковалидированное и воспроизводимое измерение содержания триглицеридов в печени. МРТ обычно считается наиболее точным, но относительно дорогостоящим методом для качественной и количественной оценки жировой болезни печени. Тем не менее протонная МР-спектроскопия развивается для обнаружения не только полного спектра стеатоза, но и др. признаков, таких как степень фиброза.

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее распространенным методом визуализации для диагностики стеатоза печени из-за его широкой доступности, неинвазивности и низкой стоимости. При УЗИ диффузная жировая дистрофия печени характеризуется гиперэхогенностью паренхимы печени по отношению к прилежащей правой почке или селезенке (т. н. светлая печень) [24]. Очаговое отложение жира проявляется как гиперэхогенная область в нормальной печени, в то время как очаговое сбережение жира представлено гипозохогенной областью в пределах диффузно гиперэхогенной паренхимы печени. Другие часто описываемые ультразвуковые признаки жировой дистрофии печени включают снижение визуализации сосудистых краев, затухание ультразвукового луча, потерю четкости диафрагмы и гепатомегалию.

Биопсия печени является единственным общепринятым тестом (золотым стандартом) для окончательной диагностики и дифференциации НАЖБП от др. форм заболевания печени и может использоваться для оценки тяжести воспаления и возникающего в результате фиброза [25].

Однако поскольку у большинства людей, страдающих НАЖБП, заболевание, вероятно, протекает бессимптомно, биопсия печени представляет слишком высокий риск для рутинной диагностики, поэтому предпочтение отдается другим методам: УЗИ или МРТ. Основные гистологические признаки НАЖБП аналогичны алкогольным заболеваниям печени и включают стеатогепатит (жировая дистрофия печени в сочетании с паренхиматозным воспалением с очаговым некрозом или без него), стеатоз (жировая дистрофия печени) и различные степени фиброза, включая цирроз. Стеатоз, преимущественно макровезикулярный, обычно диффузно распределяется по доле печени, хотя иногда сообщается о выраженном микровезикулярном стеатозе и стеатозе зоны 3 (перивенулярный стеатоз). Также могут наблюдаться умеренные нейтрофильные, лимфоцитарные или смешанные воспалительные инфильтраты, часто встречаются гликогенизированные ядра. НАСГ, являющийся запущенной формой НАЖБП, гистологически неотличим от алкогольного гепатита.

При диагностированной НАЖБП рекомендуется пользоваться кодом K76.0. При доказанном НАСГ или циррозе рекомендуется устанавливать код K74.6.

ЛЕЧЕНИЕ

Модификация образа жизни и бариатрическая хирургия. Снижение массы тела представляет собой основную эффективную стратегию лечения НАЖБП. Потеря веса может быть достигнута с помощью различных вмешательств, включая изменение образа жизни, фармакотерапию и хирургические процедуры [26]. В отсутствие одобренной лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ лечением первой линии остается снижение веса за счет изменения образа жизни (физическая нагрузка, диета). Бариатрическая хирургия, которая может быть выполнена с использованием минимально инвазивных методов, также представляет собой эффективный вариант.

Аэробные упражнения относятся к физическим упражнениям, обычно выполняемым с интенсивностью от легкой до умеренной в течение относительно длительного периода, во время которых учащенное дыхание доставляет в организм кислород для поддержания аэробного метаболизма. 8 нед. аэробных упражнений в различных формах уменьшают печеночный жир независимо от дозы и интенсивности упражнений. Содержание жира в печени также снижается у преддиабетических пациентов с НАЖБП, которые занимаются скандинавской ходьбой в течение 8 мес. [27]. Эти результаты подтверждаются недавним метаанализом, который показал, что только физические упражнения оказывают благотворное влияние на содержание жира в печени даже при отсутствии значительной потери веса.

Диетические модификации остаются наиболее эффективным физиологическим вмешательством для похудения. В настоящее время для лечения НАЖБП рекомендуется средиземноморская диета [28]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия показала, что средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у пациентов

с ожирением с НАЖБП без изменения массы тела. Соблюдение средиземноморской диеты снижает тяжесть заболевания печени у пациентов с НАЖБП и связано с более низкой резистентностью к инсулину.

Фармакотерапия. Большинство современных фармакологических вмешательств направлено на снижение факторов метаболического риска, таких как ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Все антигипергликемические средства оказывают благотворное влияние, по крайней мере, на ферменты печени в сыворотке крови [29]. Среди этих антидиабетических средств пиоглитазон рекомендуется пациентам с НАЖБП и СД 2. Тем не менее эффективность пиоглитазона при фиброзе еще предстоит выяснить из-за противоречивых результатов. В некоторых исследованиях сообщается об уменьшении фиброза, тогда как в других данных об изменении фиброза нет. Витамин Е, обладающий антиоксидантной активностью, является еще одной современной стратегией лечения НАСГ у пациентов без СД 2. Таким образом, указанные два классических метода лечения оказывают благотворное влияние на стеатоз и воспаление. Витамин Е не улучшает фиброз печени, который является самым сильным показателем смертности у пациентов с НАЖБП, а влияние пиоглитазона на фиброз варьируется от исследования к исследованию. Кроме того, побочные эффекты и неопределенные долгосрочные преимущества, связанные как с пиоглитазоном, так и с витамином Е, ограничивают их клиническое применение при НАЖБП.

Орлистат представляет собой ингибитор кишечной липазы, показанный для лечения ожирения. Статины являются ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, которые используются для лечения дислипидемии из-за их гиполипидемического действия. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) повышают уровень инкретинных гормонов и одобрены для лечения пациентов с диабетом. Все эти препараты эффективны в уменьшении стеатоза печени, но об изменениях воспаления или фиброза печени не сообщалось [30]. Поскольку НАЖБП характеризуется нарушением гомеостаза липидов и глюкозы, препараты, направленные на липогенез *de novo* и метаболизм глюкозы (ингибиторы стеарил-КоА-десатуразы 1 (SCD1) и ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), натрий-глюкозный котранспортер-2 (SGLT2), ингибиторы и аналоги фактора роста фибробластов), в настоящее время проходят клинические испытания.

Перспективные методы лечения (проходят испытания фазы) включают обетихоловую кислоту (агонист рецептора X), хемокиновый лиганд рецепторов 2 и 5 ([CCR 2/5] антагонист), PPAR α/δ -агонист и селонсертиб (ингибитор апоптоз-регулирующей киназы [ASK]).

Исследования показывают, что эссенциальные фосфолипиды обладают хорошо зарекомендовавшим себя способом действия, терапевтической эффективностью и отсутствием токсичности, что обеспечивает клинически значимое соотношение эффективности и безопасности. Они влияют на мембранозависимые клеточные функции

и проявляют противовоспалительные, антиоксидантные, антифиброгенные, антиапоптотические, мембранопротекторные и липидрегулирующие эффекты. Благодаря своему положительному влиянию на состав и функции мембран фосфолипиды ускоряют улучшение или нормализацию субъективных симптомов, клинических и биохимических результатов. Обычная дозировка для взрослых и детей старше 12 лет (весом не менее 43 кг) составляет 600 мг 3 раза в сутки.

На данный момент на российском рынке есть доступный к приобретению и хорошо зарекомендовавший себя препарат Эсслиал Форте. Это препарат, содержащий полиненасыщенные фосфолипиды из соевого лецитина, основной механизм биологической активности которых заключается в восстановлении клеточных мембран печени. Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эсслиал Форте, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них ПНЖК (эссенциальных). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации. Цис-двойные связи ПНЖК предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обуславливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов. Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эсслиал Форте, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления. При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация желчи. Биодоступность препарата достигает 90%. Применение препарата Эсслиал Форте при беременности не рекомендуется без наблюдения у врача. На сегодняшний день не выявлено каких-либо рисков при применении препарата в период грудного вскармливания, однако ввиду отсутствия соответствующих исследований применение Эсслиал Форте в период лактации не рекомендуется. Детям до 12 лет также противопоказано применение лекарственного средства из-за недостатка доказательной базы.

Основные преимущества препарата Эсслиал Форте:

- зачастую не вызывает побочных реакций и хорошо переносится пациентами;
- не требует холодильного хранения (условия хранения – 25 °С);
- в составе присутствует минимальное количество вспомогательных веществ.

Таким образом, Эсслиал Форте оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, на детоксикационную функцию печени, на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипи-

дозависимых ферментных систем, что в результате препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению ее клеток.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 32 года, при обращении предъявлял следующие жалобы: беспокойство по поводу периодической тяжести в правом подреберье, горечь во рту утром или после еды, повышенная слабость и утомляемость. При профилактическом медицинском осмотре были выявлены изменения при проведении УЗИ ОБП в виде повышения эхогенности и обеднения сосудистого рисунка печени, билиарный сладж (в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев). В биохимических анализах крови уровень АЛТ превышал нормальные значения на 2 ЕД/л, остальные показатели функции печени не были изменены. При объективном осмотре было отмечено наличие избыточной массы тела (ИМТ = 31,2 кг/м², 1-я степень ожирения) и абдоминального ожирения (объем талии – 92 см). При пальпации отмечалась чувствительность в проекции желчного пузыря, нижний край печени не выступал из-под реберной дуги. Синдром малых печеночных признаков не был выявлен. Артериальное давление – 115/80 мм рт. ст.

Анамнез жизни: всегда имел лишний вес, в течение последних 8 лет прибавил 24 кг. Указаний на возможный токсический генез поражения печени (лекарственный, алкогольный) не было выявлено. В ходе дифференциальной диагностики были исключены аутоиммунные и вирусные поражения печени.

В результате дополнительных лабораторных и инструментальных исследований были выявлены признаки нарушения липидного обмена (повышение ЛПНП до 4,2 ммоль/л и снижение ЛПВП до 0,9 ммоль/л). По данным амбулаторной карты, в течение последних 1,5 лет отмечалась гипергликемия натощак (5,9–6,0 ммоль/л), но уровень гликированного гемоглобина оставался в пределах референсных значений. Расчетные показатели распространенности фиброза (NAFLD Fibrosis, BARD Score) и результаты эластометрии печени (степень фиброза F2) свидетельствовали о невысокой степени распространенности фиброзных изменений печеночной ткани.

На основании проведенной дифференциальной диагностики, наличия компонентов метаболического синдрома у пациента была диагностирована НАЖБП на стадии стеатоза. Пациенту была разъяснена суть заболевания и даны рекомендации по изменению образа жизни. Поскольку кроме стеатоза печени у больного имелись билиарный сладж и дислипидемия, то помимо немедикаментозных методов был назначен Эсслиал Форте в дозе 1800 мг в сутки. Пациент увеличил физическую нагрузку (ежедневная ходьба пешком не менее 30 мин в день и занятия аквааэробикой 2 раза в неделю), что в сочетании с рекомендованной медикаментозной терапией привело к положительным результатам. За год масса тела пациента снизилась на 20 кг, объем талии уменьшился на 28 см и составил 64 см. При проведении УЗИ ОБП в динамике через 6 и 12 мес. исчез билиарный сладж, эхогенность

печени стала нормальной, сосудистый рисунок прослеживался до периферии. Нормализовался липидный профиль: уровень ЛПНП составил 2,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,0 ммоль/л.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует благоприятное течение НАЖБП на ранних стадиях, когда высокая мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов лечения позволили добиться хороших результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах, начиная от стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с дополнительным воспалением с фиброзом или без него. Последний является самым сильным гистологическим предиктором смертности, связанной с заболеванием. Хотя стеатоз ранее считался доброкачественным заболеванием, у некоторых пациентов с НАФЛ прогрессирует НАСГ с фиброзом или без него, в то время как у других развивается фиброз без НАСГ.

Патогенез НАЖБП сложен, он зависит от взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды и включает несколько различных путей во многих органах, в т. ч. метаболические и воспалительные пути. Инсулинорезистентность и окислительный стресс играют решающую роль в патогенезе НАЖБП.

Клинические, биохимические и визуализирующие исследования важны для диагностической оценки пациентов с НАЖБП, но биопсия печени остается наиболее чув-

ствительным и специфичным средством получения важной диагностической и прогностической информации.

На текущий момент не существует эффективной медикаментозной терапии для всех пациентов с НАЖБП. Пациентам с СД и гиперлипидемией всегда рекомендуется соответствующий метаболический контроль, но он редко эффективен для разрешения заболевания печени. Снижение веса, если оно достигается и сохраняется, может улучшить течение болезни печени, хотя результаты снижения веса были противоречивыми. Также является перспективной фармакологическая терапия, направленная на основное заболевание печени.

В настоящее время несколько препаратов с различными механизмами действия и потенциальной пользой проходят клинические испытания. Эссенциальные фосфолипиды обладают хорошо зарекомендовавшим себя способом действия, терапевтической эффективностью и отсутствием токсичности, что обеспечивает клинически значимое соотношение эффективности и безопасности. Эсслиал Форте – препарат, содержащий полиненасыщенные фосфолипиды из соевого лецитина, который оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, на дезинтоксикационную функцию печени, на восстановление и сохранение ее клеточной структуры и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в результате препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению ее клеток.



Поступила / Received: 28.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised: 14.03.2022

Принята в печать / Accepted: 15.03.2022

Список литературы / References

- Allen A.M., Thorneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67(5):1726–1736. <https://doi.org/10.1002/hep.29546>.
- Goldner D., Lavine J.E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1967–1983. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.048>.
- Temple J.L., Cordero P., Li J., Nguyen V., Oben J.A. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):947. <https://doi.org/10.3390/ijms17060947>.
- Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K., Ballestri S., Byrne C.D., Caldwell S.H. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997–1006. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.004>.
- Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., Win S., Than T.A. et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457–1469. <https://doi.org/10.1002/hep.30626>.
- Vandel J., Dubois-Chevalier J., Gheeraert C., Derudas B., Raverdy V., Thuillier D. et al. Hepatic molecular signatures highlight the sexual dimorphism of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2021;73(3):920–936. <https://doi.org/10.1002/hep.31312>.
- Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., Browning J.D., Parikh N.D., Odewole M. et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198–210.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>.
- Martinez L.A., Larrieta E., Kershenovich D., Torre A. The Expression of PNPLA₃ Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Hispanic Population. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):909–915. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5282>.
- Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic pathways in non-alcoholic fatty liver disease: Insights from systems biology. *Hepatology*. 2020;72(1):330–346. <https://doi.org/10.1002/hep.31229>.
- Berná G., Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):102–108. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>.
- Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>.
- Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: The clinical evidence revised. *JHEP Reports*. 2019;1(3):214–226. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.004>.
- Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizzanne L., Araujo-Perez F. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
- Luther J., Garber J.J., Khalili H., Dave M., Bale S.S., Jindal R. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.
- Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Shibolet O., Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019;11(2):e9302. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809302>.
- Mazzotti A., Caletti M.T., Sasdelli A.S., Brodosi L., Marchesini G. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: lifestyle-gut-gene interaction. *Dig Dis (Basel, Switzerland)*. 2016;34 Suppl 1:3–10. <https://doi.org/10.1159/000447275>.
- Malhotra P., Gill R.K., Saksena S., Alrefai W.A. Disturbances in cholesterol homeostasis and non-alcoholic fatty liver diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:467. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00467>.
- Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J., Mantzoros C.S. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;115:154203. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154203>.
- Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>.
- AlKhater S.A. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obesity Reviews*. 2015;16(5):393–405. <https://doi.org/10.1111/obr.12271>.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.

22. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018;24(7):908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>.
23. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834–843. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096197>.
24. Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdzik M., Prasad V.G.M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/ceg.s96362>.
25. Shiha G., Ibrahim A., Helmy A., Sarin S.K., Omata M., Kumar A. et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017;11(1):1–30. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9760-3>.
26. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M. et al. Association of Weight Loss Interventions with Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262–1271. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2248>.
27. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D. et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.002>.
29. Mantovani A., Byrne C.D., Scorletti E., Mantzoros C.S., Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427–441. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.
30. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA₃ variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Луньков Максим Владимирович, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; lunkovmax93@mail.ru

Тинаева Риана Шамильевна, студентка, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; tinaeva2001@yandex.ru

Скворцова Екатерина Михайловна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; kat.sqo@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; lunkovmax93@mail.ru

Riana Sh. Tinaeva, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; tinaeva2001@yandex.ru

Ekaterina M. Skvortsova, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with the course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; kat.sqo@gmail.com

Язвенная болезнь: современное состояние проблемы

И.В. Маев, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Д.Н. Андреев , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

А.А. Самсонов, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

А.С. Черёмушкина, <https://orcid.org/0000-0002-1089-4322>, sashasche@yandex.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которого обусловлен дисбалансом между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин, являются ведущими каузативными факторами развития ЯБ. Показано, что 65% случаев язвенных поражений желудка и 80% случаев язвенных поражений двенадцатиперстной кишки ассоциировано с инфекцией *H. pylori*. В свою очередь, на долю НПВП приходится 30% случаев язвенных поражений желудка и 15% случаев поражений двенадцатиперстной кишки. Около 0,1–1% всех случаев ЯБ обусловлено синдромом Золлингера – Эллисона. Ведущим симптомом в клинической картине больных с обострением ЯБ является абдоминальная боль. Диспепсический синдром (рвота, тошнота, отрыжка, нарушения стула) у больных ЯБ встречается значительно реже. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта в настоящее время является золотым стандартом диагностики ЯБ и рекомендуется всем пациентам с подозрением на наличие этого заболевания (при отсутствии противопоказаний). Антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы является основной тактикой лечения ЯБ, а также профилактики ее осложнений. Неотъемлемой частью лечения пациентов с *H. pylori* ассоциированной ЯБ является эрадикационная терапия инфекции. В рамках фармакотерапии ЯБ целесообразно использовать цитопротектор ребамипид, ускоряющий заживление язвенных дефектов и способствующий улучшению качества образующегося рубца. Помимо этого, применение ребамипида в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* способствует увеличению эффективности элиминации микроорганизма.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрозивно-язвенные поражения, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, диспепсия, ингибиторы протонной помпы, ребамипид

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(6):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peptic ulcer: the current state of the problem

Igor V. Maev, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Dmitry N. Andreev , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

Aleksandra S. Cheryomushkina, <https://orcid.org/0000-0002-1089-4322>, sashasche@yandex.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Peptic ulcer disease (PUD) is a chronic polyetiological recurrent disease of gastroduodenal region. In most cases, the pathogenesis of PU is caused by imbalance between the aggressive factors and protective factors of the gastric or duodenal mucosa. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including aspirin, are the major causative factors leading to PUD development. 65% of gastric ulcers and 80% of duodenal ulcers were found to be associated with *H. pylori* infection. In turn, NSAIDs account for 30% of gastric ulcers and 15% of duodenal ulcers. About 0.1–1% of all PUs are caused by Zollinger-Ellison syndrome. Abdominal pain is the leading symptom in the clinical findings of patients with exacerbation of PUD. Dyspeptic syndrome (vomiting, nausea, belching, abnormal bowel pattern) is much less common in patients with PUD. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract is currently the gold standard test used in the diagnosis of PUD and is recommended for all patients suspected of having this disease (unless contraindicated). Antisecretory therapy including proton pump inhibitors is the main approach to the treatment of PUD, as well as the prevention of its complications. Integral to the treatment of patients with *H. pylori*-associated PU is the eradication therapy of the infection. It is reasonable to use a cytoprotector rebamipide, which accelerates ulcer healing and improves the resulting scar quality, as part of the pharmacotherapy of PUD. In addition, the use of rebamipide in *H. pylori* eradication therapy regimens contributes to increased efficiency of elimination of the microorganisms.

Keywords: peptic ulcer disease, erosive and ulcerative lesions, *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dyspepsia, proton pump inhibitors, rebamipide

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которого обусловлен дисбалансом между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2]. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в рамках стратегий превенции этого заболевания, ЯБ остается распространенной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), склонной к развитию жизнеугрожающих осложнений [1, 3, 4]. В мировом научном сообществе в последнее время вновь отмечается рост интереса к проблеме ЯБ, что отражается в динамике публикаций в библиографических базах данных (рис. 1). Во многом данный тренд детерминирован увеличением числа идиопатических вариантов заболевания в ряде популяций в мире [1, 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В последние декады отмечается тенденция к снижению частоты развития ЯБ в популяции, однако это заболевание по-прежнему остается широко распространенной патологией органов пищеварения, вызывающей существенные социально-экономические потери и отрицательно влияющей на качество жизни больных [1, 4, 6]. В целом частота развития ЯБ в течение жизни варьирует от 5 до 10% в зависимости от преобладания конкретных факторов риска заболевания в популяции [6]. Согласно последнему метаанализу N. Salari et al. (2021), обобщившему результаты 21 исследо-

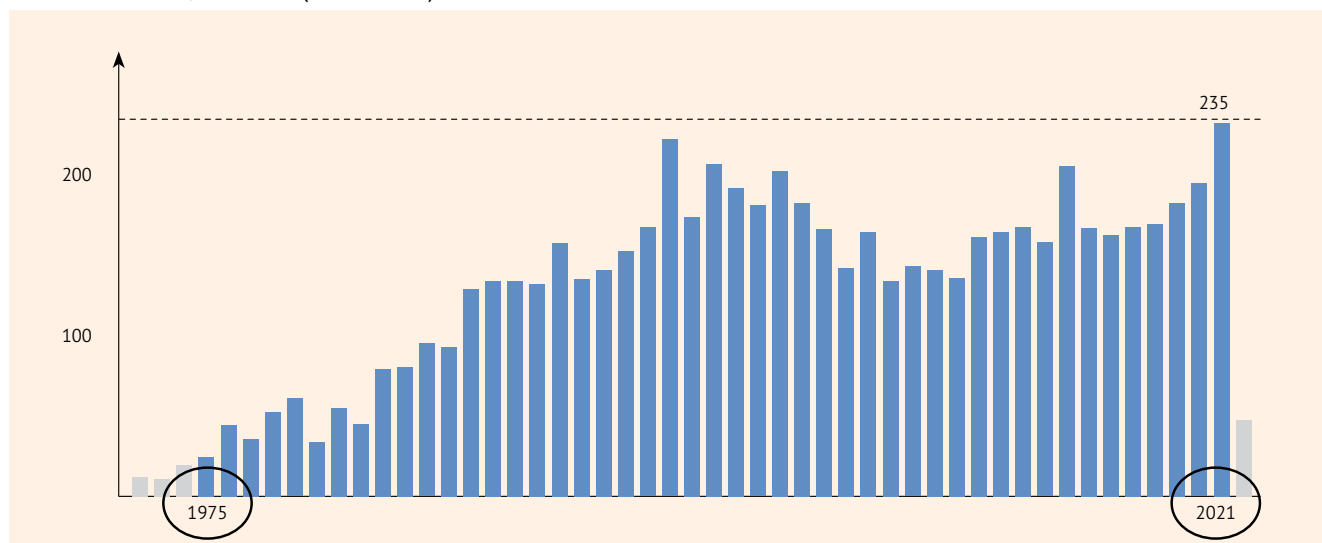
вания (788 525 чел. в возрасте от 17 до 82 лет), глобальная распространенность ЯБ составляет 8,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 5–13,7) [7]. Общемировая ежегодная заболеваемость ЯБ составляет 0,1–0,3% [6]. В Российской Федерации в 2019 г. было зарегистрировано 1 188 551 случай ЯБ, 101 680 (8,5%) из которых с диагнозом, установленным впервые в жизни [8, с. 101].

ЯБ является заболеванием, склонным к осложненному течению [1, 2]. Вместе с тем в последнее время отметилась тенденция к регрессу осложненных форм заболевания [4, 9]. Наиболее частым осложнением ЯБ является кровотечение, регистрируемое с ежегодной частотой от 19 до 57 на 100 000 чел. (от $\approx 0,02$ до 0,06%) [3]. В свою очередь, ежегодная частота перфорации – второго по частоте осложнения ЯБ составляет от 4 до 14 случаев на 100 000 чел. (от 0,004 до 0,014%) [3]. Показатель летальности при этих осложнениях остается высоким. Согласно крупнейшему систематическому обзору J.Y. Lau et al. (2011), обобщенная летальность после кровотечения составляет 8,6% (95% ДИ: 5,8–11,4), тогда как после перфорации – 23,5% (95% ДИ: 15,5–31,0) [10]. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, шоковое состояние и несвоевременное лечение являются важнейшими предикторами повышенной смертности [10].

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин, являются ведущими каузативными факторами развития ЯБ [1]. Показано, что 65% случаев язвенных поражений желудка и 80% случаев язвенных поражений двенадцатиперстной кишки ассоциированы с инфекцией *H. pylori*. В свою очередь, на долю НПВП приходится 30% случаев язвенных поражений

● **Рисунок 1.** Ежегодная динамика количества научных работ по проблеме язвенной болезни в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (1975–2021)

● **Figure 1.** Annual changes in the number of research papers on the problem of peptic ulcer disease in the text bibliographic database PubMed/MEDLINE (1975–2021)



желудка и 15% случаев поражений двенадцатиперстной кишки (*pus. 2*) [1, 3]. Около 0,1–1% всех случаев ЯБ обусловлено синдромом Золлингера – Эллисона [11].

Частота *H. pylori* ассоциированных случаев ЯБ продолжает снижаться, тогда как распространенность идиопатических язв – расти [1, 5, 12]. В целом частота идиопатических случаев варьирует от 4 до 5% от всей этиоструктуры ЯБ [1, 3]. Крупнейший систематический обзор показал, что средняя частота идиопатической ЯБ в странах Запада составляет 5,11%, тогда как в странах Востока – 4,6% [5]. Большинство таких форм заболевания могут быть индуцированы приемом различных лекарственных препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, иммуносупрессоры, противоопухолевые препараты, бифосфонаты и др.), эндокринопатиями (гиперпаратиреоз, синдром Золлингера – Эллисона), системными заболеваниями (саркоидоз, болезнь Крона, системный мастоцитоз и др.), стрессорными нозологиями (крупные травмы, сепсис, оперативные вмешательства и др.), различными инфекционными агентами на фоне скомпрометированного иммунитета [1, 3, 5, 12].

На популяционном уровне выявлен целый ряд факторов риска ЯБ [1, 2]. Так, распространенность заболевания несколько выше у мужчин, а также лиц с отягощенным анамнезом по ЯБ [2, 13]. Помимо этого, заболеваемость растет с возрастом, большинство случаев ЯБ приходится на диапазон от 25 до 64 лет [14]. В крупном популяционном исследовании с периодом наблюдения более 10 лет были выявлены следующие независимые предикторы развития ЯБ: психологический стресс (отношение шансов (ОШ) 1,12; 95% ДИ: 1,01–1,23), низкий socioeconomic статус (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,02–1,62), а также табакокурение (ОШ 2,91; 95% ДИ: 1,38–6,16) [14]. Недавнее полногеномное ассоциативное исследование Y. Wu et al. (2021) продемонстрировало наличие 8 независимых локусов предрасположенности к ЯБ (*MUC1, MUC6, FUT2, PSCA, ABO, CDX2, GAST* и *CCKBR*) [15]. Функциональная роль большинства данных вариаций заключается в предрасположенности к инфицированию *H. pylori*, индивидуализации ответа на колонизацию, влиянии на механизмы желудочной секреции и моторики [15].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Инфекция *H. pylori* остается доминирующим этиологическим фактором ЯБ во всем мире [1]. Согласно последнему систематическому обзору M. Zamani et al. (2018), 44,3% (95% ДИ: 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано *H. pylori* [16]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,3% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [17]. Распространение *H. pylori* происходит путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев [1].

В основе формирования ЯБ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, лежит непосредственная колонизация микроорганизмом слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [18, 19]. Инфицирование приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц [18]. На фоне гастрита повышается риск

развития других *H. pylori* ассоциированных заболеваний, включая ЯБ. В целом для *H. pylori* позитивных пациентов риск развития ЯБ в течение жизни составляет 10–20% [19].

Вариабельность локализации *H. pylori* ассоциированного ЯБ на фоне хронического гастрита обусловлена различными вирулентными и патогенными свойствами бактериального штамма, генетическими особенностями макроорганизма и средовыми факторами [1, 6, 20, 21]. Так, при формировании антрального гастрита, который развивается примерно у 15% инфицированных, происходят повышение продукции гастрина и снижение синтеза соматостатина, опосредуя усиление секреции соляной кислоты в желудке [1, 6, 21]. На этом фоне избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и обуславливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые подвергаются колонизации *H. pylori* [2]. В дальнейшем это является базисом формирования ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке [1, 6]. В свою очередь, ЯБ желудка развивается на фоне пангастрита, ассоциированного со снижением продукции соляной кислоты и альтерацией протективных функций слизистой, индуцированных факторами вирулентности *H. pylori* (*pus. 3*) [1, 3, 6, 21].

НПВП могут индуцировать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на всем его протяжении – от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается примерно в 6 раз чаще [22–24]. Истинная распространенность ЯБ, ассоциированной с приемом НПВП, неизвестна из-за преимущественно субклинического течения [24]. Вместе с тем по некоторым данным эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ различной степени тяжести выявляются у 30–50% пациентов, принимающих НПВП [25].

Патогенез НПВП-индуцированной ЯБ основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза протективных простагландинов слизистой (PGE2 и PGI2) в результате блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов [6, 22, 26, 27]. Цитопротективный эффект простагландинов связан с несколькими механизмами, которые отличны у простагландинов PGE2 и PGI2. Так, первые реализуют свое цитопротективное действие через подавление синтеза соляной кислоты и увеличение продукции слизи и бикарбонатов, вторые – через стимуляцию кровообращения в слизистой, стабилизацию мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции свободных радикалов и ферментов нейтрофилами, а также через регуляцию деятельности эпителия сосудов [22, 23].

Подавление активности ЦОГ на фоне применения НПВП приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липоксигеназный путь, сопровождающийся выработкой лейкотриенов (в частности лейкотриена B4) [28, 29]. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что ведет к дополнительному повреждению слизистой [30, 31].

Рисунок 2. Этиоструктура язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 3]

Figure 2. Etiostucture of gastroduodenal ulcer disease [1, 3]

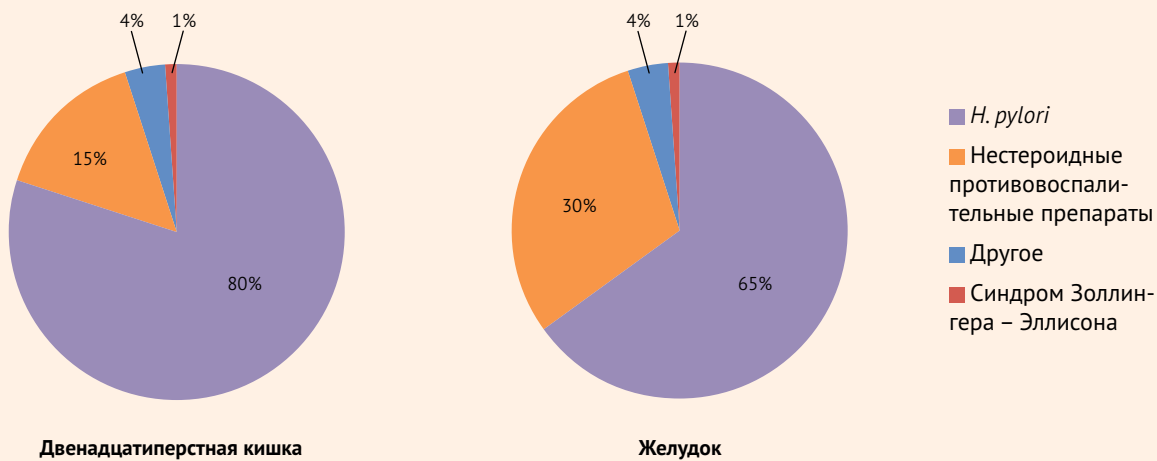
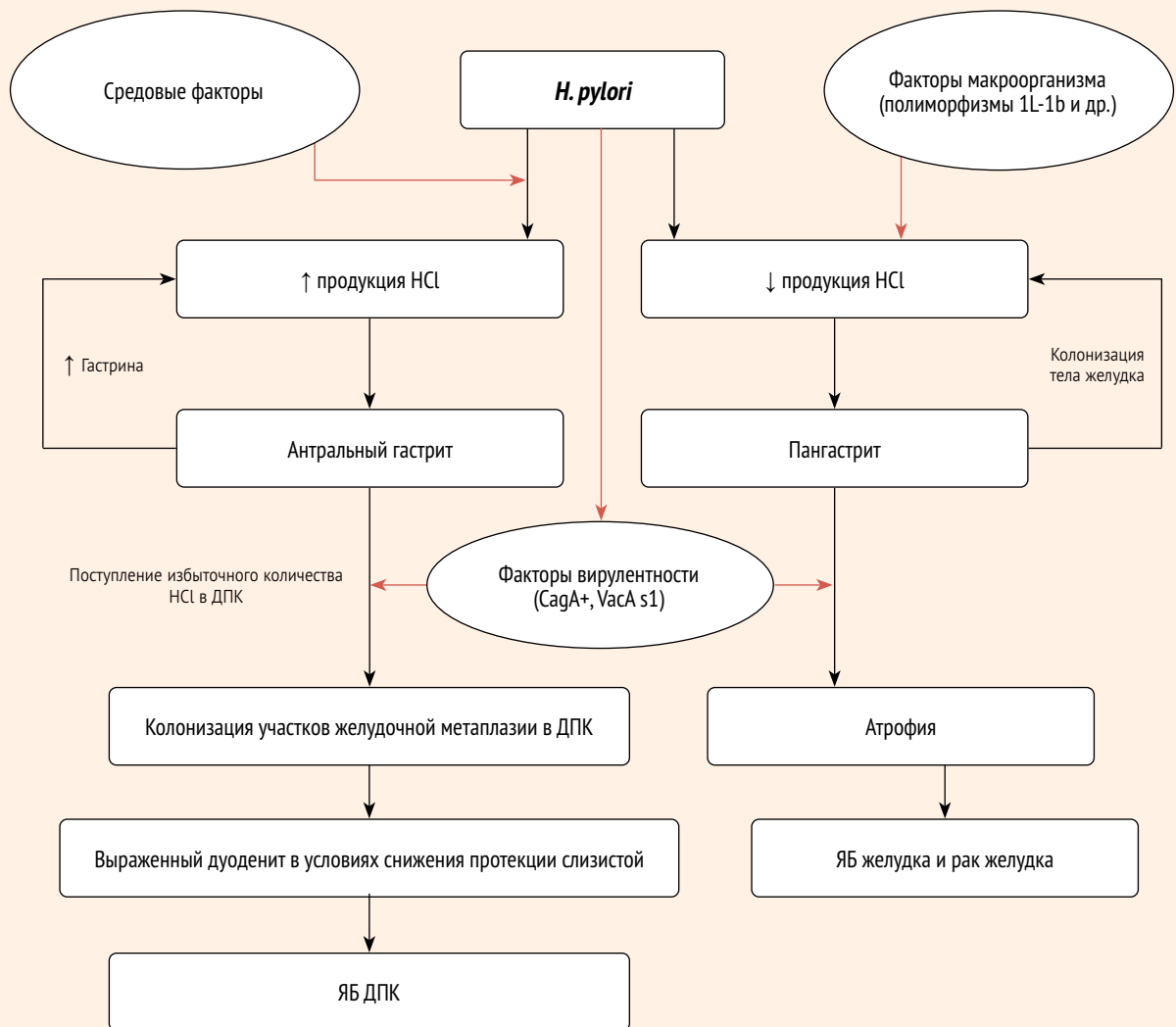


Рисунок 3. Концепция патогенеза язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori* (адаптировано из [21])

Figure 3. Concept of the pathogenesis of *H. pylori*-associated peptic ulcer disease (adapted from [21])



Локальный токсический эффект НПВП, имеющий особое значение в течение самых первых дней приема препаратов, связан в первую очередь с непосредственным влиянием на слизистую противовоспалительных средств как слабых органических кислот с константой ионизации рКа в диапазоне 3–5 [26]. Выраженность эффекта в данном случае зависит от растворимости и рКа конкретного НПВП. Под действием НПВП гидрофобность слизистой снижается, и данные ксенобиотики становятся способны проникать (посредством диффузии) через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), где они ионизируются при высоких значениях pH и накапливаются в больших концентрациях, что приводит к повреждению клеток [22].

Сопутствующая инфекция *H. pylori* как минимум в 1,5 раза повышает риск развития ЯБ при применении НПВП [22]. Помимо данного микроорганизма, на риск развития мультиплицируют и другие значимые факторы, включая возраст пациента, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе, сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов и др. (табл. 1) [31].

Главным элементом ульцерогенеза у пациентов с синдромом Золлингера – Эллисона являются гипергастринемия и ассоциированная с ней гиперпродукция соляной кислоты париетальными клетками желудка [1, 2, 11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Ведущим симптомом в клинической картине больных с обострением ЯБ является абдоминальная боль [2]. При ЯБ желудка боли ноющие, тупые появляются сразу после приема пищи. В свою очередь, при ЯБ двенадцатиперстной кишки боли, как правило, приступообразные, периодически спастические, режущего характера, возникающие через 1,5–4 ч после приема пищи (табл. 2) [1]. Диспепсический синдром (рвота, тошнота, отрыжка, нарушения стула) у больных ЯБ встречается значительно реже [1, 6, 32]. Стоит отметить, что у пациентов пожилого возраста клинические признаки заболевания могут полностью отсутствовать [6].

При НПВП-индуцированной ЯБ в большинстве случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы [1]. В то же время у 40% пациентов возможно развитие диспепсии, отрыжки воздухом, вздутия живота, эпигастрального дискомфорта или изжоги. Однако эти симптомы носят неспецифический характер и не могут рассматриваться в качестве надежных предикторов эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [1, 22, 24].

При обострении ЯБ нередко отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, больные ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей. Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов [2].

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ в настоящее время является золотым стандартом диагностики ЯБ и рекомендуется всем пациентам с подозрением на наличие этого заболевания (при отсутствии противопоказаний) [1, 2, 6, 9]. Эндоскопическое исследование позволяет

● **Таблица 1.** Факторы риска НПВП-индуцированной ЯБ [31]
● **Table 1.** Risk factors for NSAID-induced PUD [31]

Фактор риска	Относительный риск
Осложненная язвенная болезнь в анамнезе	13,5
Использование нескольких НПВП	9
Высокие дозы НПВП	7
Сопутствующее использование антикоагулянта	12,7
Неосложненная язвенная болезнь в анамнезе	6,1
Сопутствующее проведение гемодиализа	5,8
Сопутствующее использование низких доз ацетилсалициловой кислоты	5,6
Инфекция <i>H. pylori</i>	3,5
Возраст старше 65 лет	3,5
Сопутствующее использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина	6,33
Сопутствующее использование глюкокортикоидов	2,2

● **Таблица 2.** Характеристика абдоминальной боли у больных ЯБ [1]

● **Table 2.** Characteristics of abdominal pain in patients with PUD [1]

Критерии	Язвенная болезнь желудка	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
Характер болей	Ноющие, тупые боли сразу после приема пищи	Приступообразные, спастические, режущего характера, периодические боли
Зависимость от еды	Ранние боли, возникающие через 10–15 мин после еды с последующим усилением через 1–1,5 ч	Поздние боли, через 1,5–4 ч после приема пищи, ночные и «голодные» боли

верифицировать наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, форму, размеры, глубину, состояние дна и краев язвы, позволяет выявить признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа [2, 6]. В случае локализации язвы в желудке практически во всех случаях рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим патоморфологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения [2].

С учетом значимой этиологической роли инфекции *H. pylori* в генезе ЯБ всем больным рекомендуется проведение тестирования на наличие этого микроорганизма [1, 2, 33, 34]. В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт V» (2016) оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ¹³C-дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале [35]. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность ¹³C-дыхательного уреазного теста составляет 94% (95% ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале – 83% (95% ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90% [36]. Контроль эрадикации необходимо проводить через 4–6 нед. после окончания лечения [35].

При идиопатических формах ЯБ требуется углубленный диагностический поиск, включающий детальный сбор лекарственного анамнеза (для исключения лекарственно-индуцированных язв); определение уровня гастрина, СгА (для исключения синдрома Золлингера – Эллисона), уровня кальция, фосфора, паратгормона (для исключения гиперпаратиреоза); биопсию слизистой оболочки желудка и (или) двенадцатиперстной кишки (для исключения саркоидоза и болезни Крона) [1, 3, 5, 12].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) является основной тактикой лечения ЯБ, а также профилактики ее осложнений [1, 6, 37, 38]. Согласно одному из последних мета-анализов, ИПП достоверно эффективнее плацебо в рамках достижения рубцевания язвенного дефекта (ОШ 5,22; 95% ДИ: 4,00–6,80) и снижения риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,44–0,73) [39]. Пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется назначение ИПП в течение 4–6 нед. [2].

Неотъемлемой частью лечения пациентов с *H. pylori* ассоциированной ЯБ является эрадикационная терапия инфекции [1, 2, 6, 37, 40]. Только такая тактика позволяет избежать рецидива ЯБ в долгосрочной перспективе после рубцевания язвенного дефекта [39]. Согласно Кокрейновскому обзору и метаанализу, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у инфицированных пациентов снижает риск рецидива ЯБ двенадцатиперстной кишки (относительный риск (ОР) 0,20; 95% ДИ: 0,15–0,26) и желудка (ОР 0,31; 95% ДИ 0,22–0,45) в сравнении с плацебо [41]. В другом метаанализе, обобщившем результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с ЯБ, осложненной перфорацией, было продемонстрировано, что эрадика-

ционная терапия значительно снижает риск рецидива заболевания в течение года после ушивания дефекта (ОР 1,49; 95% ДИ: 1,10–2,03) [42].

В соответствии с консенсусом «Маастрихт V» (2016) выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира (табл. 3) [35, 43, 44]. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (< 15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически, а висмут-содержащая квадротерапия является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%) рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии без препаратов висмута (одновременная терапия) [35]. Согласно недавнему метаанализу, целью которого являлась систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 десять лет, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219) [45]. Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный консенсусом «Маастрихт V» порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии I линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020) [2]. Вместе с тем для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России целесообразно использовать методы ее оптимизации (продлонгация курса до 14 дней, назначение дважды в день повышенной дозы ИПП, добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата или ребамипида) [2].

● **Таблица 3.** Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом «Маастрихт V» в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам

● **Table 3.** Eradication therapy regimens for *H. pylori* infection, regulated by the Maastricht-V consensus, depending on the level of regional antibacterial resistance.

Низкая резистентность к кларитромицину (< 15 %)				
Первая линия	Тройная терапия с кларитромицином		Висмут-содержащая квадротерапия	
Вторая линия	Висмут-содержащая квадротерапия		Фторхинолон-содержащая тройная / квадротерапия	
Высокая резистентность к кларитромицину (> 15 %)				
	Низкая резистентность к метронидазолу	Низкая двойная резистентность (< 15 %)		Высокая двойная резистентность (> 15 %)
Первая линия	Тройная терапия с метронидазолом	Висмут-содержащая квадротерапия	Квадротерапия без препаратов висмута	Висмут-содержащая квадротерапия
Вторая линия	Висмут-содержащая квадротерапия	Фторхинолон-содержащая тройная / квадротерапия	Висмут-содержащая квадротерапия	Фторхинолон-содержащая тройная / квадротерапия
	Фторхинолон-содержащая тройная / квадротерапия		Фторхинолон-содержащая тройная / квадротерапия	

В рамках фармакотерапии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ целесообразно использовать цитопротектор ребамипид (Ребагит), который используется в качестве препарата базисной терапии наряду с антисекреторными средствами у пациентов с ЯБ желудка в Японии с 1990 г. [46]. Основными механизмами действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [46–48]. Помимо этого, препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения слизистой, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *H. pylori* [49–51].

К настоящему моменту накопилась существенная доказательная база эффективности и безопасности использования ребамипида при лечении ЯБ [46, 47]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании A. Terano et al. (2007) с участием 309 пациентов было показано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в течение 7 нед. после эрадикационной терапии приводило к заживлению язв желудка у 80,0% пациентов, тогда как рубцевание язв за этот период при применении плацебо произошло лишь у 66,1% больных ($p = 0,013$) [52]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании K.H. Song et al. (2011) было показано, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с омепразолом в рамках рубцевания язвенного дефекта желудка в 12-недельный срок после эрадикационной терапии (81,5 против 82,5%) [53]. Ребамипид широко применяется в странах Азии в комбинации с ИПП для лечения искусственных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической диссекции подслизистого слоя, проводимого при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или при умеренно дифференцированной карциноме желудка, локализованной

в слизистой оболочке [54]. В метаанализе J. Wang et al. (2014), обобщившем результаты 6 исследований (724 пациента), было продемонстрировано, что комбинированная терапия ИПП с ребамипидом значительно ускоряет процесс эпителизации язвенного дефекта в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,68–3,44). Субанализ данной работы показал, что комбинированная терапия эффективнее как при четырехнедельном (ОШ 2,22; 95% ДИ: 1,53–3,24), так и восьминедельном (ОШ 3,19; 95% ДИ: 1,22–8,31) курсе лечения [55]. В метаанализе D.N. Andreev et al. (2019), обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия) было показано, что добавление ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753; 95% ДИ: 1,312–2,343, $p < 0,001$) [56]. В метаанализе S. Zhang et al. (2013), объединившем результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований (965 пациентов), была продемонстрирована достоверная эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении НПВП-индуцированных повреждений верхних отделов ЖКТ (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,02–2,36, $p = 0,04$) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ребамипид целесообразно использовать как в рамках лечения *H. pylori* ассоциированной, так и НПВП-индуцированной формы ЯБ. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению ЯБ (2020) [2], пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образующегося рубца рекомендуется применение ребамипида. 

Поступила / Received 24.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2022

Принята в печать / Accepted 13.03.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. *Кислотозависимые заболевания*. М.: Ремедиум; 2020. 88 с.
Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. *Acid related diseases*. Moscow: Remedium; 2020. 88 p. (In Russ.).
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
3. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2020. pp. 806–819.
4. Kavitt R.T., Lipowska A.M., Anyane-Yebo A., Gralnek I.M. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447–456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>.
5. Chung C.S., Chiang T.H., Lee Y.C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med*. 2015;30(5):559–570. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.5.559>.
6. Lanis A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7).
7. Salari N., Darvishi N., Shohaimi S., Bartina Y., Ahmadipahan M., Salari H.R., Mohammadi M. The Global Prevalence of Peptic Ulcer in the World: a Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03189-z>.
8. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Заболеемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы*. Ч. I. М.; 2020. 140 с. Режим доступа: https://miaceao.ru/wp-content/uploads/2020/07/01_Zabolevaemost-vsego-naseleniya-Rossii-v-2019-godu.pdf.

- Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *The incidence of the entire population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials*. Part I. Moscow; 2020. 140 p. (In Russ.) Available at: https://miaceao.ru/wp-content/uploads/2020/07/01_Zabolevaemost-vsego-naseleniya-Rossii-v-2019-godu.pdf.
9. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(5):451–454. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>.
 10. Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102–113. <https://doi.org/10.1159/000323958>.
 11. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера – Эллисона. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):82–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/2/030040-36602014215>.
 12. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryaviy Yu.A., Barkalova E.V. Evolution of clinical ideas about Zollinger-Ellison syndrome. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2014;86(2):82–89. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/2/030040-36602014215>.
 13. Sverdrén E., Agrés L., Dunn J.M., Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019;367:l5495. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5495>.
 14. Akhtar F., Shelton P., Dinh A. Peptic ulcer disease. In: Domino F.J., Baldor R.A., Barry K.A. (eds.). *The 5-minute clinical consult*. 27th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019. pp. 748–749.
 15. Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):498–506.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>.
 16. Wu Y., Murray G.K., Byrne E.M., Sidorenko J., Visscher P.M., Wray N.R. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nat Commun*. 2021;12(1):1146. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-12180-7>.
 17. Zamani M., Ebrahimbab F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
 18. Bordin D., Plavnik R., Tivanova E., Skibo I., Embutniex Yu., Maev I. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2020;25(1 Suppl):64–65. <https://doi.org/10.1111/hel.12745>.
 19. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper D.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2015. pp. 1911–1932.
 20. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
 21. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374(9699):1449–1461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60938-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60938-7).
 22. Chan F.K., Leung W.K. Peptic-ulcer disease. *Lancet*. 2002;360(9337):933–941. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11030-0).
 23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016;(2):49–54. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32547>.
 24. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. NSAID-induced gastropathies: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Pharmateka*. 2016;(2):49–54. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32547>.
 25. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F., Ponce J., Saperas E., Santolaria S. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1685–1693. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41833.x>.
 26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_8_gastro/novye-predstavleniya-o-gastropatii-assotsirovannoy-s-primeneniem-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh/.
 27. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_8_gastro/novye-predstavleniya-o-gastropatii-assotsirovannoy-s-primeneniem-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh/.
 28. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3 Suppl):S3. <https://doi.org/10.1186/ar4175>.
 29. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS). *Principles of Drug Action*. 2002;(2):1–26. Available at: https://webhome.auburn.edu/~deruija/nsaids_2002.pdf.
 30. Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(2):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>.
 31. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 1993;34(6):742–747. <https://doi.org/10.1136/gut.34.6.742>.
 32. Vaananen P.M., Keenan C.M., Grisham M.B., Wallace J.L. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation*. 1992;16(3):227–240. <https://doi.org/10.1007/BF00918812>.
 33. Andrews F.J., Malcontenti-Wilson C., O'Brien P.E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa. *Am J Physiol*. 1994;266(4 Pt 1):G657–664. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.266.4.G657>.
 34. Melcarne L., Garcia-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723–733. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1142872>.
 35. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;(4):38–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19393862>.
 36. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Yashina A.V. Functional dyspepsia: current state of the problem. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2013;(4):38–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19393862>.
 37. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;(6):24–33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.
 38. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto consensus, 2015). *Pharmateka*. 2016;(6):24–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.
 39. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458>.
 40. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
 41. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B. et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2>.
 42. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Фармакотерапия заболеваний верхних отделов ЖКТ*. М.: Ре Медиа; 2021. 112 с.
 43. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryaviy Yu.A. *Pharmacotherapy of diseases of the upper gastrointestinal tract*. Moscow: Re Media; 2021. 112 p. (In Russ.)
 44. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(7–8):12–14. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_7-8/ingibitory-protonnoy-pompy-kak-osnova-lecheniya-kislotozavisimykh-zabolevaniy/.
 45. Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2013;(7–8):12–14. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_7-8/ingibitory-protonnoy-pompy-kak-osnova-lecheniya-kislotozavisimykh-zabolevaniy/.
 46. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2).
 47. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Мaaстрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет*. 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18227033>.
 48. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A., Andreev N.G., Dicheva D.T. Modern aspects of diagnostics and therapy of *Helicobacter pylori* infection (by materials of consensus Maastricht IV, Florence, 2010). *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18227033>.

41. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003840.pub4>.
42. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., Wei P.L., Ma H.P., Tsai S.H. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res.* 2013;182(2):219–226. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.10.046>.
43. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/cm2013_8_gastro/factory-mikro-i-makroorganizma-vliyayushchie-na-effektivnost-antikhelikobakternoy-terapii/.
44. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/cm2013_8_gastro/factory-mikro-i-makroorganizma-vliyayushchie-na-effektivnost-antikhelikobakternoy-terapii/.
45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач.* 2014;(2):34–39. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
46. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach.* 2014;(2):34–39. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
47. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):24–30. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
48. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(11):24–30. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
49. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1 Suppl):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
50. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
51. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
52. Murata H., Yabe Y., Tsuji S., Tsujii M., Fu H.Y., Asahi K. et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1 Suppl):S70–75. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2809-0>.
53. Sakurai K., Sasabe H., Koga T., Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res.* 2004;38(5):487–494. <https://doi.org/10.1080/1071576042000209808>.
54. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., Isozaki Y., Kajikawa H., Takagi T. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):469–477. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0071422>.
55. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441–448. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1299-x>.
56. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690–693. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2076-2>.
57. Song K.H., Lee Y.C., Fan D.M., Ge Z.Z., Ji F., Chen M.H. et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion.* 2011;84(3):221–229. <https://doi.org/10.1159/000329353>.
58. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>.
59. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В. et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>.
60. Wang J., Guo X., Ye C., Yu S., Zhang J., Song J. et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med.* 2014;53(12):1243–1248. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2160>.
61. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. Эффективность включения Ребамипида в терапию эрадикации *Helicobacter pylori* инфекции: Мета-анализ Рандомизированных Контролируемых Исследований. *J Clin Med.* 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
62. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(7):1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; igormae@rambler.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aleksey.samsonov@gmail.com

Черёмушкина Александра Сергеевна, студентка 6-го курса Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; sashasche@yandex.ru

Information about authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the Field of Science and Technology, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; igormae@rambler.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the Field of Science and Technology, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; aleksey.samsonov@gmail.com

Aleksandra S. Cheryomushkina, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; sashasche@yandex.ru

Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика осложнений

О.Н. Минушкин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

М.А. Кручинина², kruchinina@fgu-obp.ru

Е.И. Алтухова², altuhova@fgu-obp.ru

Ю.Е. Тугова², tugova@fgu-obp.ru

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15

Резюме

Введение. Дивертикулярная болезнь толстой кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ. В последние 30–40 лет происходит «омоложение» болезни. Так, в настоящее время у лиц моложе 40 лет распространенность составляет 5–10%, в связи с чем прогрессивно увеличиваются расходы на диагностику и лечение, что переводит болезнь в социально значимую.

Цель. Изучить особенности течения дивертикулярной болезни, особенности диагностики и лечебно-профилактические подходы. Конкретными задачами анализа являлись: изучение эпидемиологии; изучение места и необходимого минимума лабораторно-диагностических методов исследований в диагностике дивертикулярной болезни; изучение частоты развития СИБР и его влияния на клинику и лечение; разработка алгоритма диагностики, лечения, профилактики, ведения больных дивертикулярной болезнью.

Материалы и методы. Обследовано 195 больных с разными формами дивертикулярной болезни. В качестве диагностических тестов использованы анализы крови, кала, биохимические тесты; воспалительные тесты: кальпротектин, СРБ, фибриноген, ферритин; УЗИ, ирригоскопия, КТ, ЯМР, колоноскопия (по показаниям); клинические проявления на разных стадиях течения дивертикулярной болезни. В лечении (обострение с воспалением) использовались 5-аминосалицилаты; альфа-нормикс; регуляторы моторики (обострение без признаков воспаления).

Результаты. В результате исследования предложен алгоритм диагностики, ведения и лечения больных с дивертикулярной болезнью. По характеру ведения всех больных дивертикулярной болезнью целесообразно разделить на три группы: 1) больные, перенесшие острый дивертикулит; 2) больные неосложненного течения дивертикулярной болезни; 3) больные с осложненным течением дивертикулярной болезни.

Выводы. Первые две группы должны наблюдаться гастроэнтерологом/врачом общей практики, третья группа – хирургом. Больные с развившимся СИБР должны быть эрадицированы. Предложены схемы лечения при обострении дивертикулярной болезни.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, лечение, профилактика, 5-аминосалицилаты, антибиотики, пробиотики, метабиотики

Для цитирования: Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Алтухова Е.И., Тугова Ю.Е. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика осложнений. *Медицинский совет.* 2022;16(6):109–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-109-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diverticular disease of the colon: diagnosis, treatment, and prevention of complications

Oleg N. Minushkin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Marina A. Kruchinina², kruchinina@fgu-obp.ru

Ekaterina I. Altukhova², altuhova@fgu-obp.ru

Yuliya E. Tugova², tugova@fgu-obp.ru

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

² Joint Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinsky Ave., 119285, Russia

Abstract

Introduction. Diverticular disease of the colon is one of the most common gastrointestinal diseases. During the last 30–40 years, there has been a “rejuvenation” of the disease. Today, the prevalence of the disease in people under 40 years of age is 5–10%, and therefore the costs of diagnostic testing and treatment are gradually increasing, which makes the disease socially significant.

Aim. To study the clinical features of diverticular disease, the features of diagnosis and treatment, and prophylactic approaches. The specific objectives of the analysis were to study epidemiology; study the role and a necessary minimum set of laboratory diagnostic test methods for the diagnosis of diverticular disease; study the incidence rate of SIBO and its impact on the clinic presentation and treatment; develop an algorithm for the diagnosis, treatment, prevention, and management of patients with diverticular disease.

Materials and methods. A total of 195 patients with different forms of diverticular disease were examined. As diagnostic tests, we used blood tests, stool tests, biochemical tests; inflammatory tests: calprotectin, CRP, fibrinogen, ferritin; ultrasound imaging, irrigoscopy, CT, NMR, colonoscopy (if medically required); clinical manifestations at different stages of the course of diverticular disease. 5-aminosalicylates were used to treat exacerbation with inflammation; alpha-normix and motility regulators were used to treat exacerbation without signs of inflammation.

Results. On the basis of the study results, we suggested an algorithm for the diagnosis, management and treatment of patients with diverticular disease. According to the particulars of the management, it is reasonable to divide all patients with diverticular disease into three groups: 1) patients who underwent acute diverticulitis; 2) patients with uncomplicated diverticular disease; 3) patients with complicated diverticular disease.

Conclusions. The first two groups should be followed up by a gastroenterologist/general practitioner, the third group should be followed up by a surgeon. The patient tested positive for SIBO should receive drugs to eradicate SIBO. The treatment regimens for exacerbation of diverticular disease are proposed.

Keywords: diverticular disease, treatment, prevention, 5-aminosalicylates, antibiotics, prebiotics, metabiotics

For citation: Minushkin O.N., Kruchinina M.A., Altukhova E.I., Tugova Yu.E. Diverticular disease of the colon: diagnosis, treatment, and prevention of complications. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-109-115>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь (ДБ) толстой кишки представляет собой морфофункциональное заболевание, морфологическим субстратом которой являются дивертикулы кишечной стенки, а функциональные расстройства формируют клинический симптомокомплекс, от которого зависит вариант течения болезни. Термин «дивертикулярная болезнь» был введен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра в 1993 г. (в России – с 1999 г.) с переносом этой нозологии в классификацию 11-го пересмотра (которая введена в РФ в 1-м полугодии 2022 г.), объединив существовавшие ранее понятия «дивертикулез» и «дивертикулит» [1]. По течению выделяют 2 формы болезни: клинически выраженную и бессимптомную.

Это определяет лечебный подход: активный – при клинически выраженной форме и профилактический – при бессимптомной форме. Конкретный выбор лекарственного препарата зависит от варианта течения ДБ. Хирургический подход, его вид и интенсивность определяют осложнения.

На основании кишечных проявлений принято выделять следующие варианты течения ДБ [2]:

- СРК-подобный вариант.
- Болевой вариант:
 - с постоянными болями;
 - со схваткообразными болями;
 - левосторонними болями;
 - правосторонними болями.
- Вариант с метеоризмом.
- Осложненный вариант течения:
 - с дивертикулитом;
 - с инфильтратом;
 - с абсцессом;

- с перфорацией;
- с рецидивирующим кровотечением;
- дизурический (вовлечение в инфильтрат мочевого пузыря);
- стенозирующий;
- свищевой.

Эпидемиология

ДБ является одним из наиболее распространенных заболеваний настоящего времени и пятым из наиболее важных заболеваний желудочно-кишечного тракта в отношении прямой и непрямо́й финансовой нагрузки на здравоохранение [3, 4]. Выявляется у 1/3 лиц старше 60 лет и у 2/3 старше 80 лет. Действительную частоту дивертикулеза толстой кишки трудно определить в основном из-за отсутствия явной симптоматики у большинства пациентов [5]. Кроме того, следует отметить, что симптоматика ДБ носит неспецифический характер. Больные могут предъявлять жалобы на боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул, что присуще большинству больных с патологией кишечника. Как правило, пациенты наблюдаются с диагнозом «синдром раздраженного кишечника» до проведения исследования (колоноскопии, ирригоскопии или УЗИ). На сегодняшний день установлено, что частота ДБ увеличивается с возрастом, но в течение последних 30 лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости ДБ у лиц моложе 40 лет. По разным источникам, эта цифра составляет около 5–10% [6], что подтверждает социальную значимость данной болезни и необходимость ее дальнейшего изучения.

Этиология и патогенез

В изучении этиологии ДБ заметного прогресса к настоящему времени нет. Изучение патогенеза ДБ про-

двигается с большим успехом, и значительное место в этих исследованиях занимают факторы риска, к которым относятся:

- возраст;
- нарушение диеты, в первую очередь с низким содержанием пищевых волокон;
- патология соединительной ткани (эластоз);
- нарушение метаболизма мышечной ткани;
- нарушение кишечной моторики;
- нарушение образа жизни;
- генетическая предрасположенность (с которой в первую очередь связывают «омоложение» ДБ);
- внутрикишечная нейропатия.

Классификация

В настоящее время нет единой классификации дивертикулярной болезни, которая устраивала бы врачей-терапевтов и хирургов. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных ДБ ободочной кишки, опубликованных в 2016 г., ДБ представлена 3 формами [7, 8]:

- дивертикулез ободочной кишки;
- клинически выраженный дивертикулез;
- дивертикулярная болезнь.

То, что дивертикулярная болезнь включала только осложненное течение, на наш взгляд, не совсем корректно, т. к. даже бессимптомный дивертикулез в любой момент может осложниться воспалительным процессом, который в 5–10% случаев имеет летальный исход [9, 10]. Кроме того, даже бессимптомное течение болезни подразумевает ряд диетических рекомендаций по исключению из рациона косточек фруктов и овощей, включению пищевых волокон при достаточной водной нагрузке, нормализацию стула.

Гастроэнтерологи в своей практике используют классификацию ДБ, рекомендованную ВОЗ [11]:

- дивертикулярная болезнь без клинических проявлений;
- дивертикулярная болезнь с клиническими проявлениями;
- дивертикулярная болезнь с осложненным течением:
 - дивертикулит;
 - кровотечение;
 - перфорация;
 - внутренние или наружные кишечные свищи;
 - кишечная непроходимость;
 - параколит, инфильтрат, абсцесс;
 - пилефлебит;
 - перекрут дивертикула.

В этом есть логический смысл, т. к. сразу выделяются группы больных, которые подлежат наблюдению и лечению у хирургов.

Диагностика дивертикулярной болезни толстой кишки (общие положения)

1. Так как ДБ имеет 2 формы (с клиническими проявлениями и бессимптомную), то истинную диагностику и данные по распространенности болезни мы можем получить только при диспансерном наблюдении больных

(изучение состояния кишечника при этом проводится после 45 лет ежегодно)¹.

2. Уточняющий характер обследования проводится больным с подозрением на осложнения, т. к. они в большинстве случаев нуждаются в хирургическом лечении.

3. Исходя из этого инструментальные методы обследования делятся на:

- Обязательные:
 - а) ирригоскопия (рентгеноконтрастное обследование толстой кишки);
 - б) ультразвуковое исследование толстой кишки, которое проводится динамически для оценки эффективности проводимого лечения.
- Уточняющие:
 - а) колоноскопия;
 - б) МСКТ брюшной полости;
 - с) водородный дыхательный тест;
 - д) общий анализ крови, биохимическое исследование.

Полученные данные позволяют сформулировать диагноз, определить характер, продолжительность, интенсивность лечения и определить вариант профилактического лечения.

Лечение дивертикулярной болезни (общие положения)

В лечении дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями и профилактике рецидива острого дивертикулита нет единого стандарта оказания медицинской помощи [12]. Рассматриваются несколько схем лечения с применением антибактериальных препаратов (в частности, рифаксимины) и препаратов группы 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК).

Первый вопрос, который должен быть решен, это вопрос, где должно проводиться лечение в данный конкретный момент:

- Амбулаторно – больным с легким течением, без осложнений и признаков воспаления.
- В стационаре – больным пожилого возраста, с иммуносупрессией, сопутствующими заболеваниями, с лихорадкой и положительными воспалительными тестами.
- Больным бессимптомного течения, имеющим склонность к запорам, рекомендуется нормализация водного баланса, диета с достаточным (до 35 г/сут) количеством пищевых волокон и исключением продуктов, способствующих метеоризму.
- При установлении дисбиоза проводится его коррекция (пробиотики), при установлении СИБР – эрадикация [12].
- При моторных расстройствах, способствующих развитию и прогрессированию дивертикулита, – нормализация моторики диеты и фармакопрепаратами.

При выписке больного из стационара после консервативного купирования острого дивертикулита формируются группы больных с высоким риском рецидива воспаления. Предложены критерии для формирования этих групп². К ним относят:

- Возраст старше 60 лет.
- Интенсивный болевой синдром.

¹ Кручинина М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика обострений в условиях поликлиники: автореф. дис. ... к-да мед. наук. 2015. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/divertikulyarnaya-bolezni-tolstoi-kishki-diagnostika-lechenie-profilaktika-obostrenii-v-usloviah>.

² Там же.

- Выраженные воспалительные изменения стенки сигмовидной кишки при пальпации и лапароскопии.
- Локальное повышение тонуса при ирригоскопии.

Это важно для своевременного изменения тактики ведения больного.

По лечению и ведению больных дивертикулярной болезнью после консервативного купирования острого дивертикулита единого мнения нет. Рассматривается несколько схем лечения с использованием антибактериальных препаратов (невсасывающегося антибиотика рифаксимины и препаратов 5-аминосалициловой кислоты).

Так, в исследовании Е.В. Головановой, опубликованном в 2019 г. [13], показана высокая эффективность циклической терапии рифаксимином и пищевыми волокнами для профилактики дивертикулита и купирования симптомов неосложненной формы ДБ.

Цель исследования – изучить особенности течения дивертикулярной болезни, особенности диагностики и лечебно-профилактические подходы.

В качестве средства для купирования симптомов и профилактики рецидива дивертикулита мы хотели бы рассмотреть препараты группы 5-АСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 195 больных ДБ: 85 мужчин (43%) и 110 женщин (57%) в возрасте 49–82 лет (средний возраст составил $65,5 \pm 7,5$ года) [14–16].

В зависимости от характера течения ДБ больные были разделены на следующие группы:

1-я группа с бессимптомным течением – 20 человек (10%);

2-я группа – клинически выраженная форма – 130 человек (67%);

3-я группа – с осложненным течением (имели острый дивертикулит в анамнезе) – 15 человек (8%);

4-я группа – группа сравнения (контроля): 30 человек (15%) – подобрана ретроспективно, сопоставима по полу, возрасту, длительности болезни с основными группами.

Больные 2-й группы были разделены на 2 подгруппы с целью оценки эффективности лечения с использованием различных схем.

1-я подгруппа (70 человек) получала препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 10 дней каждого месяца;

2-я подгруппа (60 человек) получала препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 1 мес/кварт.

В работе оценена эффективность противовоспалительной терапии препаратами 5-АСК с использованием различных схем. Критерием эффективности проводимой противовоспалительной терапии считали динамику клинической картины болезни и уменьшение толщины стенки толстой кишки по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

В ходе исследования продемонстрирована рациональность лечения больных ДБ (различные формы) противовоспалительными препаратами 5-АСК в циклическом или перманентном режимах. Длительность терапии и доза препарата подбирались индивидуально. Наиболее эффективной оказалась схема с наименьшим периодом

безлекарственного пребывания (10 дней каждого месяца). Пациенты с осложненной формой ДБ, как показало проведенное исследование, требуют более пристального наблюдения и подлежат обязательному профилактическому лечению в постоянном режиме.

Также было изучено влияние синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) на течение ДБ и лечение. СИБР чаще встречался при клинически выраженной (34%) и осложненной формах (100%) ДБ. На всех этапах течения ДБ СИБР вносит негативное влияние на клиническую картину основного заболевания и требует эрадикации с применением рифаксимины. Эффективность терапии рифаксимином в дозе 800 мг/сут в течение 10 дней для клинически выраженной формы составила 94%, для осложненной – 73% [17].

На основе проведенного исследования разработан алгоритм диагностики и лечения больных ДБ, представленный на *рисунке*.

По купированию обострения (острого дивертикулита) было продолжено изучение эффективности месалазина в лечении и профилактике рецидива острого дивертикулита. За 3-летний период под наблюдением в условиях стационара находилось 32 пациента, из них 21 (65%) женщина и 11 (35%) мужчин. Все больные поступили в стационар с диагнозом «острый дивертикулит» (не требующий срочного хирургического вмешательства). Диагноз был установлен на основе УЗИ толстой кишки: у всех пациентов (100%) было зафиксировано утолщение стенки кишки от 3,5 до 5,5 мм, у 23 (71%) больных отмечено наличие копролитов. Также зарегистрирована инфильтрация клетчатки в зоне дивертикула у 20 (62%) больных. Проведением МСКТ брюшной полости диагноз «дивертикулит» был подтвержден у всех больных. Признаков кровотечения, перфорации или формирования абсцесса не зарегистрировано. Повышение температуры до субфебрильных цифр отмечено у 17 (53%) больных, до фебрильных – у 7 (22%), у остальных 8 пациентов (25%) температура не повышалась. Из лабораторных показателей зафиксировано повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) от 1,5 до 7 у всех больных (100%), лейкоцитов до $13 \cdot 10^9$ – у 19 больных (59%), причем сдвиг лейкоцитарной формулы зарегистрирован только у 5 (16%). Изучение клинико-лабораторных показателей представлено в *таблице*.

Как видно из представленных данных, острый дивертикулит у больных с ДБ протекает с повышением температуры тела и уровня воспалительных тестов. Морфологический субстрат (УЗИ, МСКТ) изменений соответствует степени выраженности воспаления.

По характеру проводимой терапии больные были разделены на 2 подгруппы:

- 18 больных (13 женщин и 5 мужчин): получали рифаксимины в дозе 800 мг/сут или месалазин 2000 мг/сут 10 дней;

- 14 больных (7 женщин и 7 мужчин): получали ципрофлоксацин 1000 мг/сут 10 дней.

За период лечения в 1-й подгруппе аллергических реакций отмечено не было. У 1 (5%) пациента было выяв-

- **Таблица.** Клинико-лабораторные показатели больных с острым дивертикулитом
- **Table.** Clinical and laboratory findings of patients with acute diverticulitis

Характеристика показателей	Распределение больных по полу	
	Мужчины 11 (35%)	Женщины 21 (65%)
Температура тела:		
• Норма	2 (6%)	6 (19%)
• Субфебрильная	4 (13%)	13 (40%)
• Фебрильная	5 (16%)	2 (6%)
Повышение лейкоцитов	3 (9%)	16 (50%)
• Со сдвигом лейкоцитарной формулы	–	5 (16%)
Повышение СРБ	11 (35%)	21 (65%)
Утолщение стенки толстой кишки (УЗИ)	11 (35%)	21 (65%)
Инфильтрация клетчатки вокруг дивертикула (УЗИ)	5 (16%)	15 (46%)
Наличие копролитов (УЗИ)	6 (19%)	17 (52%)

на 2 подгруппы (по 10 в каждой). Провели сравнительное исследование: 1-я получала месалазин 1500 мг/сут постоянно в течение года, 2-я – постоянно/прерывисто (10 дней каждого месяца) тоже в течение года. В 1-й подгруппе обострение дивертикулита зафиксировано у 10%, во 2-й – у 50%. Эти данные свидетельствуют о предпочтении постоянного варианта профилактического лечения.

Наблюдение больных, которые не получали профилактической противовоспалительной терапии и не имели острого дивертикулита в анамнезе: группа состояла из 16 женщин и 14 мужчин (средний возраст $67 \pm 5,9$). Наблюдение проводилось на протяжении 12 мес. Тестами контроля были динамика клиники, свидетельствующая об обострении, и лабораторно-инструментальные тесты, свидетельствующие о воспалении, которые проводились в период клинического обострения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения клиническое обострение было зарегистрировано у 67% больных, умеренный сдвиг воспалительных тестов зафиксирован у 26% (небольшой лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, у 17% – утолщение стенки в перидивертикулярной зоне, связанное с воспалительной инфильтрацией).

У больных без лабораторных признаков воспаления фиксировалось расстройство моторики, небольшой сдвиг

кишечного микробиома, что клинически выражалось в появлении болей и изменении характера стула.

Таким образом, наблюдение больных ДБ (без предварительных воспалительных изменений) в течение 12 мес. установило, что обострение болезни по клиническим эквивалентам зафиксировано у 67% больных. Исследование установило, что признаки воспаления (лабораторно-инструментальные) определены у 26%. Это дало основание у больных с воспалительными тестами в комплекс лечения ввести противовоспалительные препараты (месалазин 1500 мг/сут). Терапия второй подгруппы (41%) была ограничена регуляторами моторики (тримебутин 600 мг/сут), при наличии дисбиоза – пробиотиками. Эта терапия оказалась достаточной и эффективной.

Динамическое наблюдение за больными контрольной группы без признаков воспаления в течение 12 мес. установило обострение (по клиническим эквивалентам) у 67% больных, 26% из них имели лабораторно-инструментальные признаки воспаления. Это явилось основанием для введения в комплекс лечения этих больных противовоспалительных препаратов, а сам процесс наблюдения стал более совершенным и экономичным.

ВЫВОДЫ

Длительное наблюдение и лечение 195 больных, страдающих дивертикулярной болезнью, позволяет рекомендовать (для более адекватного наблюдения и лечения) разделение больных на 3 основные группы:

■ Больные, перенесшие острое воспаление, купированное консервативно. В комплекс фармакотерапии этой группы целесообразно введение противовоспалительных препаратов, способ лечения постоянно-прерывистый. Изучены режимы:

- 10 дней каждого месяца
- 4 нед. каждого квартала.

■ Больные, не переносившие воспаление. Контроль за течением болезни в этой группе может быть основан на клинических признаках, которые являются основанием для более ранней диагностики воспаления (лабораторно-инструментальные тесты), позволяющие своевременно изменить характер лечения.

■ Больные с осложненным течением, требующие хирургического пособия (госпитализация, хирургическое лечение экстренное или отсроченное) [17].

Поступила / Received 01.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2022
Принята в печать / Accepted 25.03.2022

Список литературы / References

1. Воробьев Г.И. (ред.). *Основы колопроктологии*. М.: МИА; 2006. 430 с. Vorobyov G.I. (ed.). *Fundamentals of coloproctology*. Moscow: MIA; 2006. 430 p. (In Russ.)
2. Минущкин О.Н., Кручинина М.А., Полунина Н.В., Тугова Ю.Е. Дивертикулярная болезнь толстой кишки – поликлинический этап наблюдения, ведения и лечения больных. *Кремлевская медицина*. 2014;(1):92–98. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/710>.
3. Минущкин О.Н., Кручинина М.А., Полунина Н.В., Тугова Ю.Е. Diverticular colon disease – polyclinic stage of observation, management and treatment of patients. *Kremlin Medicine Journal*. 2014;(1):92–98. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/710>.
4. Буторова Л.И. *Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение. Пособие для врачей*. М.; 2011. 48 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/data/download/butorova-divert.pdf>.

- Butorova L.I. *Diverticular colon disease: clinical forms, diagnosis and treatment. Manual for doctors*. Moscow; 2011. 48 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/data/download/butorova-divert.pdf>.
4. Tursi A. Diverticular disease: A therapeutic overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1(1):27–35. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v1.i1.27>.
 5. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Баликина В.В., Шапошникова О.Ф., Рябинина Н.В. Месакол в лечении дивертикулярной болезни. *Кремлевская медицина*. 2011;3(4):44–47. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/289>.
 6. Tursi A., Brandimarte G., Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis*. 2002;34(7):510–515. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80110-4](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80110-4).
 7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;1(1):65–80. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/23>.
 8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;1(1):65–80. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/23>.
 9. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Справочник по колопроктологии*. М.: Литтерра; 2012. 596 с.
 10. Shelygin Yu.A., Grateful L.A. *Handbook of coloproctology*. Moscow: Litterra; 2012. 596 p. (In Russ.)
 11. Pittet O., Kotzampassakis N., Schmidt S., Denys A., Demartines N., Calmes J.M. Recurrent left colonic diverticulitis episodes: more severe than the initial diverticulitis? *World J Surg*. 2009;33(3):547–552. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9898-9>.
 12. Ардатская М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2017;15(6):68–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-68-75>.
 13. Ardatkaya M.D. Diverticular disease of the colon: resolved and unresolved issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;15(6):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-68-75>.
 14. Murphy T., Hunt R.H., Fried M., Krabshuis J.H. *Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ). Дивертикулярная болезнь*. 2001. 17 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/diverticular-disease-russian-2005.pdf>.
 15. Murphy T., Hunt R.H., Fried M., Krabshuis J.H. *Practical guide of the World Organization of Gastroenterologists (WOG-OMGE). Diverticular disease*. 2001. 17 p. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/diverticular-disease-russian-2005.pdf>.
 16. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ачкасов С.И. и др. Прогнозирование развития повторных воспалительных осложнений после эпизода острого дивертикулита. В: Воробьев Г.И., Тимербулатов В.М., Халиф И.Л. (ред.). *Актуальные вопросы колопроктологии: материалы второго съезда колопроктологов России с международным участием*. Уфа, 14–16 сентября 2007 г. Уфа; 2007. С. 405–406.
 17. Vorobyev G.I., Zhuchenko A.P., Achkasov S.I. et al. Predicting the development of repeated inflammatory complications after an episode of acute diverticulitis. In: Vorobyev G.I., Timerbulatov V.M., Khalif I.L. (eds.). *Topical issues of coloproctology: materials of the second Congress of coloproctologists of Russia with international participation*. Ufa, September 14–16, 2007, Ufa; 2007, pp. 405–406.
 18. Голованова Е.В. Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимном и растворимыми пищевыми волокнами – эффективная профилактика осложнений. *Медицинский совет*. 2019;3(9):98–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.
 19. Golovanova E.V. Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: effective prevention of complications. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;3(9):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.
 20. Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Полунина Н.В., Стеблецова Т.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники. *Кремлевская медицина*. 2013;3(9):90–95. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/44>.
 21. Minushkin O.N., Kruchinina M.A., Polunina N.V., Stebletsova T.V. Diverticular colon disease: diagnosis and observation in a polyclinic. *Kremlin Medicine Journal*. 2013;3(9):90–95. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/44>.
 22. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: наблюдение в условиях поликлиники. *Колопроктология*. 2014;3(49):94–95. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23798829>.
 23. Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Diverticular colon disease: observation in a polyclinic. *Koloproktologia*. 2014;3(49):94–95. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23798829>.
 24. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Профилактика рецидива дивертикулита в условиях поликлиники. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2013;1(1):110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20357097>.
 25. Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Prevention of recurrence of diverticulitis in a polyclinic. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2013;1(1):110. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20357097>.
 26. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Кремлевская медицина*. 2014;1(1):99–104. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/711>.
 27. Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Syndrome of excessive bacterial growth in patients with diverticular colon disease. *Kremlin Medicine Journal*. 2014;1(1):99–104. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/711>.

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Кручинина Марина Анатольевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15; kruchinina@fgu-obp.ru

Алтухова Екатерина Игоревна, заведующая отделением семейных врачей, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15; altuhova@fgu-obp.ru

Тугова Юлия Евгеньевна, к.м.н., заведующая лечебно-диагностическим отделением, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15; tugova@fgu-obp.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Marina A. Kruchinina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Joint Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinsky Ave., 119285, Russia; kruchinina@fgu-obp.ru

Ekaterina I. Altukhova, Head of the Department of Family Doctors, Joint Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinsky Ave., 119285, Russia; altuhova@fgu-obp.ru

Yuliya E. Tugova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical and Diagnostic Department, Joint Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinsky Ave., 119285, Russia; tugova@fgu-obp.ru

Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопения

О.В. Якушевская✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

С.В. Юренева, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

В.И. Комедина, komedina.veronika@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Нарушения со стороны костно-мышечной системы в форме остеопороза (ОП) и саркопении (СП) широко распространены у пожилых людей. Растущий интерес к сочетанию ОП и СП продиктован более высоким уровнем низкоэнергетических переломов, что ведет к увеличению инвалидности, а также смертности, чем на фоне отдельных заболеваний. ОП и СП – это два состояния, которые связаны со старением и характеризуются одновременным снижением костной и мышечной массы. ОП и СП имеют общие факторы риска (генетические, эндокринные, диетические и условия образа жизни) и этиопатогенетические пути, что позволило объединить их в единый синдром, известный как остеосаркопения (ОСП). Среди гормональных факторов, которые играют ведущую роль в развитии и поддержании функционального состояния костной и мышечной ткани у женщин, необходимо выделить эстрогены. Дефицит эстрогенов в пери- и ранней постменопаузе ассоциирован с потерей минеральной плотности кости (МПК) и дегенеративными изменениями в скелетной мускулатуре. В настоящее время имеющиеся результаты исследований подтверждают протективный эффект менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении ОП. Данные, касающиеся СП, требуют проведения дополнительных исследований, и МГТ не должна быть рекомендована только лишь с целью предотвращения потери мышечной массы у женщин в постменопаузе. Подтвержденный в исследованиях анаболический эффект эстрогенов предполагает благоприятное влияние как на мышцы, так и на кости, особенно в сочетании с физическими нагрузками.

Ключевые слова: низкотравматичные переломы, риск переломов, эстрогены, менопаузальная гормональная терапия, остеосаркопения

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Комедина В.И. Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-116-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia

Oksana V. Yakushevskaya✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Veronika I. Komedina, komedina.veronika@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The growing interest in the tandem of osteoporosis and sarcopenia is dictated by a higher level of low-traumatic fractures, disability, and mortality than against the background of individual diseases. Osteoporosis and sarcopenia are associated with aging and are characterized by a simultaneous decrease in bone and muscle mass. Osteoporosis and sarcopenia share common risk factors (genetic, endocrine, dietary and lifestyle conditions) and etiopathogenetic pathways that combine diseases into a single syndrome known as osteosarcopenia. Among the hormonal factors that play a leading role in the development and maintenance of the functional state of bone and muscle tissue, it is necessary to single out estrogens. Currently available research results confirm the protective effect of hormone replacement therapy in relation to osteoporosis. Data on sarcopenia and hormone replacement therapy require further research. Correct understanding and application of therapeutic strategies is essential in order to stop the growing wave of low-traumatic fractures.

Keywords: low-trauma fractures, fracture risk, estrogens, hormone replacement therapy, osteosarcopenia

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Komedina V.I. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-116-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеосаркопения – это термин, используемый для описания сосуществования двух хорошо известных патологий, остеопении/остеопороза и саркопении, которые широко распространены у людей старше 60 лет [1–3]. Патофизиология СП сложна и многогранна. Снижение мышечной массы (ММ) у пожилых людей может быть связано с более низкой скоростью синтеза мышечного белка и сравнительно высокой скоростью протеолиза мышечной ткани. Микроскопическая картина характеризуется атрофией мышечных волокон II типа, утратой и замещением двигательных единиц мышц (мотонейрон + мышечные волокна) жировой и соединительной тканью. В результате отрицательный метаболизм мышечной ткани способствует снижению ее массы и силы [4].

В 2016 г. СП была признана независимым заболеванием с кодом Международной классификации болезней-10 (M62.84) [5]. В настоящее время используются только альтернативные определения данной патологии. Европейская рабочая группа по СП у пожилых людей (EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia for Older People) установила диагностические критерии СП. Среди них для женщин – индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры $< 5,5 \text{ кг/м}^2$ и низкая сила захвата ($< 16 \text{ кг}$) [2]. Тем не менее СП не является обязательным компонентом процесса старения. Прогрессивное снижение ММ начинается примерно в 40 лет. Потери ММ составляют около 8% за каждые 10 лет до 70 лет. После 70 лет потери ММ возрастают до 15% в год [6]. Текущая оценка распространенности СП составляет около 15% для взрослых в возрасте 65 лет и старше, после 85 лет увеличивается до 25% и более [7, 8].

ОСП является результатом взаимодействия костей и мышц, которое опосредуется различными генетическими, эндокринными, пищевыми и механическими факторами. Наиболее часто количественные и качественные изменения опорно-двигательного аппарата выявляют у женщин в период постменопаузы [9]. Утрата ММ и силы сопряжена со снижением интенсивности формирования костной ткани и последующим повышением риска низкоэнергетических переломов, особенно у женщин [3, 10]. Было показано, что высокая безжировая масса тела связана с увеличением МПК и снижением риска переломов [11].

Миосателлитные клетки, миобласты и миоциты экспрессируют рецепторы андрогенов и эстрогенов (ER и AR), в то время как рецепторы прогестерона (EP) обнаруживаются в основном в миоцитах. Экспрессия рецепторов половых гормонов в мышечных клетках играет существенную роль в регуляции их пролиферации и дифференцировки. Стероидные гормоны являются непосредственными участниками передачи сигналов через различные внутриклеточные сигнальные пути (BCP) (инсулиноподобный фактор роста, IGF-1/Akt/mTOR, MAPK, Wnt- и Notch-пути). Эффекты стероидных гормонов заключаются в подавлении экспрессии мРНК миостатина, активации MyoD и миогенина, улучшении функции митохондрий и противовоспалительном влиянии [12].

ЭСТРОГЕНЫ И КОСТНАЯ ТКАНЬ

Роль эстрогенов в развитии скелета и поддержании его функционального состояния давно установлена. Прямое геномное влияние эстрогенов основано на регуляции экспрессии генов ряда цитокинов, участвующих в костном ремоделировании, а их негеномное влияние осуществляется через ER, эффекты на иммунную систему и оксидативный стресс [13].

К основным участникам костного ремоделирования относят лиганды, родственные фактору некроза опухолей (ФНО- α), их рецепторы – RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor, рецептор, активирующий ядерный фактор, NF- κ B), его белковый лиганд RANKL (фактор дифференцировки остеокластов), а также остеопротегерин (ОПГ, цитокин, родственник RANK) [14].

Эстрогены оказывают защитное действие на плотность костной ткани. Путем стимуляции синтеза трансформирующего фактора роста α (ТФР- α), ОПГ в остеобластах и стромальных клетках, а также снижения экспрессии RANK в остеокластах и их предшественниках эстрогены усиливают апоптоз последних. RANKL производится множеством клеток костного микроокружения (преимущественно остеоцитами) и необходим для развития и нормального функционирования остеокластов. G. Eghbali-Fatourehchi в своем исследовании продемонстрировал высокую продукцию RANKL у женщин в постменопаузе, которая сочеталась с интенсивной резорбцией кости остеокластами [15].

В основе антирезорбтивного действия эстрогенов лежит подавление синтеза цитокинов, участвующих в активации остеокластов (ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО- α , простагландин E2). ФНО- α и ИЛ-1 β увеличивают синтез макрофагального колониестимулирующего и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов, которые напрямую активируют дифференцировку предшественников остеокластов. Терапия эстрогенами сопровождается эффективным снижением ТФР- α , ИЛ-1 β и индукцией образования ТФР- β – мощного ингибитора остеокластов. Поддержание физиологического баланса костного ремоделирования эстрогенами также осуществляется за счет стимуляции ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) и морфогенетического белка кости), экспрессии рецепторов витамина D (1,25(OH) D3), соматотропного гормона роста и прогестерона [14].

Склеростин – еще один медиатор костного метаболизма, регулируемый эстрогенами. Являясь ингибитором передачи сигналов Wnt-пути (внутриклеточный сигнальный путь дифференцировки клеток), он секретируется остеоцитами и отвечает за созревание и активность остеобластов [16]. У женщин в постменопаузе уровни сывороточного склеростина повышены в сравнении с женщинами репродуктивного возраста [17]. Остеопротективное влияние эстрогенов осуществляется также посредством регуляции продолжительности жизни зрелых остеокластов, а также активации передачи сигналов Fas-лиганда (FasL, апоптозный антиген) через ER- α остеокластов в трабекулярной кости [18].

ЭСТРОГЕНЫ И СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА

Половые различия в ММ становятся заметными в подростковом возрасте. У мужчин более высокая ММ отмечается в течение всей жизни. У женщин, начиная с пубертатного возраста до менопаузального перехода включительно, масса скелетных мышц изменяется индивидуально и зависит в основном от физических нагрузок и питания. Различия в ММ остаются относительно стабильными примерно до возраста 50 лет. В исследованиях с участием людей молодого возраста не было выявлено гендерных различий в синтезе мышечного белка даже после поправки на особенности питания и физические нагрузки. Полученные результаты кажутся нелогичными в силу известного анаболического эффекта тестостерона. У женщин уровень тестостерона в 10–15 раз ниже, чем у мужчин. Можно предположить, что у молодых женщин эстрогены способны компенсировать более низкий уровень тестостерона по влиянию на мышечную ткань. СП – это клиническое состояние, тесно связанное с постменопаузой [19].

Поддержание ММ в зрелом возрасте осуществляется стволовыми клетками скелетных мышц (миосателлиты), которые активируются в ответ на мышечное повреждение/травму и обеспечивают репарацию и регенерацию тканей [20]. Старение и связанное с ним хроническое воспаление сопровождается снижением регенеративного потенциала после травмы из-за нарушения пролиферации и восполнения пула миосателлитов. Экспрессия рецепторов ER- α и ER- β стволовыми клетками подтверждает участие эстрогенов в сохранении ММ. Эстрадиол активирует созревание миосателлитных клеток путем связывания с ER (особенно ER- α) [21].

Исследования роли эстрогенов в обмене мышечных белков (синтезе и деградации) противоречивы и, вероятно, зависят от различных патофизиологических изменений, происходящих при старении [22]. В работе G. Smith было продемонстрировано более выраженное подавление синтеза мышечного белка у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [23]. Результаты исследований исключают прямое влияние эстрогенов на синтез мышечных белков. Однако ускорение потери ММ и силы после наступления менопаузы предполагает, что дефицит эстрогенов снижает чувствительность мышечной ткани к анаболическим стимулам. Положительная динамика синтеза белка после дотации эстрогена подтверждает эту гипотезу [24]. Существует еще один модулятор массы скелетных мышц – убиквитин. Убиквитин является протеасомной системой, регулирующей баланс между синтезом и деградацией белков скелетных мышц. Эстрогены способны увеличивать экспрессию генов атрофии на модели животных, однако результаты схожих исследований на людях не подтвердили данный эффект [25].

T. Nakamura et al. продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе на фоне терапии эстрогенами наблюдается снижение экспрессии FasL- и микроРНК-участников (miR-21 и miR-146a) сигнального пути индукции апоптоза, что подтверждает роль эстрогенов в подавлении апоптоза миофибрилл [26]. Эстрадиол способен уменьшать воспали-

тельную реакцию за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- α), вовлеченных в прогрессирование СП [27]. Таким образом, установлено, что эстрогены активно участвуют в поддержании ММ и процессах регенерации путем регуляции активности миосателлитных клеток и способствуют повышению чувствительности мышечной ткани к анаболическим стимулам.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ НА КОСТНУЮ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ

Исследования, направленные на изучение гистоморфометрии костной ткани, продемонстрировали, что эстрогены способствуют поддержанию микроархитектоники, репарации микроповреждений и увеличению МПК. Имеются научные подтверждения того, что дефицит эстрогенов сопровождается ускорением костного обмена на 20–30%. МГТ позволяет восстановить костный обмен до пременопаузального уровня [28]. Использование МГТ в стандартных и низких дозах сопровождается не только достоверным сохранением МПК, но и в 95% случаях увеличением МПК в клинически значимых локализациях скелета (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости) у женщин в постменопаузе. Лекарственные препараты МГТ в стандартных и низких дозах имеют показание для применения в качестве лекарственных средств профилактики остеопороза. Эффективность МГТ выше у женщин с более выраженной потерей МПК и наличием факторов риска остеопороза.

Своевременное назначение МГТ эффективно предотвращает потери МПК, однако после отмены МГТ протективное действие эстрогенов на костную ткань не имеет накопительного эффекта и прекращается. Скорость потери МПК после отмены МГТ носит индивидуальный характер. Эффективность костнопротективного эффекта МГТ повышается при дополнительном назначении препаратов кальция, витамина D и физической активности. Имеются единичные исследования, доказывающие эффективность применения ультранизких доз эстрогенов у женщин в профилактике потерь МПК. Но вопрос о снижении риска остеопоротических переломов на фоне ультранизкодозированной МГТ остается дискуссионным. Использование эстрогенов с целью профилактики остеопороза характеризуется дозозависимыми эффектами [14].

В сравнительных исследованиях, включающих женщин и мужчин, невозможно проанализировать изолированное влияние отдельных половых гормонов на скелетную мускулатуру. Кроме того, в течение всего менструального цикла отмечаются колебания половых стероидов, также различаются индивидуальные уровни женских гормонов. В обзоре M. Hansen, посвященном влиянию экзогенных эстрогенов на метаболизм миофибриллярных белков, было показано, что использование прогестерона было ассоциировано с увеличением синтеза мышечных белков на 50%, терапия эстрогенами не влияла на их синтез [19]. Систематический обзор и метаанализ A. Javed, касающиеся влияния МГТ на ММ у женщин в климактерическом периоде, не подтвердили значимого положительного влияния на массу аппен-

дикулярных мышц, измеренную с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [29]. Тем не менее эстрогены способны замедлять деградацию мышечного белка и/или повышать чувствительность мышечной ткани к анаболическим гормональным стимулам. У женщин в постменопаузе наблюдается положительная связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и ММ/силой [19]. Исследование, включавшее тринадцать пар монозиготных близнецов в постменопаузе, показало, что использование МГТ в течение 1 года было ассоциировано с большей ММ и скоростью ходьбы, чем в контрольной группе [30].

В рандомизированном контролируемом исследовании площадь поперечного сечения мышц была выше (6,3%) после 12-месячного приема МГТ по сравнению с контрольной группой (0,7%), что подтверждает положительный баланс метаболизма мышечного белка на фоне МГТ [31]. В другой работе был продемонстрирован антиоксидантный и стабилизирующий эффект эстрогенов на сарколемму с последующим увеличением сократительных свойств скелетных мышц и их защитой от каких-либо повреждений [19].

В исследовании S. Kim на фоне использования МГТ длительностью более 13 мес. отмечалась меньшая частота саркопении среди женщин. Однако суммарная эффективность МГТ оказалась небольшой и составила 5%. Авторы подчеркивают, что подобный уровень прироста ММ можно легко достичь с помощью физических упражнений или их комбинации с МГТ [32]. D. Lowe et al. в результате проведенного метаанализа сделали вывод о том, что эстрогены способствуют увеличению мышечной силы за счет качественных изменений в мышцах, улучшающих метаболизм миозина [33].

Однако не все исследования согласуются с этими результатами. В обзоре A. Geraci указано [27], что МГТ способствовала предотвращению потери массы скелетных мышц. По мнению авторов, необходимо учитывать побочные эффекты МГТ. По этим причинам МГТ не следует рекомендовать в качестве средства для предотвращения СП. Физические упражнения более эффективно замедляют развитие ОСП [34]. В исследованиях, где МГТ назначали в сочетании с силовыми нагрузками, получено более выраженное повышение синтеза миофибриллярных белков, чем при использовании МГТ без физических нагрузок [35].

Ведущие международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы, сформировали следующие рекомендации.

IMS (International Menopause Society), NAMS (North American Menopause Society), IOF (International Osteoporosis Foundation):

■ Назначение МГТ возможно с целью профилактики остеопороза, женщинам с риском переломов в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [36–39].

ICFSR (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research):

■ Терапия первой линии саркопении должна включать в себя многокомпонентную программу по оптимизации физической активности. Белковые добавки рекомендованы при недостаточном питании. МГТ не следует рассматривать в качестве средства терапии саркопении. Однако установлено благоприятное влияние МГТ на мышечную ткань [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные об общности патофизиологических звеньев ОП и СП должны лечь в основу разработки потенциальных методов коррекции ОСП. Правильное понимание и применение терапевтических стратегий необходимо для того, чтобы остановить нарастающую волну низкоэнергетических переломов. Эстрогены играют решающую роль в поддержании оптимального физиологического состояния костей и скелетных мышц у женщин. Практика использования эстрогенов для профилактики потери МПК и снижения риска переломов у пациенток высокого риска уже давно применяется и отражена в клинических рекомендациях ведущих международных и отечественных сообществ, занимающихся проблемами менопаузы и остеопороза [14]. Исследования по изучению эффективности использования эстрогенов с целью коррекции функционального состояния скелетных мышц у женщин показали многообещающие результаты, однако необходимы дополнительные крупномасштабные исследования.

Терапия эстрогенами не сопровождается клинически значимым нарастанием ММ, однако последние способствуют сохранению качественных и структурных характеристик мышечной ткани, эффективно протектируют возрастные дегенеративные изменения скелетной мускулатуры. Структурные перестройки, происходящие в мышечных волокнах на фоне МГТ, способствуют увеличению мышечной силы и скорости ходьбы, а также улучшению координации положения тела в пространстве. Усиление ответа скелетных мышц на анаболические стимулы при приеме МГТ обеспечивает дополнительные преимущества от физических упражнений и может использоваться в рамках коррекции других менопаузальных расстройств.

Залогом эффективности профилактических мероприятий является их своевременное проведение. Данный постулат уместен в отношении назначения МГТ. Принцип «терапевтического окна» (назначение МГТ в течение первых 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте до 60 лет) позволяет максимально купировать проявления и последствия дефицита эстрогенов. Своевременный старт МГТ, а также последовательное ведение пациенток с менопаузальными расстройствами обеспечивает линейка комбинированных препаратов, включающих 17β-эстрадиол с дидрогестероном. Различные схемы биоидентичных эстрогенов и ретроизомера прогестерона (дидрогестерона), который характеризуется метаболически нейтральным влиянием, адаптирует МГТ к различным стадиям репродуктивного старения с учетом возраста женщин. Комбинация используется в соотношении 1:10 для женщин в постменопаузе. Широкий выбор режима и дозы лекарственных препаратов МГТ позволяет индивидуализировать терапию, эффективно проводить профилактику необратимых изменений со стороны костной/мышечной ткани и сопровождать пациентку от ранних проявлений дефицита эстрогенов до поздней постменопаузы. 

Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

- Barnsley J., Buckland G., Chan P.E., Ong A., Ramos A.S., Baxter M. et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Ageing Clin Exp Res.* 2021;33(4):759–715. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01817-y>.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Inoue T., Maeda K., Nagano A., Shimizu A., Ueshima J., Murotani K. et al. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(2):291. <https://doi.org/10.3390/nu13020291>.
- Keller K. Sarcopenia. *Sarkopenie Wiener medizinische Wochenschrift.* 2019;169:157–172. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0618-2>.
- Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>.
- Curtis E., Litwic A., Cooper C., Dennison E.J. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol.* 2015;230(11):2618–2625. <https://doi.org/10.1002/jcp.25001>.
- O'Caioimh R., Galluzzo L., Rodríguez-Laso Á., Van der Heyden J., Ranthoff A.H., Lamprini-Koula M. et al. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita.* 2018;54(3):226–238. https://doi.org/10.4415/ann_18_03_10.
- He B., Ma Y., Wang C., Jiang M., Geng C., Chang X. et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):442–450. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1179-9>.
- Sipilä S., Törmäkangas T., Sillanpää J., Aukee P., Kujala U.M., Kovanen V., Laakkonen E.K. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):698–709. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12547>.
- Hong A.R., Kim S.W. Effects of resistance exercise on bone health. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(4):435–444. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.435>.
- Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(3):272–277. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835fe6a5>.
- Huang L.T., Wang J.H. The Therapeutic Intervention of Sex Steroid Hormones for Sarcopenia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739251. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739251>.
- Heino T.J., Chagin A.S., Säwendahl L. The novel estrogen receptor G-protein-coupled receptor 30 is expressed in human bone. *J Endocrinol.* 2008;197(2):R1–K6. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0629>.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатия.* 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29(2):155–192. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0014>.
- Drake M.T., Khosla S. Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *Bone.* 2017;96:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.12.004>.
- Mirza F.S., Padhi I.D., Raisz L.G., Lorenzo J.A. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1991–1997. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2283>.
- Weivoda M.M., Ruan M., Hachfeld C.M., Pederson L., Howe A., Davey R.A. et al. Wnt Signaling Inhibits Osteoclast Differentiation by Activating Canonical and Noncanonical cAMP/PKA Pathways. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):65–75. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2599>.
- Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc.* 2018;77(1):32–41. <https://doi.org/10.1017/S0029665117001951>.
- Forcina L., Miano C., Pelosi L., Musarò A. An overview about the biology of skeletal muscle satellite cells. *Curr Genomics.* 2019;20(1):24–37. <https://doi.org/10.2174/1389202920666190116094736>.
- Collins B.C., Arpke R.W., Larson A.A., Baumann C.W., Xie N., Cabelka C.A. et al. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep.* 2019;28(2):368–381.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.025>.
- Collins B., Laakkonen E., Lowe D. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone.* 2019;123:137–144. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.033>.
- Smith G.I., Yoshino J., Reeds D.N., Bradley D., Burrows R.E., Heisey H.D. et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):256–265. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2835>.
- Hansen M., Skovgaard D., Reitelsheder S., Holm L., Langbjerg H., Kjaer M. Effects of estrogen replacement and lower androgen status on skeletal muscle collagen and myofibrillar protein synthesis in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(10):1005. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls007>.
- Bilodeau P., Coyne E., Wing S. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311(3):C392–C403. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00125.2016>.
- Kangas R., Pöllänen E., Rippo M.R., Lanzarini C., Prattichizzo F., Niskala P. et al. Circulating miR-21, miR-146a and Fas ligand respond to postmenopausal estrogen-based hormone replacement therapy—a study with monozygotic twin pairs. *Mech Ageing Dev.* 2014;143–144:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.11.001>.
- Geraci A., Calvani R., Ferri E., Marzetti E., Arosio B., Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:682012. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.682012>.
- Юренева С.В., Якушевская О.В. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(13):36–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause is a golden time for the prevention of age-related diseases. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(13):36–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Javed A.A., Mayhew A.J., Shea A.K., Raina P. Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910154. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10154>.
- Ronkainen P.H., Kovanen V., Alén M., Pöllänen E., Palonen E.M., Ankarberg-Lindgren C. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J Appl Physiol.* 2009;107(1):25–33. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91518.2008>.
- Sipilä S., Taaffe D.R., Cheng S., Puolakka J., Toivanen J., Suominen H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(2):147–157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473488>.
- Kim S.W., Kim R. The association between hormone therapy and sarcopenia in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2011. *Menopause.* 2020;27(5):506–511. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001509>.
- Lowe D., Baltgalvis K., Greising S. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(2):61–67. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3181d496bc>.
- Cariati I., Bonanni R., Onorato F., Mastrogregori A., Rossi D., Iundusi R. et al. Role of Physical Activity in Bone-Muscle Crosstalk: Biological Aspects and Clinical Implications. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021;6(2):55. <https://doi.org/10.3390/jfmk6020055>.
- Pöllänen E., Fey V., Törmäkangas T., Ronkainen P.H., Taaffe D.R., Takala T. et al. Power training and postmenopausal hormone therapy affect transcriptional control of specific co-regulated gene clusters in skeletal muscle. *Age (Dordr).* 2010;32(3):347–363. <https://doi.org/10.1007/s11357-010-9140-1>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- de Villiers T.J., Goldstein S.R. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric.* 2021;24(5):498–504. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1950967>.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021;28(9):973–997. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteop Int.* 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Woodhouse L., Rodríguez-Mañas L., Fried L.P. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):771–787. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1273-z>.

Информация об авторах:

Оксана Владимировна Якушевская, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Светлана Владимировна Юренева, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; syureneva@gmail.com

Комедина Вероника Игоревна, акушер-гинеколог, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; komedina.veronika@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-gynecologist, Oncologist, Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; syureneva@gmail.com

Veronika I. Komedina, Obstetrician-gynecologist, Postgraduate Student, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; komedina.veronika@gmail.com

Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности

М.М. Амирасланова¹, amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Н.С. Землина², <https://orcid.org/0000-0001-6393-9961>, ms.smith.ivk@gmail.com

И.В. Кузнецова^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

² Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Причины неблагоприятных исходов беременности обычно комплексны и в некоторых случаях могут усугублять друг друга.

Цель. Оценить роль и установить взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патологическом течении беременности у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем.

Материалы и методы. Наблюдательное проспективное исследование с участием 120 беременных женщин в 4 группах. Группа I – 32 пациентки с угрозой самопроизвольного выкидыша и гиперандрогенизмом (ГА), получавшие глюкокортикоиды (ГКС); группа II – 28 пациенток с угрозой самопроизвольного выкидыша и ГА, не принимавшие ГКС; группа III – 30 пациенток с угрозой самопроизвольного выкидыша без ГА; группа IV (контроль) – 30 женщин с физиологическим течением беременности. Применялись следующие методы исследования: клиническая оценка течения беременности; определение уровней дегидроэпиандростерона сульфата (DHEA-S), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и общего тестостерона в плазме крови на 5–8, 9–12, 13–18, 19–24 и 25–32-й нед. гестации; микробиологическое исследование влагалищных выделений.

Результаты. Исследование андрогенного статуса показало, что у женщин с ГА уровни исследуемых гормональных показателей достоверно превышали показатели контрольной группы, при этом динамика секреции 17-ОНП и тестостерона была сопоставима с таковой у женщин без ГА, а уровень DHEA-S к III триместру снижался до контрольных значений. Применение ГКС было связано с существенными изменениями значений и динамики секреции 17-ОНП и DHEA-S, но не тестостерона; уровни DHEA-S падали до значений, достоверно более низких по сравнению со всеми группами в III триместре беременности.

Выводы. Вагинальные инфекции играют важную роль в генезе гестационных неудач. Гиперандрогенизм усугубляет проблему невынашивания беременности, однако применение ГКС не приводит к улучшению гормональных характеристик и клинических исходов беременности, ухудшая при этом вагинальный биоценоз.

Ключевые слова: беременность, потеря беременности, угрожающий выкидыш, гиперандрогенизм, вагинальные инфекции, микробиоценоз влагалища, глюкокортикоидная терапия, исходы беременности

Для цитирования: Амирасланова М.М., Землина Н.С., Кузнецова И.В. Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(6):122–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-122-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interplay of hormonal and infectious factors in the pathogenesis of complicated pregnancy

Minakhanum M. Amiraslanova¹, amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Natalia S. Zemlina², <https://orcid.org/0000-0001-6393-9961>, ms.smith.ivk@gmail.com

Irina V. Kuznetsova^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The causes for adverse pregnancy outcomes are usually complex and, in some cases, can worsen each other.

Aim. To assess the role and establish the interplay of hormonal and infectious factors in the pathological course of pregnancy in women with threatened spontaneous miscarriage.

Materials and methods. A total 120 pregnant women were enrolled for the observational prospective study, in which they were divided into 4 groups. Group 1 included 32 patients with threatened spontaneous miscarriage and hyperandrogenism (HA), who received glucocorticosteroids (GCS); group 2 included 28 patients with threatened spontaneous miscarriage and HA, who did not receive GCS; group 3 included 30 patients with threatened spontaneous miscarriage without HA; group 4 (control) included 30 women with a physiological course of pregnancy. The following examination methods were used: clinical assessment of the course of pregnancy; measurement of the serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and total testosterone at weeks 5 to 8, 9 to 12, 13 to 18, 19 to 24 and 25 to 32 of gestation; microbiological tests of vaginal discharge.

Results. The evaluation of androgenic status showed that the levels of the tested hormonal parameters in women with HA significantly exceeded those of the control group, while the changes in 17-OHP and testosterone secretion was comparable to that in women without HA, and DHEA-S level decreased to control values by the third trimester. The use of corticosteroids was associated with significant changes in the values and secretion levels of 17-OHP and DHEA-S, but not testosterone; DHEA-S levels decreased to the values that were significantly lower as compared to all groups in the third trimester of pregnancy.

Conclusions. Vaginal infections play an important role in the genesis of gestational failures. Hyperandrogenism exacerbates the problem of miscarriage, however, the use of corticosteroids does not result in improved hormonal characteristics and clinical pregnancy outcomes, deteriorating the vaginal biocenosis.

Keywords: pregnancy, pregnancy loss, threatened miscarriage, hyperandrogenism, vaginal infections, vaginal microbiocenosis, glucocorticoid therapy, pregnancy outcomes

For citation: Amiraslanova M.M., Zemlina N.S., Kuznetsova I.V. The interplay of hormonal and infectious factors in the pathogenesis of complicated pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-122-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности – одна из важнейших проблем репродуктивной медицины, доля этого гестационного осложнения беременности остается неизменной и составляет около 20% [1]. Причины потерь беременности многообразны, и часто выявить единственную или главную из них не представляется возможным [2–4]. Кроме того, следует учитывать, что многие причины угрожающего самопроизвольного выкидыша становятся факторами риска развития акушерской патологии во второй половине беременности. Ситуация усугубляется тем, что терапия, направленная на коррекцию одной из возможных причин невынашивания, может поддерживать негативные эффекты других факторов, определяющих гестационные неудачи.

Одной из известных причин осложнений беременности являются урогенитальные инфекции. Неблагоприятное влияние на исход беременности обуславливает миграция патогенных и условно-патогенных бактерий из влагалища в шейку и полость матки, что приводит к последовательному развитию цервицита, децидуита и хориоамнионита [5]. Вклад инфекционного фактора в патогенез невынашивания беременности на разных сроках гестации качественно отличается. Считается, что роль вагинальной инфекции в генезе самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности в I триместре относительно невелика [6, 7], хотя у 60% пациенток с невынашиванием беременности в полости матки, цервикальном канале и влагалище обнаруживалась смешанная бактериальная инфекция, представленная условно-

патогенными микроорганизмами¹. Однако перенесенные в начале гестации бактериальный вагиноз (БВ) и аэробный вагинит (АВ) являются доказанными факторами риска спонтанного выкидыша во II триместре, преждевременных родов, осложнений послеродового периода, негативных перинатальных исходов [5, 6, 8].

Эндокринные нарушения, напротив, наиболее значимы в I триместре беременности. Роль дисфункции различных эндокринных осей в возникновении гестационных осложнений активно изучается; одним из самых неоднозначных и спорных аспектов проблемы остается гиперандрогенизм (ГА). Известно, что заболевания, связанные с избытком андрогенов, увеличивают акушерские риски [9], но причинно-следственная связь между гиперандрогенией и невынашиванием беременности не установлена. Тем не менее ассоциация ГА с осложнениями беременности дала импульс к поиску мер профилактики, прежде всего угрозы выкидыша у женщин с избытком андрогенов. В рутинной клинической практике с этой целью начали применять глюкокортикостероиды (ГКС), которые во время беременности обычно рекомендуются при системных аутоиммунных заболеваниях или в случаях угрожающих преждевременных родов для профилактики дистресс-синдрома новорожденных [10, 11]. Несмотря на положительные результаты исследований *in vitro* [12], польза назначения ГКС беременным пациенткам с ГА не была подтверждена клиническими испытаниями [13], и современные рекомендации советуют врачам

¹ Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01. М., 2013. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005531397>.

воздерживаться от применения данной группы средств в отсутствие упомянутых выше показаний, за исключением профилактики внутриутробной вирусизации плодов женского пола у носителей мутаций генов, кодирующих фермент 21-гидроксилазу [14–16].

Цель исследования – оценить секрецию андрогенов, биотопа влагалища и их возможного взаимосвязанного влияния на течение беременности у женщин с угрожающим выкидышем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное проспективное исследование проводилось на базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ №2 ФГАО ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ. В исследование были включены 90 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет, соответствующих следующим критериям: одноплодная беременность; симптомы угрожающего СВ (кровяные выделения из матки и/или наличие внутриматочной гематомы) на момент включения в исследование или по данным ранее проведенного обследования. Критериями исключения служили: курение; многоплодная беременность; системные аутоиммунные заболевания; антифосфолипидный синдром; сахарный диабет; пороки развития матки; беременность в результате экстракорпорального оплодотворения; замершая беременность; потеря текущей беременности в I триместре.

Участницы исследования были разделены на 3 группы в зависимости от андрогенного статуса и применяемой терапии: I группа – 32 пациентки с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови (лабораторная гиперандрогения) и/или клиническими проявлениями ГА, начавшие принимать ГКС (метилпреднизолон или дексаметазон) до включения в исследование; II группа – 28 пациенток с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови (лабораторная гиперандрогения) и/или клиническими проявлениями ГА, не принимающих ГКС; III группа – 30 пациенток без лабораторных и клинических признаков ГА. К клиническим проявлениям ГА относили повышение уровней одного или нескольких андрогенов или метаболитов прогестагенов в плазме крови: DHEA-S, общий тестостерон, 17-ОНР – на момент включения в исследование или по данным ранее проведенного обследования. Тридцать женщин в возрасте от 18 до 40 лет, с физиологически протекающей одноплодной беременностью были включены в группу контроля (IV группа).

Участницам исследования проводился анализ крови, собранной натощак с 8 до 10 ч утра, из локтевой вены на содержание DHEA-S, 17-ОНР, общего тестостерона на 5–8, 9–12, 13–18, 19–24 и 25–32-й нед. беременности. Концентрация общего тестостерона измерялась иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Advia Centaur, DHEA-S – на аппарате «Иммулайт 2000», 17-ОНР – иммуноферментным методом при помощи теста «Иммулайт 2000» системы DSL.

В рамках исследования выполнялся также микробиологический анализ отделяемого влагалища из его заднего свода. Бактериоскопию проводили после окрашивания вагинальных мазков по Граму. Результаты оценивали по отсутствию или наличию признаков воспаления. С помощью культурального исследования уточняли наличие роста и чувствительности к антибиотикам факультативно-анаэробной микрофлоры. Для оценки микробиоценоза влагалища использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-PB, тест-система «Фемофлор-16»), с помощью которого определялись общая бактериальная масса, количество *Lactobacillus spp.*, факультативно-анаэробных микроорганизмов, 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры, микоплазмы, грибы рода *Candida*.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программе Statistica for Windows v.7.0. Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро – Уилка. Для количественных показателей вычислялись среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиана (Me). Для качественных показателей рассчитывали частоты (%). Значимость различий при сравнении выборок с нормальным распределением оценивалась по t-критерию Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – с использованием U-критерия Манна – Уитни; изменение показателей в динамике оценивали с помощью парного теста Вилкоксона. В случае номинальных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все включенные в исследование пациентки проживали в Москве и имели сопоставимые социально-демографические показатели (табл. 1).

Общий и соматический анамнез в группах существенно не различался. В репродуктивном анамнезе женщин с ГА достоверно реже встречались роды, достоверно чаще – СВ и замершие беременности. Причиной обращения за медицинской помощью у большинства женщин были кровяные выделения из половых путей, которые отмечались у 22 (68,7%) пациенток I группы, 17 (60,7%) – II группы, 22 (73,3%) – III группы. Остальным пациенткам диагноз угрожающего СВ был поставлен в связи с обнаружением ретрохориальной гематомы при выполнении УЗИ.

У половины (50%) пациенток I и II групп до беременности был установлен диагноз «СПКЯ». Восемью (13,3%) пациенткам на основании клинко-лабораторного обследования и генетического тестирования был выставлен диагноз неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (НДКН). У остальных 22 (36,7%) пациенток гиперандрогенизм был расценен как идиопатический, поскольку его источник не был

● **Таблица 1.** Социально-демографические и клинические характеристики участниц исследования

● **Table 1.** Socio-demographic and clinical characteristics of the study participants

	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 30)	Группа IV (n = 30)
Возраст, лет	31,2 ± 4,9	31,4 ± 5,4	31,1 ± 4,6	31,7 ± 5,3
Образование: • среднее • среднее специальное или неоконченное • высшее • высшее	2 (6,25%) 2 (6,25%) 28 (87,5%)	3 (10,7%) – 25 (89,2%)	1 (3,3%) 2 (6,6%) 27 (90%)	3 (10%) 2 (6,6%) 25 (83,3%)
Социальное положение: • служащие • рабочие • домохозяйки	20 (62,5%) 2 (6,25%) 10 (31,2%)	23 (82,1%) 1 (3,5%) 4 (14,2%)	21 (70%) 1 (3,3%) 8 (26,6%)	21 (70%) 2 (6,6%) 7 (23,3%)
Жилищно-бытовые условия: • удовлетворительные • неудовлетворительные	32 (100%) –	28 (100%) –	30 (100%) –	30 (100%) –
Число родов в анамнезе: • 1 • 2 • 3	8 (47%)** 2 (11,7%)^ –	7 (43,7%)^^ 2 (12,5%)^# –	12 (60%) 3 (15%) 2 (10%)	12 (57,1%) 6 (28,5%) 1 (4,7%)
Искусственный аборт	4 (23,5%)	3 (18,7%)^^	6 (30%)	6 (28,5%)
Замершая беременность	9 (52,9%)^^	7 (43,7%)^^#	1 (5%)	–
Самопроизвольный выкидыш	6 (35,2%)^^	2 (25%)	2 (10%)	3 (14,2%)
Гинекологические и эндокринные заболевания: • эндометриоз • патология шейки матки • ВЗОМТ • ИППП • СПКЯ • ВДКН	3 (9%) 11 (34,3%) 2 (6%) 18 (56,2%) 16 (50%) 5 (15,6%)	4 (14%) 9 (32,1%) 4 (14%) 16 (57%) 14 (50%) 3 (10,7%)	1 (3,3%) 18 (60%) 5 (16,6%) 18 (60%) 2 (6,6%) –	3 (10%) 13 (43,3%) 5 (16,6%) 14 (46,6%) – –

Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем.

СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$ (критерий χ^2):

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV.

достоверно определен. Среди женщин III группы СПКЯ (фенотип D) наблюдался в двух (6,6%) случаях.

Учитывая критерии включения в группы исследования, мы получили закономерно более высокие уровни андрогенов в сыворотке крови у пациенток I и II групп по сравнению с женщинами III группы и группы контроля (табл. 2). При динамическом исследовании концентраций гормонов в крови уровни тестостерона у женщин с гиперандрогенизмом сохранялись на значениях, достоверно превышающих показатели в группах сравнения и контроля вне зависимости от применения ГКС ($p < 0,05$) (табл. 2).

Секреция 17-ОНР у женщин II группы демонстрировала прогрессивное повышение уровней гормона с 5-й

по 32-ю нед. гестации. У пациенток, принимавших ГКС, значения 17-ОНР прогрессивно снижались начиная с 13-й нед. беременности. В группах сравнения и контроля динамика секреции 17-ОНР была сопоставима с таковой у пациенток II группы при достоверно более низких значениях ($p < 0,05$).

У пациенток с ГА исходные концентрации DHEA-S сохранялись на значимо повышенных уровнях по сравнению с женщинами III и IV групп ($p < 0,05$) вплоть до 15–18 нед. гестации. Во второй половине беременности значения гормона снижались во всех трех группах женщин с угрозой СВ в I триместре и у пациенток с гиперандрогенизмом становились сопоставимыми с показателями группы контроля. У пациенток, принимавших ГКС, значения DHEA-S продолжали прогрессивно снижаться, демонстрируя в сроки 25–32 нед. достоверные отличия от всех групп исследования (табл. 2).

Анализ результатов микробиологического исследования вагинального содержимого выявил ряд отличий между группами с угрозой СВ и контролем (табл. 3).

Рост лактобактерий преобладал у женщин контрольной группы и встречался достоверно чаще по сравнению с пациентками I и II групп, имевшими гиперандрогенизм, при этом доля женщин с ростом лактобактерий в III группе от контроля не отличалась. Рост таких представителей условно-патогенной микрофлоры, включая *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, грибы рода *Candida* и *Gardnerella vaginalis*, чаще обнаруживался у женщин, получавших ГКС (I группа). Значимые отличия были получены по распространенности роста кишечной палочки в I группе и группе контроля (табл. 3).

В целом нарушения вагинального микробиоценоза довольно часто встречались в исследуемой популяции, тем не менее мы выявили отличия в распространенности тех или иных нарушений у женщин разных групп (табл. 4).

Нормоценоз достоверно чаще наблюдался у здоровых женщин по сравнению с пациентками с угрожающим выкидышем, БВ и кандидозный вульвовагинит (КВВ) – у пациенток с ГА. Неспецифический вагинит, напротив, преобладал у женщин III группы, АВ был слишком редким явлением, чтобы получить достоверные данные при сравнительном анализе. Следует также отметить, что наихудшие показатели отмечались в группе женщин, принимавших ГКС: достоверно меньшая доля нормоценоза по сравнению со всеми группами; достоверное преобладание БВ по сравнению с III и IV группами.

Оценка течения беременности во II–III триместрах и ее исходов показала следующие результаты. У женщин с ГА в отличие от женщин III и IV групп наблюдалась истмико-цервикальная недостаточность, частота развития которой не отличалась в зависимости от использования ГКС и составила 6 (18,7%) случаев в I группе и 4 (14,2%) во II группе. Преэклампсия была диагностирована у 2 женщин – одна из них принимала ГКС (I группа), у другой угрожающий СВ в I триместре не был связан с симптомами ГА (III группа). Синдром задержки роста плода (СЗРП) наблюдался у 3 пациенток – все они имели ГА, 2 из них принимали ГКС.

● **Таблица 2.** Динамика концентраций гормонов у участниц исследования

● **Table 2.** Changes in hormone levels in the study participants

Показатель/группа	5–8 нед.	9–12 нед.	13–18 нед.	19–24 нед.	25–32 нед.
Тестостерон, нмоль/л					
I группа	4,1 ± 0,8 ^{*,^}	4,0 ± 0,3 ^{*,^}	3,5 ± 0,3 ^{*,^}	3,4 ± 0,5 ^{*,^}	3,0 ± 0,4 ^{*,^}
II группа	4,0 ± 0,6 ^{^^, #}	3,5 ± 0,5 ^{^^, #}	3,2 ± 0,7 ^{^^, #}	4,2 ± 0,4 ^{^^, #}	4,8 ± 0,6 ^{^^, #}
III группа	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2
IV группа	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,4
17-ОНР, нмоль/л					
I группа	4,6 ± 0,4 ^{*,^}	4,1 ± 0,3 ^{*,^}	3,2 ± 0,5 [*]	2,3 ± 0,7 [*]	2,2 ± 0,4 [*]
II группа	4,8 ± 0,5 ^{^^, #}	5,8 ± 0,4 ^{^^, #}	6,2 ± 0,3 ^{^^, #}	6,8 ± 0,2 ^{^^, #}	7,7 ± 0,4 ^{^^, #}
III группа	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4
IV группа	2,6 ± 0,2	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,2
DHEA-S, нмоль/л					
I группа	12,7 ± 0,7 ^{*,^}	10,5 ± 0,4 ^{*,^}	9,1 ± 0,4 ^{*,^}	4,3 ± 0,2 ^{**}	0,3 ± 0,2 ^{*,**^}
II группа	12,9 ± 0,7 ^{^^, #}	10,1 ± 0,3 ^{^^, #}	8,4 ± 0,5 ^{^^, #}	4,5 ± 0,3 ^{^^}	4,1 ± 0,3
III группа	6,2 ± 0,6	5,6 ± 0,6	3,7 ± 0,3	1,7 ± 0,4	2,8 ± 0,2
IV группа	5,9 ± 0,4	5,5 ± 0,5	5,1 ± 0,3	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,3

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов ГА).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$:

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV.

● **Таблица 3.** Результаты культурального исследования

● **Table 3.** Results of the cultural study

	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 30)	Группа IV (n = 30)
Lactobacillus spp.	21 (65,6%) ($p1-4 < 0,05$)	18 (64,3%) ($p2-4 < 0,05$)	25 (83,3%)	28 (93,3%)
Staphylococcus epidermidis	19 (59,3%)	16 (57%)	16 (53%)	14 (46,6%)
Escherichia coli	18 (56,2%) ($p1-4 < 0,05$)	12 (42,8%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)
Enterococcus faecalis	18 (56%)	13 (46,4%)	12 (40%)	10 (33,3%)
Streptococcus agalactiae	8 (25%)	3 (10,7%)	4 (13,3%)	2 (6,6%)
Staphylococcus aureus	4 (12,5%)	1 (3,5%)	2 (6,6%)	–
Candida spp.	15 (46,8%)	16 (57%)	3 (10%)	5 (16,6%)
Gardnerella vaginalis	8 (25%)	6 (21,4%)	3 (10%)	4 (13,3%)

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов гиперандрогенизма).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

● **Таблица 4.** Клинические заключения о микробиоценозе и состоянии слизистой оболочки влагалища

● **Table 4.** Clinical conclusions on the microbiocenosis and the vaginal mucosa condition

Состояние микробиоценоза	I группа (n = 32)	II группа (n = 28)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)
Нормоценоз	2 (6,25%) ^{*,^}	6 (21,4%) [#]	7 (23,3%) ^{##}	11 (36,7%)
Бактериальный вагиноз	10 (31,25%) ^{*,^}	8 (28,6%) [#]	5 (16,6%)	4 (13,3%)
Аэробный вагинит	2 (6,25%)	–	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Неспецифический вагинит	6 (18,75%) ^{*,^}	1 (3,6%) ^{^^, #}	15 (50%) ^{##}	9 (30%)
Кандидозный вульвовагинит	12 (37,5%) ^{*,^}	13 (46,4%) ^{^^, #}	1 (3,3%)	5 (16,6%)

Примечание. I группа – женщины с ГА и угрозой СВ в I триместре беременности, принимающие ГКС.

II группа – женщины с ГА и угрозой СВ (без применения ГКС).

III группа – женщины с угрозой СВ (без симптомов гиперандрогенизма).

IV группа – женщины с нормальным течением I триместра беременности.

Межгрупповые отличия при $p < 0,05$ (критерий χ^2):

* I vs II. ** I vs III. ^ I vs IV. ^^ II vs III. # II vs IV. ## III vs IV.

Преждевременные роды отмечались в I группе у 3 (9,3%), во II группе – у 2 (7,1%), в III группе – у 2 (6,6%), в IV группе – у 1 (3,3%) пациентки.

Женщины с ГА, принимавшие ГКС, наиболее часто подвергались оперативному родоразрешению – кесарево сечение было выполнено у 11 (34,4%) пациенток, из них 8 по экстренным показаниям: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у беременной с преэклампсией – 1, острая внутриутробная гипоксия плода на фоне СЗРП – 2, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 5. У женщин с ГА, не получавших ГКС (II группа), было выполнено 9 (32,1%) операций кесарева сечения, из них 6 по экстренным показаниям: острая внутриутробная гипоксия плода на фоне СЗРП – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 5. Родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено у 9 (29,9%) пациенток III группы, в 5 случаях по экстренным показаниям: преэклампсия – 1, острая внутриутробная гипоксия плода – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 3. У женщин с нормальным течением первого триместра беременности (IV группа) кесарево сечение выполнялось в 6 (19,9%) наблюдениях, по экстренным показаниям – 5: острая внутриутробная гипоксия плода – 1, выпадение петель пуповины – 1, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, – 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на актуальность исследований эндокринно-гомеостаза у беременных женщин, эта область остается недостаточно изученной. Очевидно, что каждый триместр беременности отличается своими гормональными константами, и это относится ко всем стероидным гормонам, продуцируемым плацентой и эндокринными железами матери и плода.

Отслеживая динамику уровней тестостерона в крови, мы не обнаружили существенных изменений данного показателя на протяжении всего периода наблюдения. По данным авторов, выполнявших измерения тестостерона в слюне, уровни гормона повышаются к концу гестации, после 36 нед. беременности [17]. В нашем исследовании заключительное измерение уровней тестостерона проводилось до 32 нед. беременности, и динамика секреции гормона в эти сроки в целом совпадает с опубликованными в литературе данными. Исключение касается группы пациенток, получавших ГКС, у которых уровни тестостерона имели тенденцию к снижению к 32 нед. беременности.

Продemonстрированная в нашем исследовании редукция концентрации 17-ОНР в прямой зависимости от гестационного возраста характерна для нормального течения первой половины беременности [18]. Во второй половине физиологической беременности синтез 17-ОНР прогрессивно увеличивается, что также наблюдалось у здоровых женщин группы контроля. Однако

у пациенток с угрожающим СВ во II и III группах концентрация 17-ОНР в первой половине беременности не снижалась, что, вероятно, отражает компенсаторную реакцию плацентарного биосинтеза, направленную на сохранение беременности.

Концентрации DHEA-S снижаются начиная со II триместра физиологической беременности, что было отмечено и в нашем исследовании [19]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группах женщин с угрожающим выкидышем в I триместре беременности, однако величина редукции концентрации гормона в группах исследования была выше, чем в контроле. Особенно резкое снижение наблюдалось у пациенток, получавших ГКС: к концу периода наблюдения уровень DHEA-S у этих женщин упал до минимальных величин, достоверно более низких по сравнению с пациентками других групп.

Второй частью нашего исследования была оценка микробиоценоза влагалища в исследуемых группах женщин. В группах с угрозой прерывания беременности нами был выявлен рост патогенной микрофлоры. В других исследованиях участия инфекционного фактора в патогенезе неразвивающейся беременности было продемонстрировано, что у 60% пациенток воспалительный процесс в эндометрии обусловлен смешанной бактериальной инфекцией, идентичной по видовому составу микрофлоре цервикального канала и влагалища². Это свидетельствует о важной роли фактора вагинальной инфекции в генезе прерывания беременности. У женщин I группы мы достоверно чаще отмечали рост патогенной флоры, что можно объяснить иммуносупрессией, связанной с приемом глюкокортикоидов.

Вместе с тем обращала на себя внимание большая распространенность дефицита лактобактерий у больных с ГА по сравнению с женщинами, имеющими нормальный гормональный профиль. Взаимосвязь микробиоты и эндокринного статуса является предметом активного интереса в течение последних лет. Авторы исследований на животных моделях делают предположение об участии нарушений микробиома кишечника в патогенезе СПКЯ [20]. В клинических исследованиях было показано, что вагинальный микробиом больных СПКЯ может существенно отличаться от такового у здоровых женщин, демонстрируя уменьшение присутствия лактобактерий и рост колоний условно-патогенных микроорганизмов [21].

Еще одна важная деталь, обнаруженная в нашем исследовании, касалась женщин I группы, принимавших ГКС. Состояние микробиоценоза влагалища в данной группе было значимо хуже, чем у других пациенток, у них достоверно чаще наблюдался БВ и редко определялась нормальная микрофлора влагалища. Эффекты приема системных ГКС на вагинальный эпителий исследовались мало, но в единичных работах была показана закономерная способность ГКС подавлять воспалительный иммунный ответ слизистых оболочек на этапе продукции

² Семенова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01. М., 2013. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005531397>.

интерлейкинов IL-6 и IL-8 [22]. Это может объяснить повышенную распространенность и отсутствие развития симптомных вагинитов и длительную персистенцию аномальной биоценоза.

Дисбиоз влагалища сам по себе может стать причиной осложненного течения I триместра беременности. Но и в случае преодоления угрозы прерывания беременности инфекция урогенитального тракта отражается на последующем течении беременности, повышая риск развития плацентарной недостаточности путем формирования эндотелиальной дисфункции и иммунопатологических реакций в плаценте [23]. Прерывание беременности во II триместре обычно связано с инфекцией и истмико-цервикальной недостаточностью, реже – тромбофилическими нарушениями, которые вновь приобретают роль ведущего фактора осложненного течения беременности в III триместре, обуславливая отслойку плаценты, задержку роста плода, преэклампсию и др. [24].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у женщин с ГА повышен риск неблагоприятных исходов беременности. Но это еще не означает причинно-следственной взаимосвязи между избытком андрогенов и гестационными осложнениями. Анализ литературных данных позволяет утверждать, что риск невынашивания беременности у женщин с СПКЯ обусловлен метаболическими аномалиями, связанными с инсулинорезистентностью, но не гиперандрогенизмом [25–27]. При этом назначение ГКС не только неоправданно, но и потенциально вредно ввиду их множественного действия на материнский организм и развитие плода.

Применение ГКС фактически моделирует в организме беременной женщины гормональное состояние стресса, которое отражается на развитии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у плода, особенно женского пола [28]. В эксперименте внутриутробное воздействие дексаметазона нарушало развитие плаценты и программировало болезни в постнатальном периоде жизни [29]. Причем, связываясь с различными изоформами своих рецепторов, ГКС регулируют транскрипцию генов и клеточные сигналы, по-разному проявляя эффекты у потомства женского и мужского пола. Большинство генов down-регулируется под действием дексаметазона в плаценте плодов женского пола,

в то время как в плаценте плодов мужского пола происходит активация генов, отвечающих за воспалительный ответ [30]. В итоге потомство женского пола, испытывавшее внутриутробное действие ГКС эндогенного (стресс) или экзогенного (прием лекарственных препаратов) происхождения, оказывается более уязвимым с точки зрения психологических нарушений (страх, тревога), а у мужского потомства чаще развиваются заболевания, косвенно ассоциированные с воспалением, в т. ч. сосудистые нарушения [31].

В материнском организме одним из возможных последствий применения ГКС могут стать изменения вагинального биоценоза, опасные в связи с риском развития инфекций нижних отделов половых путей. Наши данные подтверждают это предположение: у пациенток, принимавших ГКС, нормоценоз влагалища наблюдался достоверно реже по сравнению с женщинами во II и III группах, а также в группе контроля (табл. 3).

ВЫВОДЫ

Перечисленные негативные эффекты применения ГКС во время беременности могли бы быть оправданы в случае их положительного влияния на эндокринный статус и связанного с этим снижения риска неблагоприятных исходов беременности. Но прием ГКС, изменяя характеристики секреции гормонов, нарушает ее физиологическую динамику и при этом не улучшает исходов беременности. Следовательно, ГКС не должны использоваться с целью терапии угрожающего самопроизвольного выкидыша и профилактики гестационных осложнений у женщин с гиперандрогенизмом. Феномен повышенной продукции андрогенов и его возможное влияние на течение беременности нуждается в дополнительном изучении и поиске иных путей предотвращения его нежелательных последствий. Будущие исследования могут также быть направлены на уточнение взаимосвязей нарушенного гормонального гомеостаза и изменений микробиома, играющих доказанно значимую роль в реализации ранних и поздних акушерских осложнений.



Поступила / Received 01.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022

Принята в печать / Accepted 21.02.2022

Список литературы / References

- Олина А.А., Садыкова Г.К. Есть ли влияние невынашивания беременности на демографическую ситуацию? *Фарматека*. 2019;26(6):26–30. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.26-30>.
Olina A.A., Sadykova G.K. Is there any effect of miscarriage on the demographic situation? *Pharmateka*. 2019;26(6):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.26-30>.
- Манухин И.Б., Семенова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет*. 2018;(7):46–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
Manukhin I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(7):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
- Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости*. 2012;(2):12–18. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=261>.
- Mihalevich S.I., Hryshkevich A.N., Markovskaya T.V., Grakovich L.G. Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions. *Meditsinskie Novosti*. 2012;(2):12–18. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=261>.
- Santos T.D.S., Ieque A.L., de Carvalho H.C., Sell A.M., Lonardoni M.V.C., Demarchi I.G. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
- Musilova I., Andrys C., Drahosova M., Soucek O., Pliskova L., Jacobsson B., Kacerovsky M. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(7):827–836. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297792>.
- Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Enrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.

7. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
8. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;(3):58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>.
9. Kumar S., Gordon G.H., Abbott D.H., Mishra J.S. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction*. 2018;156(5):R155–R167. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0278>.
10. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
11. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
12. Duong H.T., Piotrowska-Tomala K.K., Acosta T.J., Bah M.M., Sinderewicz E., Majewska M. et al. Effects of cortisol on pregnancy rate and corpus luteum function in heifers: an in vivo study. *J Reprod Dev*. 2012;58(2):223–230. <https://doi.org/10.1262/jrd.11-122t>.
13. Jain D. Fertility and pregnancy outcome in a woman with classic congenital adrenal hyperplasia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013201298. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201298>.
14. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8–19. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94427>. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uzhogova Z.A. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8–19. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94427>.
15. Heland S., Hewitt J.K., McGillivray G., Walker S.P. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(3):225–232. <https://doi.org/10.1111/ajo.12423>.
16. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–4088. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01865>.
17. Voegtline K.M., Costigan K.A., DiPietro J.A. Maternal salivary testosterone in pregnancy and fetal neuromaturation. *Dev Psychobiol*. 2017;59(7):822–831. <https://doi.org/10.1002/dev.21550>.
18. Toriola A.T., Väärasmäki M., Lehtinen M., Zeleniuch-Jacquotte A., Lundin E., Rodgers K.G. et al. Determinants of Maternal Sex Steroids During the First Half of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1029–1036. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182342b7f>.
19. Makieva S., Saunders Ph.T.K., Norman J.E. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):542–559. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu008>.
20. Torres P.J., Ho B.S., Arroyo P., Sau L., Chen A., Kelley S.T., Thackray V.G. Exposure to a Healthy Gut Microbiome Protects Against Reproductive and Metabolic Dysregulation in a PCOS Mouse Model. *Endocrinology*. 2019;160(5):1193–1204. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00050>.
21. Lu C., Wang H., Yang J., Zhang X., Chen Y., Feng R., Qian Y. Changes in Vaginal Microbiome Diversity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:755741. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.755741>.
22. Jakab Á., Mogavero S., Förster T.M., Pekmezovic M., Jablonowski N., Dombrádi V. et al. Effects of the glucocorticoid betamethasone on the interaction of *Candida albicans* with human epithelial cells. *Microbiology (Reading)*. 2016;162(12):2116–2125. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000383>.
23. Макаров И.О., Щеголев А.И., Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Современные представления о клинко-патогенетических особенностях плацентарной недостаточности инфекционного генеза. *Врач-аспирант*. 2012;54(3):466–472. Режим доступа: <https://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>. Makarov I.O., Shchegolev A.I., Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. Modern concepts of clinical and pathogenic features of placental insufficiency of infectious genesis. *Postgraduate Doctor*. 2012;54(3):466–472. (In Russ.) Available at: <https://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
24. Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Баранов В.С. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(3):94–103. <https://doi.org/10.17816/IOWD61394-103>. Nikolaeva Y.A., Kasccheeva T.K., Baranov V.S. The role of biochemical maternal serum markers in prognosis of obstetrical complications. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(3):94–103. <https://doi.org/10.17816/IOWD61394-103>.
25. Sawada M., Masuyama H., Hayata K., Kamada Y., Nakamura K., Hiramatsu Y. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2015;62:1017–1023. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E15-0364>.
26. Zhang D., Yang X., Li J., Yu X., Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol*. 2019;91:440–448. <https://doi.org/10.1111/cen.14050>.
27. Sun Y.F., Zhang J., Xu Y.M., Cao Z.Y., Wang Y.Z., Hao G.M., Gao B.L. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:592495. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592495>.
28. Carpenter T., Grecian S.M., Reynolds R.M. Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(2):244–255. <https://doi.org/10.1017/S204017441600074X>.
29. Cuffe J.S.M., Saif Z., Perkins A.V., Moritz K.M., Clifton V.L. Dexamethasone and sex regulate placental glucocorticoid receptor isoforms in mice. *J Endocrinol*. 2017;234(2):89–100. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0171>.
30. Lee J.Y., Yun H.J., Kim C.Y., Cho Y.W., Lee Y., Kim M.H. Prenatal exposure to dexamethasone in the mouse induces sex-specific differences in placental gene expression. *Dev Growth Differ*. 2017;59(6):515–525. <https://doi.org/10.1111/dgd.12376>.
31. Sandman C.A., Glynn L.M., Davis E.P. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming. *J Psychosom Res*. 2013;75(4):327–335. <https://doi.org/10.1016/j.psychores.2013.07.009>.

Информация об авторах:

Амирасланова Минаханум Малик-кызы, врач-ординатор, Университетская клиническая больница №2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Землина Наталья Сергеевна, врач акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ms.smith.ivk@gmail.com

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, советник директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the authors:

Minakhanum M. Amiraslanova, Resident of the University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; amiraslanova_m_m@staff.sechenov.ru

Natalia S. Zemlina, Obstetrician-Gynecologist, Senior Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов

Е.А. Матейкович^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

А.Л. Чернова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9472-1233>, chern_igor@mail.ru

Т.П. Шевлюкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

А.А. Суханов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>, perinatal@med-to.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1

Резюме

Введение. Субклинический гипотиреоз встречается у 2–3% беременных и часто ассоциируется с осложнениями беременности, включая преждевременные роды.

Цель – изучить корреляционные связи между дисфункцией щитовидной железы и исходами беременности и родов.

Материалы и методы. Проанализированы 64 клинических случая ведения беременных в Перинатальном центре (Тюмень) за 2017–2021 гг.: 28 женщин с тиреотропным гормоном (ТТГ) > 2,5 мЕд/л, 36 женщин с ТТГ ≤ 2,5 мЕд/л в течение всего периода беременности. Количественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) показателями. Вероятность исхода в зависимости от наличия клинико-амнестического фактора оценивалась путем определения относительного риска (RR) и 95%-го доверительного интервала (CI). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – $p < 0,05$.

Результаты. Не выявлено различий у беременных с субклиническим гипотиреозом и без него при рассмотрении таких медико-социальных факторов, как возраст, семейное положение, работа, образование, никотиновая зависимость, ожирение, заболевания почек. Выявлен повышенный риск преждевременных родов у пациенток с уровнем ТТГ > 2,5 мЕд/л: RR 1,41 (0,59–3,37), особенно на фоне положительного теста на антитела к тиреопероксидазе: RR 1,63 (0,62–4,28). При отсутствии лечения выявлен риск раннего срока родоразрешения, преждевременных родов, преэклампсии.

Выводы. Универсальный подход к определению пороговых значений ТТГ для диагностики субклинического гипотиреоза у беременных, к необходимости и тактике его лечения не выработан. Заболевания щитовидной железы являются эндемическими для Западной Сибири, часто ассоциируются с железодефицитной анемией, отмечается их высокая частота в анамнезе беременных. Установление корреляции субклинического гипотиреоза, проведенной гормональной коррекции и осложнений беременности требует проведения дальнейших исследований. Препятствием является отсутствие надлежащей диагностики уровня ТТГ у женщин, родоразрешаемых в экстренном порядке в ранние гестационные сроки.

Ключевые слова: беременность, щитовидная железа, субклинический гипотиреоз, преждевременные роды, тиреотропный гормон

Для цитирования: Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов. *Медицинский совет*. 2022;16(6):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregnancy outcomes and thyroid dysfunction: preterm birth risk assessment

Elena A. Mateykovich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

Anna L. Chernova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9472-1233>, chern_igor@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

Anton A. Sukhanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0-001-9092-9136>, perinatal@med-to.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

Abstract

Introduction. Subclinical hypothyroidism occurs in 2–3% of pregnant women and is often associated with pregnancy complications, including preterm birth.

Aim – to study correlations between thyroid dysfunction and pregnancy outcomes.

Materials and methods. 64 clinical cases of managing pregnant women in the Perinatal Center (Tyumen) were analyzed for 2017–2021: 28 women with thyroid-stimulating hormone (TSH) > 2.5 mU/L, 36 women with TSH ≤ 2.5 mU/L during the entire period of pregnancy. Quantitative features are described by absolute and relative (percentage) indicators. The probability of outcome depending on the presence of a clinical-amnestic factor was assessed by determining the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI). The level of statistical significance in testing the null hypothesis is $p < 0.05$.

Results. There were no differences in pregnant women with and without subclinical hypothyroidism when considering such medical and social factors as age, marital status, work, education, nicotine addiction, obesity, kidney disease. An increased risk of preterm delivery was found in patients with a TSH level > 2.5 mU/L: RR 1.41 (0.59–3.37), especially against the background of a positive test for antibodies to thyroperoxidase: RR 1.63 (0.62–4.28). In the absence of treatment, the risk of early delivery, preterm birth, preeclampsia was revealed.

Conclusions. A universal approach to determining the threshold values of TSH for the diagnosis of subclinical hypothyroidism in pregnant women, to the need and tactics of its treatment has not been developed. Diseases of the thyroid gland are endemic for Western Siberia, often associated with iron deficiency anemia, their high frequency in the anamnesis of pregnant women is noted. Establishing a correlation between subclinical hypothyroidism, hormonal correction and pregnancy complications requires further research. An obstacle is the lack of proper diagnosis of the TSH level in women who give birth on an emergency basis in early gestational periods.

Keywords: pregnancy, thyroid gland, subclinical hypothyroidism, preterm birth, thyroid-stimulating hormone

For citation: Mateykovich E.A., Chernova A.L., Shevlyukova T.P., Sukhanov A.A. Pregnancy outcomes and thyroid dysfunction: preterm birth risk assessment. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-130-136>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды относятся к числу ведущих причин неонатальной смертности, заболеваемости, инвалидизации ребенка. По современным оценкам ежегодно в мире происходит более 15 млн преждевременных родов, 1,1 млн из которых заканчиваются смертью новорожденного [1, 2]. Значительное ослабление репродуктивного потенциала развитых стран происходит за счет привычного невынашивания беременности, к числу ведущих причин которого (до 15% беременностей) относят эндокринные факторы, включая заболевания щитовидной железы [3, 4].

В настоящее время у 5–15% женщин репродуктивного возраста диагностируется аутоиммунный тиреоидит. Он же рассматривается в качестве основной причины дисфункции щитовидной железы среди беременных, частота которой в развитых странах оценивается в 2–3% [5]. Наиболее распространенной формой является субклинический гипотиреоз [6, 7], который выражается в повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) при вписывающемся в референсный интервал уровне свободного тироксина (сТ4). В настоящее время субклинический гипотиреоз рассматривается как легкая форма тиреоидной недостаточности, вызванная аутоиммунитетом щитовидной железы [8].

Повышенная выработка ТТГ часто является ответом организма беременной на поздний гестационный возраст, ожирение, длительность климатического сезона с низкой температурой воздуха, стимуляцию яичников [9]. Дисфункцию щитовидной железы в период гестации также связывают с возникновением относительного дефицита йода, подавлением функции аденогипофиза и снижением уровня тиреотропина за счет усиленной секреции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышением уровня эстрогена, концентрации сывороточного тиреоид-связывающего глобулина в сыворотке, дейодированием тироксина под влиянием плаценты [6, 10].

Впрочем, получены и объективные данные о том, что риск неблагоприятных исходов беременности, вклю-

чая преждевременные роды, ассоциируется с субклиническим гипотиреозом, имевшим место до зачатия, поскольку низкие резервы щитовидной железы не могут удовлетворить возросшую потребность в тироксине [11].

Принято считать, что время уязвимости плода к дефициту гормонов щитовидной железы приходится на первые 12 нед. беременности, далее щитовидная железа ребенка начинает вырабатывать собственный гормон щитовидной железы. Некомпенсированная дисфункция щитовидной железы может приводить к неадекватной плацентации, преэклампсии, следствием чего являются преждевременные роды, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар, отслойка плаценты, мертворождение и т. д. [12, 13].

Риск невынашивания беременности и преждевременных родов существенно возрастает при субклиническом гипотиреозе, ассоциированном с аутоиммунитетом щитовидной железы [14]. Антитела к тиреопероксидазе (ТРОАв) указывают на нарушение иммунной функции, приводящее к повреждению щитовидной железы путем активации комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и убивающего эффекта Т-клеток. Следствием этих патологических процессов является нестабильная имплантация плаценты, что повышает риск невынашивания беременности и преждевременных родов [6]. У пациенток с субклиническим гипотиреозом также чаще встречаются гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, которые, будучи сами по себе факторами риска осложнений беременности, в совокупности существенно повышают этот риск [5, 15].

Тюменская область является территорией с неблагоприятными экологическими факторами, негативно влияющими на иммунную систему человека [16, 17] и природно-обусловленным дефицитом йода [18]. В свою очередь, дефицит йода, усугубляемый у беременных повышенной в нем потребностью, относят к основным причинам гипотиреоза [19].

Поскольку заболевания щитовидной железы являются эндемичными для регионов Западной Сибири [20],

● **Таблица 1.** Частота преждевременных родов в Российской Федерации и Тюменской области (2017–2020)
 ● **Table 1.** Prevalence of preterm births in the Russian Federation and Tyumen region (2017–2020)

Показатель	2017		2018		2019		2020	
	п, тыс. чел.	% к предыдущему году	п, тыс. чел.	% к предыдущему году	п, тыс. чел.	% к предыдущему году	п, тыс. чел.	% к предыдущему году
Численность женщин, закончивших беременность: • в Российской Федерации;	1580,1	89,6	1495,6	94,7	1379,5	92,2	1335,4	96,8
• в Тюменской области, тыс. чел.	51,9	нет данных	50,1	96,5	46,1	92,0	45,4	98,5
В т.ч. преждевременными родами: • в Российской Федерации;	67,4	4,3	65,9	4,4	61,7	4,5	59,9	4,5
• в Тюменской области	1,973	3,8	2,065	4,1	1,8	3,9	2,199	4,8

влияние этих заболеваний на репродуктивную функцию женщин представляет повышенный интерес для изучения.

Цель – изучить корреляционные связи между дисфункцией щитовидной железы и исходами беременности и родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тип исследования: ретроспективное когортное. Ретроспективная когорта – истории беременности и родов ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) за 2017–2021 гг. (64 клинических случая). На основании ретроспективного анализа медицинской документации по специально разработанным картам проведена оценка социально-гигиенических и клинко-анамнестических характеристик, исходов беременности и родов у женщин с диагностированным субклиническим гипотиреозом (1-я группа – 28 женщин: ТТГ > 2,5 мЕд/л) и без него (2-я группа – 36 женщин: ТТГ ≤ 2,5 мЕд/л). Состояние щитовидной железы контролировалось по триместрам в течение всего периода беременности. Проведено сравнение клинических результатов гормональной коррекции дисфункции щитовидной железы левотироксином в обеих группах.

Критерии включения: возраст от 18 лет до 44 лет; завершение беременности преждевременными или срочными родами; наличие медицинской документации.

Критерии исключения: наличие врожденных пороков развития плода; тяжелые нарушения функции жизненно важных органов; онкологические заболевания; психические расстройства; вспомогательные репродуктивные технологии; многоплодная беременность.

Статистический анализ данных проводили с применением статистической программы STATISTICA 13.0. При распределении признака в выборке количественные значения представлены в виде средней арифметической (M) и ее среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках применяли t -критерий Стьюдента. Количественные признаки описаны абсолютными и отно-

сительными (процентами) показателями. Вероятность исхода в зависимости от наличия клинко-амнестического фактора оценивалась путем определения относительного риска (RR) и 95%-го доверительного интервала (CI). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным Росстата, частота преждевременных родов как в целом по Российской Федерации, так и в Тюменской области остается на стабильном уровне, в 4-летнем срезе не превышает соответственно 5% от общей численности женщин, закончивших беременность (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, частота преждевременных родов не снижается – более того, их доля в общем количестве оконченных беременностей в 2020 г. по сравнению с 2017 г. увеличилась, в Тюменской области – на 1%. С учетом устойчивого снижения числа оконченных беременностей, сохранения роли аборт в регулировании рождаемости (на уровне 6% от общего числа оконченных беременностей) и высокой частоты осложнений, обусловленных преждевременными родами, анализ любых факторов риска преждевременных родов, включая заболевания щитовидной железы, разработка мер по минимизации этого риска имеют колоссальное значение для успешной реализации демографической политики государства.

Медико-социальные детерминанты обследуемых групп беременных распределились следующим образом (табл. 2).

Не выявлено статистически значимых различий у женщин с субклиническим гипотиреозом и без него при рассмотрении таких медико-социальных факторов, как возраст, семейное положение, работа, образование, никотиновая зависимость, ожирение, заболевания почек.

Статистически значимые различия выявлены в зависимости от диагностирования у беременной анемии и наличия невынашивания беременности в анамнезе. Полученные данные коррелируют с ранее полученными данными о высокой частоте железодефицитной анемии

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика обследуемых беременных

● **Table 2.** Medical and social characteristics of the examined pregnant patients

Показатель	Группа 1 (n = 28)		Группа 2 (n = 36)		p
	n	%	n	%	
Возраст, лет (μ, 95% CI)	30,9	28,5–33,4	30,6	29,0–32,3	0,95
Неработающие	14	50	15	41,6	0,1
Замужем	19	67,9	23	63,89	0,1
Образование:					
• высшее;	13	46,4	18	50,0	0,1
• среднее профессиональное;	13	46,4	15	41,7	0,1
• среднее общее	2	7,1	3	8,3	0,1
Никотиновая зависимость	7	25,0	8	22,2	0,1
Ожирение	13	46,4	16	44,4	0,1
Анемия	15	53,6	14	38,9	0,025
Заболевания почек	3	10,7	3	8,3	0,1
Невынашивание беременности в анамнезе	21	75,0	16	44,4	0,01

● **Таблица 3.** Исходы беременности и родов, ассоциированные с субклиническим гипотиреозом и антителами к тиреопероксидазе (RR (95%CI))

● **Table 3.** Pregnancy and childbirth outcomes associated with subclinical hypothyroidism and thyroid peroxidase antibodies (RR (95% CI))

Исход беременности и родов	n	ТТГ ≥ 2,5 мМЕ/л по сравнению с < 2,5 мМЕ/л (n = 28)	ТРОАб (+ по сравнению с –) (n = 23)
Преждевременные роды	22	1,41 (0,59–3,37)	1,63 (0,62–4,28)
Гестационный сахарный диабет	10	0,78 (0,41–1,48)	1,29 (0,67–2,48)
Преэклампсия	10	1,26 (0,74–2,14)	1,19 (0,63–2,26)
Отслойка плаценты	9	0,90 (0,39–2,08)	1,27 (0,50–3,20)
Дистресс плода	8	1,27 (0,50–3,20)	1,32 (0,46–3,77)

в популяции беременных женщин с патологией щитовидной железы, особенно с гипотиреозом [21].

RR осложнений беременности определялся, исходя из сравнения групп беременных с диагностированным субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 2,5 мЕд/л) и без него (ТТГ ≤ 2,5 мЕд/л). Сравнивались также группы беременных, у которых диагностирован субклинический гипотиреоз, с выявленными (+) и невыявленными (–) ТРОАб (табл. 3).

Выявлен повышенный риск преждевременных родов у пациенток с уровнем тиреотропного гормона 2,5 мЕд/л и выше, особенно на фоне положительного теста на антитела к тиреопероксидазе. Однако утверждать об этом

как об устойчивой закономерности пока преждевременно, необходимы дальнейшие исследования.

Для таких осложнений, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, отслойка плаценты, дистресс плода, значимых статистических различий не выявлено. Можно лишь предполагать повышенный риск преэклампсии, однако здесь также необходимо более тщательное наблюдение.

О клинических результатах коррекции дисфункции щитовидной железы судить сложно из-за отсутствия данных о назначении левотироксина при выявленном у беременной субклиническом гипотиреозе (табл. 4).

При отсутствии лечения либо данных о таком лечении выявлены более ранний срок родоразрешения, повышенная частота преждевременных родов, преэклампсии, экстремально низкого роста новорожденного. Можно говорить и о более высокой оценке новорожденных по шкале Апгар у леченных пациенток. Однако статистически значимые различия выявлены только для преэклампсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация заболеваний щитовидной железы и выбор адекватной терапии существенно осложняются отсутствием единых диагностических критериев. Ряд авторов обратили внимание на вариативность оценки функции щитовидной железы в зависимости от региона проживания беременной. Это, по их мнению, обуславливает необходимость корректировки референсных значений уровня ТТГ с учетом местных условий [22].

Американская, Европейская тироидные ассоциации, Международное общество эндокринологов придерживаются разных референсных значений ТТГ у беременных. Данные отличия представлены на рис.

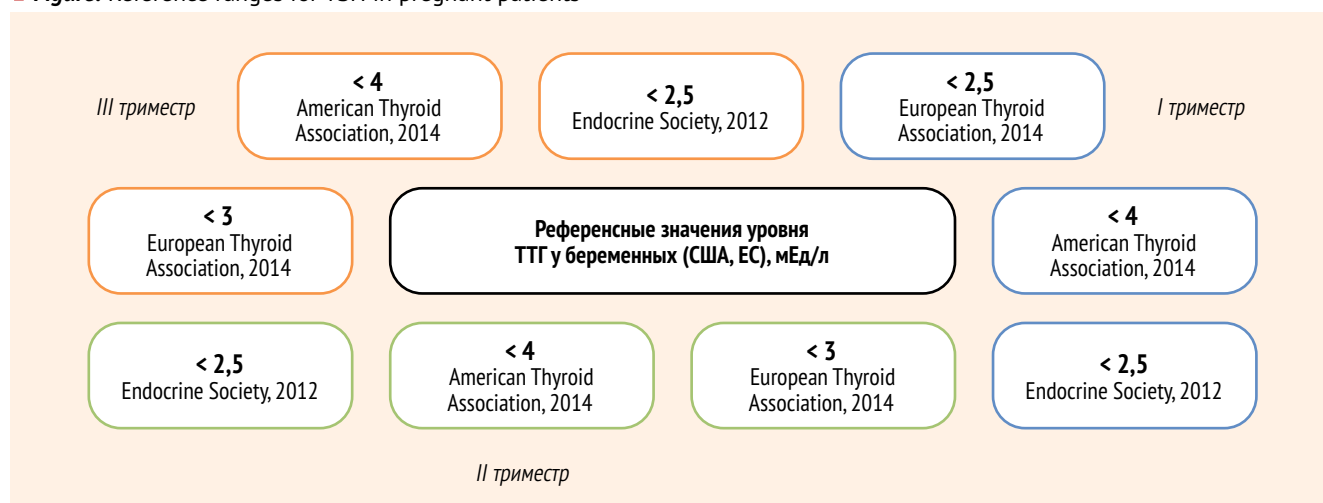
Референсные значения уровня ТТГ у женщин традиционно разграничиваются по трем триместрам беременности. Причем во втором и третьем триместрах эти значе-

● **Таблица 4.** Результаты лечения беременных с выявленным субклиническим гипотиреозом

● **Table 4.** Treatment outcomes of pregnant patients with identified subclinical hypothyroidism

Исход (осложнение)	Субклинический гипотиреоз		p
	L-T4, n = 16	Отсутствие лечения (данных), n = 12	
Неделя беременности при родах, μ (CD)	38,9 ± 0,6	37,8 ± 0,6	0,1
Преждевременные роды, n (%):			
• < 34 нед.;	0	1 (8)	–
• < 37 нед.	2 (13)	2 (17)	0,1
Преэклампсия, n (%)	1 (6)	3 (25)	0,01
Оценка по шкале Апгар:			
• μ (CD);	8,1 ± 0,3	7,9 ± 0,3	0,9
• < 7/5 мин, n (%)	0	2 (17)	–
Вес при рождении < 10-го процентиля, n (%)	1 (6)	2 (17)	–

- **Рисунок.** Референсные значения уровня ТТГ у беременных
 ● **Figure.** Reference ranges for TSH in pregnant patients



ния у каждой из ассоциаций различны. Наиболее высокого порогового значения уровня ТТГ с 2014 г. придерживается Американская тироидная ассоциация – 4 мЕд/л, причем во всех триместрах. Европейская тироидная ассоциация считает пороговым значением в первом триместре беременности 2,5 мЕд/л, а во втором и третьем триместрах – 3 мЕд/л. Наиболее строгих критериев придерживается Международное общество эндокринологов, которое считает пороговым значением во всех триместрах 2,5 мЕд/л [23].

Вариативность уровня ТТГ у беременных имеет место и в Российской Федерации. Так, согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020–2022) референсное значение уровня ТТГ у беременной женщины составляет менее 3,0 мЕд/л. При ТТГ от 3,0 мЕд/л беременная консультируется у врача-эндокринолога.

В клинических рекомендациях «Гипотиреоз» (2021–2023) в разделе «Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности» пороговое значение уровня ТТГ определено в 2,5 мЕд/л. При таком уровне тиреотропного гормона необходимости в наблюдении за беременной эндокринологом не имеется. Свыше 2,5 мЕд/л, но не больше 4 мЕд/л при наличии антител к тиреопероксидазе может быть назначен левотироксин. Назначение левотироксина обязательно при наличии антител и уровне ТТГ 4 мЕд/л и в любом случае при уровне ТТГ более 10 мЕд/л.

S.Y. Lee et al. показали, что референтные диапазоны, не относящиеся к беременности, неадекватно отражают функционирование щитовидной железы беременной женщины, особенно в первом триместре, когда в сыворотке крови наблюдается самый высокий уровень ХГЧ, а данный гормон, в свою очередь, оказывает слабое тиреотропное действие на щитовидную железу. Поэтому уровень ТТГ в первом триместре беременности обычно ниже, чем у небеременных взрослых без заболеваний щитовидной железы в анамнезе: на 0,1–0,2 мЕд нижний предел и на 1 мЕд верхний предел. Американская тироидная ассоциация (АТА) в качестве эталонных рекомендует придерживаться диапазонов уровня ТТГ, вычислен-

ных для конкретного триместра беременности и для женщин без известных заболеваний щитовидной железы с оптимальным йодным питанием и с отрицательными антителами к тиреопероксидазе. Поскольку такие диапазоны недоступны, то АТА рекомендует считать для беременных клинической нормой уровни ТТГ от 0,1 мЕд/л (на 0,4 мЕд ниже низшего предела для небеременных) до 4 мЕд/л (на 0,5 мЕд/л ниже верхнего предела для небеременных) [24].

Формированию обладающих высокой степенью достоверности выводов о роли заболеваний щитовидной железы в патогенезе преждевременных родов препятствует имеющий место во всех развитых странах неполный охват женщин скринингом уровня ТТГ при ведении беременности, на что нами указывалось выше. Как показано в недавних исследованиях, почти 20% пациентов не подвергается измерению уровня ТТГ во время беременности [11].

Несмотря на наличие большого количества данных о негативном влиянии субклинического гипотиреоза на исходы беременности, данные о преимуществах терапии L-T4 в снижении осложнений беременности все еще остаются неясными.

В отдельных исследованиях представлены доказательства против лечения субклинического гипотиреоза, поскольку не было продемонстрировано положительного эффекта от левотироксина в отношении исходов беременности, включая наступление преждевременных родов [24, 25].

Серьезной проблемой, требующей пристального внимания исследователей, становится повышение во всем мире частоты узлов и рака щитовидной железы среди беременных на фоне общего увеличения заболеваемости этой нозологией среди молодых людей [19]. Ведение беременных с этим диагнозом, принятие решения о сроке их родоразрешения требуют тщательной оценки возможных рисков для здоровья матери и ребенка, поэтому анализ таких клинических случаев должен стать предметом будущих публикаций.

ВЫВОДЫ

1. Универсальный подход к определению пороговых значений ТТГ для диагностики субклинического гипотиреоза у беременных, к необходимости и тактике его лечения не выработан.

2. Заболевания щитовидной железы являются эндемическими для Западной Сибири и часто ассоциируются с железодефицитной анемией.

3. Установление корреляции субклинического гипотиреоза, проведенной гормональной коррекции и осложнений беременности (преждевременные роды, пре-

эклампсия и др.) требует проведения дальнейших исследований. Препятствием для получения более точных сведений является отсутствие надлежащей диагностики уровня ТТГ у женщин, родоразрешаемых в экстренном порядке в ранние гестационные сроки.

4. Требуют пристального внимания клинические случаи рака щитовидной железы у беременных с целью их ранней диагностики и выбора оптимальной тактики лечения и родоразрешения.



Поступила / Received 10.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2022

Принята в печать / Accepted 10.03.2022

Список литературы / References

1. Rysavy M.A., Li L., Bell E.F., Das A., Hintz S.R., Stoll B.J. et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1801–1811. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1410689>.
2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Дамирова К.Ф., Рамазанова Ф.У., Каушанская Л.В. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недоношивания беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(3 Прил.):74–82. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13910>.
3. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Tulupova M.S., Damirova K.F., Ramazanova F.U., Kaushanskaya L.V. Progesterone: disputable issues of therapy and prevention of prematurity and preterm birth. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2019;7(3 Suppl.):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13910>.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2005. 304 с.
5. Sidelnikova V.M. *Habitual pregnancy loss.* Moscow: Triada-X; 2005. 304 p. (In Russ.)
6. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет.* 2020;(3):74–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
7. Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditinskiy Sovet.* 2020;(3):74–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>.
8. Ушанова Ф.О., Лобанова К.Г., Переходов С.Н. Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(7):184–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-184-191>.
9. Ushanova F.O., Lobanova K.G., Perekhodov S.N. Gestational diabetes mellitus: peculiarities of course and pregnancy outcomes in real clinical practice. *Meditinskiy Sovet.* 2021;(7):184–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-184-191>.
10. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>.
11. Ding Z., Liu Y., Maraka S., Abdelouahab N., Huang H.F., Fraser W.D., Fan J. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:797423. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797423>.
12. Peeters R.P. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2556–2565. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1611144>.
13. So S., Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(3):232–242. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12325>.
14. Negro R., Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014;349:g4929. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4929>.
15. Li M., He Y., Mao Y., Yang L., Chen L., Du J. et al. Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021. <https://doi.org/10.1111/cen.14668>.
16. Kiran Z., Sheikh A., Humayun K.N., Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med.* 2021;53(1):1560–1568. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970798>.
17. Li J., Xu Y., Sun Z., Cai Y., Wang B., Zhang M. et al. Differential lipids in pregnant women with subclinical hypothyroidism and their correlation to the pregnancy outcomes. *Sci Rep.* 2021;11(1):19689. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99252-6>.
18. Lee S.Y., Pearce E.N. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):883–892. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa945>.
19. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3):789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>.
20. Calina D., Docea A.O., Petrakis D., Egorov A.M., Ishmukhametov A.A., Gabibov A.G. et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>.
21. Bekkar B., Pacheco S., Basu R., DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e208243. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8243>.
22. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С. Неонатальная гипертиреотропинемия – индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(3):47–53. <https://doi.org/10.14341/ket2015347-53>.
23. Suplotova L.A., Makarova O.B., Kovalzhina L.S. Neonatal hypertyreotropinemia – an indicator of the severity of iodine deficiency in the population? *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(3):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015347-53>.
24. Negro R. Outcomes in Pregnant Patients with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: A Critical Appraisal of Recent Randomized Controlled Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(8):1387–1391. <https://doi.org/10.2174/1871530320999201116200153>.
25. Матейкович Е.А., Кукарская И.И., Легалова Т.В. Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири. *Медицинский совет.* 2021;(21–1):198–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>.
26. Mateykovich E.A., Kukarskaya I.I., Legalova T.V. Clinical and statistical assessment of the reproductive health of fertilized women in the Tyumen region and the risks of miscarriage in Western Siberia. *Meditinskiy Sovet.* 2021;(21–1):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>.
27. Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua T., Gagua D. Prognostic risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women with thyroid dysfunction. *Georgian Med News.* 2017;(264):21–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480843/>.
28. Li C., Shan Z., Mao J., Wang W., Xie X., Zhou W. et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):73–79. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>.
29. Gietka-Czernele M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):266–275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>.
30. Lee S.Y., Pearce E.N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158–171. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>.
31. Yoshihara H., Sugiura-Ogasawara M., Goto S., Kitaori T. Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(3):e13341. <https://doi.org/10.1111/aji.13341>.

Информация об авторах:

Матейкович Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; mat-maxim@yandex.ru

Чернова Анна Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; chern_igor@mail.ru

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Суханов Антон Александрович, к.м.н., заведующий отделением планирования семьи и репродукции, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; perinatal@med-to.ru

Information about the authors:

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; mat-maxim@yandex.ru

Anna L. Chernova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; chern_igor@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru

Anton A. Sukhanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Family Planning and Reproduction; Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; perinatal@med-to.ru

Хронические болезни взрослых запрограммированы в детском возрасте?

И.И. Пшеничникова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная, <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ю.В. Коба, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

А.А. Дятлова, <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>, anndiatlova@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Условия развития человека на этапах раннего онтогенеза имеют большое значение для его здоровья на протяжении всей дальнейшей жизни. Период внутриутробного развития и детство представляют собой уязвимые стадии формирования организма, когда метаболические процессы имеют наибольшую пластичность и могут быть подвержены деформации. Воздействие ряда внешних факторов в этот период времени способно оказать существенное влияние на функциональную активность генов, контролирующих нейротрансмиссию, иммунный ответ, эндокринные функции и тем самым запрограммировать спектр метаболических нарушений, которые могут привести впоследствии к формированию хронических заболеваний: ожирения, сахарного диабета второго типа, атеросклероза и болезней сердечно-сосудистой системы. Отрицательное программирующее влияние на метаболический профиль и сердечно-сосудистый риск оказывают такие факторы, как материнское ожирение, осложненное течение беременности и родов, недоношенность, ранняя разлука с матерью, нарушение вскармливания ребенка на 1-м году жизни. Риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета значительно возрастает у лиц, перенесших в детском возрасте травмирующие стрессовые воздействия, связанные с экономическим неблагополучием семьи, разводом родителей, безнадзорностью, жестоким обращением, родительским neglectом, сексуальным насилием, смертью родителей, членов семьи, близких друзей, буллингом в детском коллективе. Глубокое изучение данной проблемы, наряду с разработкой и организацией мероприятий по мониторингу и профилактике, в перспективе может снизить бремя хронических неинфекционных заболеваний, улучшить качество жизни, уменьшить потери трудоспособности, инвалидизацию и смертность во взрослой популяции.

Ключевые слова: программирование, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет второго типа, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, стресс раннего периода жизни

Для цитирования: Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Бережная И.В., Коба Ю.В., Дятлова А.А. Хронические болезни взрослых запрограммированы в детском возрасте? *Медицинский совет*. 2022;16(6):138–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-138-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic diseases of adults programmed in childhood

Irina I. Pshenichnikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Yulia V. Koba, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

Anna A. Dyatlova, <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>, anndiatlova@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The conditions of human development during the stages of early ontogenesis are of great importance for human health throughout the rest of his life. The period of intrauterine development and childhood are vulnerable stages of organism formation, when metabolic processes have the greatest plasticity and can be subject to deformation. Exposure to a number of external factors during this period of time can have a significant impact on the functional activity of genes controlling neurotransmission, immune response, endocrine functions and, thus, program the spectrum of metabolic disorders that can lead later to the formation of chronic diseases: obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis and diseases of cardiovascular system. Negative programming influence on the metabolic profile and cardiovascular risk is caused by such factors as maternal obesity, complicated pregnancy and childbirth, prematurity, early separation from the mother, violation of child feeding in the 1st year of life. The risk of early development of cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity and diabetes mellitus is significantly increased in individuals who have experienced traumatic stressors during childhood associated with economic disadvantage of the family, parental divorce, neglect, abuse, parental

neglect, sexual violence, death of parents, family members, close friends, bullying in the children's community. An in-depth study of this problem, along with the development and organization of measures for monitoring and prevention, in the long term can reduce the burden of chronic non-infectious diseases, improve quality of life, reduce disability, incapacitation and mortality in the adult population..

Keywords: programming, metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular disease, early life stress

For citation: Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Koba Yu.V., Dyatlova A.A. Chronic diseases of adults programmed in childhood. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-138-143>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Условия развития человека на этапах раннего онтогенеза имеют большое значение для его здоровья на протяжении всей жизни. Период внутриутробного развития и детство представляют собой уязвимые стадии формирования организма, когда метаболические процессы имеют наибольшую пластичность и могут быть подвержены деформации. Воздействие ряда внешних факторов в этот период времени способно оказать влияние на функциональную активность генов, контролирующих нейротрансмиссию, иммунный ответ, эндокринные функции и тем самым запрограммировать спектр метаболических и регуляторных нарушений, которые приведут впоследствии к формированию хронических заболеваний. Накоплено немало данных о том, что вероятность развития таких проблем, как ожирение, сахарный диабет второго типа (СД 2-го типа), артериальная гипертензия, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания программируется, начиная с внутриутробного периода.

ПРЕГНАВИДАРНЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОГРАММИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из значимых факторов, определяющих здоровье будущего ребенка, является алиментарный статус матери в прегравидарном периоде и во время беременности. Дети, рожденные от матерей с ожирением, демонстрируют более высокий индекс массы тела, более интенсивные темпы прироста массы в течение первых лет жизни [1, 2]. Исследователями из Финляндии установлено, что молодые люди ($n = 891$, средний возраст – $24,1 \pm 1,4$ лет), рожденные от матерей с ожирением и СД, имеют более высокий индекс массы тела и больший процент содержания жира в организме [3]. Эти данные согласуются с результатами проспективного когортного исследования подростков ($n = 1\,392$, возраст – 17 лет), проведенного в Австралии. Его результаты свидетельствуют о том, что индекс массы тела, окружность талии, отношение талии к бедрам, артериальное давление, уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, инсулина, глюкозы и индекса инсулинорезистентности (НОМА) подростков

тесно связаны с индексом массы тела их матерей до наступления беременности и на ранних ее сроках [4]. Установлено, что материнское ожирение является фактором, программирующим повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний у потомства в детском и взрослом возрасте, включая ожирение, СД 2-го типа, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт [5, 6].

Согласно данным систематического обзора, который был проведен международной группой авторов и включал результаты 20 популяционных исследований ($n = 1\,939\,786$), значительную роль в развитии метаболических нарушений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у потомства играет не только ожирение матери, но также нутритивный дефицит или голодание во время беременности [7]. Наиболее известным является пример исследования когорты нидерландцев, матери которых при вынашивании беременности подверглись голоду в период «голландской голодной» зимы 1944–1945 гг. [8]. Было показано, что дефицит питания на ранних сроках гестации тесно связан с развитием инсулинорезистентности, ожирения и атерогенной дислипидемии во взрослом возрасте [9, 10]. К аналогичным выводам пришли исследователи, изучая последствия голода в Китае (1959–1961 гг.), Украине (1932–1933 гг.) и блокадном Ленинграде (1941–1944 гг.) [11–15].

Неблагоприятное течение беременности даже при условии адекватного нутритивного статуса матери также оказывает отрицательное программирующее влияние на метаболический профиль и сердечно-сосудистый риск потомства, что подтверждается результатами крупного популяционного исследования ($n = 15\,778$, средний возраст – 29 лет), проведенного в Норвегии [16]. При этом значение имеет не только патологическое течение беременности, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода [17], но также курение во время беременности [18] и пережитый матерью психоэмоциональный стресс [19]. Как показал метаанализ, включавший 43 исследования ($n = 312\,358$), аналогичные последствия, в т. ч. ожирение, инсулинорезистентность и повышение артериального давления, наблюдаются у взрослых, родившихся недоношенными [20].

Большое влияние на метаболические процессы оказывает характер вскармливания ребенка на первом году

жизни. Сравнительное исследование, проведенное с участием 1 150 китайских и 976 испанских подростков 10–15 лет, выявило, что компоненты метаболического синдрома гораздо реже встречаются среди китайских подростков, которые в раннем периоде жизни получали более продолжительное естественное вскармливание [21]. Согласно данным систематического обзора, проведенного учеными Мичиганского государственного университета, вскармливание грудью в течение длительного времени значительно снижает риск развития метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы во взрослой жизни [22].

СТРЕСС РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ И ЕГО ПРОГРАММИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

На сегодняшний день внимание исследователей всего мира сосредоточено на негативном программирующем влиянии стресса, перенесенного в самом начале жизни. Наиболее часто используются такие определения, как «стресс раннего периода жизни» (Early Life Stress) и более широкое понятие «неблагоприятный детский опыт» (Adverse Childhood Experience – ACE) [23, 24]. Понятие неблагоприятный детский опыт подразумевает травматические стрессовые воздействия, перенесенные с начала внутриутробного развития до 18 лет. К настоящему времени большим числом исследований доказана его связь со снижением уровня здоровья, качества и продолжительности жизни. Высокий риск отклонений в состоянии здоровья и ранней смертности у людей, переживших в детстве жестокое и/или пренебрежительное обращение, был впервые обнаружен в 1997–1998 гг. в исследовании CDC-Kaiser ACE Study с участием 9 508 испытуемых. У лиц, подвергшихся в детстве насилию, чаще наблюдались ожирение, болезни сердца и сосудов, печени, онкологические заболевания, депрессия, алкоголизм [25].

Первоначально неблагоприятный детский опыт рассматривался исключительно как пережитое ребенком семейное неблагополучие: эмоциональное, физическое, сексуальное насилие, жестокое обращение, эмоциональное отвержение, пренебрежение родительскими обязанностями (неглект) [25]. Дальнейшие исследования, проведенные в этом направлении, расширили понимание проблемы. На современном этапе неблагоприятный детский опыт представляет собой широкое понятие, которое включает травмирующие стрессовые воздействия, перенесенные человеком, начиная с перинатального периода жизни. К ним относятся стрессы и тревожно-депрессивные состояния матери в период беременности, осложненное течение беременности и родов, недоношенность, заболевания и госпитализации в периоде новорожденности, ранняя разлука с матерью [26, 27], острая и хроническая психоэмоциональная травматизация ребенка, связанная с экономически неблагополучными условиями семьи, разводом родителей, безнадзорностью, жестоким обращением, родительским неглектом, сексуальным насилием, смертью родителей, членов семьи, близких друзей, бул-

лингм в детском коллективе [28, 29]. К неблагоприятному детскому опыту относится также медицинский стресс: серьезные заболевания, травмы, сложные оперативные вмешательства, болезненные медицинские манипуляции, длительные госпитализации, хроническая боль [30, 31].

К настоящему времени опубликовано множество исследований, которые доказывают тесную взаимосвязь между неблагоприятным детским опытом и хроническими заболеваниями сердца и сосудов [32]. Как показали результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США и Канаде, дети, подвергшиеся жестокому обращению или насилию, в дальнейшем демонстрируют высокую концентрацию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии и достоверно чаще страдают от ишемической болезни сердца во взрослом возрасте [33, 34]. К аналогичному заключению пришли финские авторы, изучившие данные 37 699 чел. [35]. В канадском кросс-секционном исследовании, включившем 1 234 ребенка в возрасте 6–8 лет, производилась оценка артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела и окружности талии. Учитывались следующие травматические события: смерть, тяжелые заболевания, травмы членов семьи, родителей, нападение, ограбление или насилие над членами семьи, развод или расставание родителей, тяжелые конфликты между родителями, перенесенные ребенком серьезные заболевания или травмы, госпитализация, разлука с родителями, нападение животного, сильный испуг, свидетельство чьих-либо сильных страданий или внезапной гибели, потеря домашнего питомца. Было установлено, что пережитый неблагоприятный опыт ассоциируется с величиной частоты сердечных сокращений ($b = 1,8$ уд/мин, 95% ДИ: 0,1–3,6, ИМТ – $b = 1,1$ кг/м², 95% ДИ: 0,5–1,8) и окружностью талии ($b = 3,6$ см, 95% ДИ: 1,8–5,3). Было выявлено значительное влияние на данные параметры количества перенесенных травмирующих событий. 4 или более перенесенных травматических эпизода ассоциировались с наличием ожирения [36]. Впоследствии наблюдения подтвердили дозозависимое влияние пережитых травматических воздействий на степень риска метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. Проведенное в Канаде обследование 221 подростка в возрасте 10–14 лет установило: у мальчиков, перенесших 4 и более травмирующих события, наблюдается увеличение индекса жесткости артериальной стенки, что напрямую связано с высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [39]. Аналогичные результаты были получены при исследовании 2 265 взрослых финнов [40].

Выход за рамки редуccionистского подхода и анализ совокупности полученных на сегодняшний день данных позволяет предположить, что имеются единые причинно-следственные механизмы, связывающие пре- и постнатальное неблагополучие с развитием хронических заболеваний во взрослом возрасте. Нарушение алиментарного статуса будущей матери, потребление психоактивных веществ (никотин, алкоголь), тяжелые психоэмоциональ-

ные переживания во время беременности, патологическое течение перинатального периода, недоношенность представляют собой стрессовые воздействия на развивающийся организм, равно как нарушения вскармливания и выраженная психоэмоциональная травматизация в постнатальном периоде.

Изучение механизмов, опосредующих возникновение хронических заболеваний спустя десятилетия после прекращения программирующего стрессового воздействия, показало, что изменения затрагивают эпигеном, нейроэндокринную и иммунную функции и микробиом [41–43]. С биологической точки зрения стрессовое воздействие на организм в период высокой восприимчивости активирует цепочку событий, приводящих к формированию устойчивых отклонений на эпигенетическом, молекулярном, клеточном и микробиомном уровнях [44].

Установлено, что стресс раннего периода жизни модулирует функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Может развиваться устойчивая гиперреактивность ГГНС, в т. ч. обусловленная снижением чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и нарушением механизма отрицательной обратной связи, в соответствии с которым глюкокортикостероиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона [45, 46]. Долгосрочная активация ГГНС, оказывая влияние на метаболизм глюкокортикоидов, изменяет иммунные функции. Исследования свидетельствуют о том, что лица, перенесшие стресс раннего периода жизни, предрасположены к хроническому воспалению и эндотелиальной дисфункции [47] с повышением концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухолей α , С-реактивного белка, фибриногена, Е-селектина, молекул межклеточной адгезии [48].

Согласно некоторым данным в основе изменений стресс-реактивности у лиц, переживших стресс раннего периода жизни, могут находиться эпигенетические изменения генов, участвующих в реакции на стресс [49–51]. Обнаружено, что стресс, начиная с пренатального периода жизни, изменяет метилирование промоторных участков отдельных генов, контролирующих нейротрансмиссию, эндокринные функции, метаболизм [52]. Например, установлено, что пренатальный стресс вызывает эпигенетические изменения в промоторах гена внутриклеточного глюкокортикоидного рецептора (ГР), оказывая устойчивое влияние на уровень его экспрессии в тканях. Этот механизм лежит в основе нарушенной стресс-реактивности, наблюдаемой в катамнезе у детей с неблагоприятным течением раннего онтогенеза [53]. Недавние исследования показали, что стресс раннего периода

жизни влияет на размеры теломеров и на число копий митохондриальной ДНК, которые предлагается использовать в качестве биологических маркеров кумулятивного детского стресса [54]. В свою очередь, исследователи Университета Джонса Хопкинса в США пришли к выводу, что подсчет копий митохондриальной ДНК является эффективным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и прогностическим критерием для риска внезапной смерти от остановки сердца [55].

Роль изменений микробиоты в программировании хронических заболеваний в настоящее время изучается. В экспериментах на животных удалось установить, что нормализация кишечного микробиома способна нивелировать негативные программирующие эффекты стресса, перенесенного в раннем периоде жизни [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные условия, влияющие на организм в уязвимые периоды его развития, способны вызвать перенастройку метаболических, иммунных и нейроэндокринных механизмов, спровоцировать устойчивые нарушения микробиома, изменить функцию стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Спектр функциональных изменений, которые развиваются на этом фоне, делает организм подверженным развитию ожирения, СД 2-го типа, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эти заболевания занимают первые места среди наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения XXI в. От болезней сердечно-сосудистой системы в нашей стране ежегодно умирает около 1 млн чел., около 40 млн чел. страдает ожирением и примерно 9 млн чел. болеют СД 2-го типа. Наиболее эффективной стратегией борьбы с бременем перечисленных хронических заболеваний является их ранняя профилактика. Несмотря на то, что реализуются они преимущественно во взрослом возрасте, профилактика этих заболеваний актуальна именно для педиатрии. Учитывая то влияние, которое программирующий детский стресс оказывает на состояние здоровья, его предотвращение, своевременная адекватная курация, мониторинг факторов риска хронических заболеваний среди уязвимых групп населения будет способствовать улучшению качества жизни, увеличению ее продолжительности и значительной экономической пользе.



Поступила / Received 07.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.02.2022

Список литературы / References

1. Montazeri P., Vrijheid M., Martinez D., Basterrechea M., Fernandez-Somoano A., Guxens M. et al. Maternal metabolic health parameters during pregnancy in relation to early childhood BMI trajectories. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):588–596. <https://doi.org/10.1002/oby.22095>.
2. Chang R., Mei H., Zhang Y., Xu K., Yang S., Zhang J. Early childhood body mass index trajectory and overweight/obesity risk differed by maternal weight status. *Eur J Clin Nutr*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00975-6>.
3. Kaseva N., Vääräsmäki M., Matinlinna H.-M., Sipola-Leppänen M., Tikanmäki M., Heinonen K. et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):872–879. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.277>.
4. Gaillard R., Welten M., Oddy W.H., Beilin L.J., Mori T.A., Jaddoe V.W.V., Huang R.-C. Associations of maternal prepregnancy body mass index

- and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BIOG*. 2016;123(2):207–216. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13700>.
5. Johns E.C., Denison F.C., Reynolds R.M. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Molecular Basis Dis*. 2020;1866(2):165374. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.12.025>.
 6. Shrestha A., Prowak M., Berlandi-Short V.-M., Garay J., Ramalingam L. Maternal Obesity: A Focus on Maternal Interventions to Improve Health of Offspring. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:696812. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.696812>.
 7. Pullar J., Wickramasinghe K., Demaio A.R., Roberts N., Perez-Blanco K.-M., Noonan K., Townsend N. The impact of maternal nutrition on offspring's risk of non-communicable diseases in adulthood: a systematic review. *J Glob Health*. 2019;9(2):020405. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020405>.
 8. Lumey L.H., Stein A.D., Kahn H.S., van der Pal-de Bruin K.M., Blauw G.J., Zybert P.A., Susser E.S. Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(6):1196–1204. <https://doi.org/10.1093/ije/dym126>.
 9. Lumey L.H., van Poppel F.W.A. The Dutch famine of 1944–1945 as a human laboratory: Changes in the early life environment and adult health. In: *Early life nutrition and adult health and development*. New-York: Nova Science Publishers; 2013. 59–76 p. Available at: <https://research.rug.nl/en/publications/the-dutch-famine-of-1944-45-as-a-human-laboratory-changes-in-the->
 10. Lumey L.H., Ekamper P., Bijwaard G., Conti G., van Poppel F. Overweight and obesity at age 19 after pre-natal famine exposure. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(8):1668–1676. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00824-3>.
 11. Li C., Lumey L.H. Exposure to the Chinese famine of 1959–1961 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46(4):1157–1170. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx013>.
 12. Lumey L.H., Khalangot M.D., Vaiserman A.M. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932–1933: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):787–794. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00279-X).
 13. Tanner S.A., Do Bulmer K., Andrés C., Lantseva O.E., Borodina V., Poteen V.V., Yudkin J.S. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997;315(7119):1342–1348. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7119.1342>.
 14. Могучая Е.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Внутритрубно голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):299–304. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213>.
Moguchaya E.V., Rotar O.P., Konradi A.O. Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2013;19(4):299–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213>.
 15. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):67–73. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12008>.
Kvitkova L.V., Smakotina S.A., Sotnikova Yu.M. The origins of obesity in adults: the role of antenatal and early postnatal periods. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12008>.
 16. Alsnes I.V., Vatten L.J., Fraser A., Bjørngaard J.H., Rich-Edwards J., Romundstad P.R., Åsvold B.O. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension*. 2017;69(4):591–598. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414>.
 17. Crispi F., Miranda J., Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S869–S879. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.012>.
 18. Rogers J.M. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*. 2019;111(17):1259–1269. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1550>.
 19. Lamichane N., Olsen N.J., Mortensen E.L., Obel C., Heitmann B.L., Händel M.N. Associations between maternal stress during pregnancy and offspring obesity risk later in life – A systematic literature review. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12951. <https://doi.org/10.1111/obr.12951>.
 20. Markopoulou P., Papanikolaou E., Analytis A., Zoumakis E., Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;210:69–80.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>.
 21. Wang J., Perona J.S., Schmidt-RioValle J., Chen Y., Jing J., González-Jiménez E. Metabolic syndrome and its associated early-life factors among Chinese and Spanish adolescents: A pilot study. *Nutrients*. 2019;11(7):1568. <https://doi.org/10.3390/nu11071568>.
 22. Wisniewski L., Kerver J., Holzman C., Todem D., Margerison-Zilko C. Breastfeeding and risk of metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review. *J Hum Lact*. 2018;34(3):515–525. <https://doi.org/10.1177/0890334417737038>.
 23. Karatekin C., Hill M. Expanding the original definition of adverse childhood experiences (ACEs). *J Child Adolesc Trauma*. 2018;12(3):289–306. <https://doi.org/10.1007/s40653-018-0237-5>.
 24. Noll J.G., Shalev I. (eds.) *The biology of early life stress: understanding child maltreatment and trauma*. Springer; 2018. 162 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72589-5>.
 25. Felitti V.J., Anda R.F., Nordenberg D., Williamson D.F., Spitz A.M., Edwards V. et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8).
 26. Bush N.R., Savitz J., Coccia M., Jones-Mason K., Adler N., Boyce W.T. et al. Maternal stress during pregnancy predicts infant infectious and noninfectious illness. *J Pediatr*. 2021;228:117–125.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.041>.
 27. Gonzalez A., Catherine N., Boyle M., Jack S.M., Atkinson L., Kobor M. et al. Healthy Foundations Study: a randomised controlled trial to evaluate biological embedding of early-life experiences. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018915. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018915>.
 28. Leeb R.T., Paulozzi L., Melanson C., Simon T., Arias I. *Child maltreatment surveillance: Uniform definitions for public health and recommended data elements*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2008. 148 p. Available at: https://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/cm_surveillance-a.pdf.
 29. Jakubowski K.P., Cundiff J.M., Matthews K.A. Cumulative childhood adversity and adult cardiometabolic disease: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(8):701–715. <https://doi.org/10.1037/hea0000637>.
 30. Price J., Kassam-Adams N., Alderfer M.A., Christofferson J., Kazak A.E. Systematic review: A reevaluation and update of the integrative (trajectory) model of pediatric medical traumatic stress. *J Pediatr Psychol*. 2016;41(1):86–97. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv074>.
 31. Lioffi C., Howard R.F. Pediatric chronic pain: biopsychosocial assessment and formulation. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160331. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0331>.
 32. McCrae J.S., Bender K., Brown S.M., Phillips J.D., Rienks S. Adverse childhood experiences and complex health concerns among child welfare-involved children. *Children's Health Care*. 2019;48(1):38–58. <https://doi.org/10.1080/02739615.2018.1446140>.
 33. Afifi T.O., MacMillan H.L., Boyle M., Cheung K., Taillieu T., Turner S., Sareen J. Child abuse and physical health in adulthood. 2016;27(3):10–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983007/>.
 34. Suglia S.F., Koenen K.C., Boynton-Jarrett R., Chan P.S., Clark C.J., Danese A. et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(5):e15–e28. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000536>.
 35. Halonen J.I., Stenholm S., Pentti J., Kawachi I., Subramanian S.V., Kivimäki M., Vahtera J. Childhood psychosocial adversity and adult neighborhood disadvantage as predictors of cardiovascular disease: a cohort study. *Circulation*. 2015;132(5):371–379. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015392>.
 36. Pretty C., O'Leary D.D., Cairney J., Wade T.J. Adverse childhood experiences and the cardiovascular health of children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2013;13:208. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-208>.
 37. Hughes K., Bellis M.A., Hardcastle K.A., Sethi D., Butchart A., Mikton C. et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4).
 38. Lin L., Wang H.H., Lu C., Chen W., Guo Y.Y. Adverse childhood experiences and subsequent chronic diseases among middle-aged or older adults in China and associations with demographic and socioeconomic characteristics. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130143. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30143>.
 39. Klassen S.A., Chirico D., O'Leary D.D., Cairney J., Wade T.J. Linking systemic arterial stiffness among adolescents to adverse childhood experiences. *Child Abuse Negl*. 2016;56:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2016.04.002>.
 40. Hakulinen C., Pulkki-Råback L., Elovainio M., Kubzansky L.D., Jokela M., Hintsanen M. et al. Childhood psychosocial cumulative risks and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med*. 2016;78(2):171–181. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000246>.
 41. Renna M.E., Peng J., Shrout M.R., Madison A.A., Andridge R., Alfano C.M. et al. Childhood abuse histories predict steeper inflammatory trajectories across time. *Brain Behav Immun*. 2021;91:541–545. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.012>.
 42. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(6):17–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770121/>.

43. Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G.P., Baker D.G. Developmental trajectories of early life stress and trauma: a narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. *Front Psychiatry*. 2019;10:118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>.
44. Mariani N., Borsini A., Cecil C.A.M., Felix J.F., Sebert S., Cattaneo A. et al. Identifying causative mechanisms linking early-life stress to psycho-cardio-metabolic multi-morbidity: The Early Cause project. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245475>.
45. van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>.
46. Maniam J., Antoniadis C., Morris M.J. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:73. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00073>.
47. Baumeister D., Akhtar R., Ciufolini S., Pariante C.M., Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>.
48. Hostinar C.E., Lachman M.E., Mroczek D.K., Seeman T.E., Miller G.E. Additive contributions of childhood adversity and recent stressors to inflammation at midlife: Findings from the MIDUS study. *Dev Psychol*. 2015;51(11):1630–1644. <https://doi.org/10.1037/dev0000049>.
49. Sharp G.C., Salas L.A., Monnereau C., Allard C., Yousefi P., Everson T.M. et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Gen*. 2017;26(20):4067–2085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx290>.
50. Alexander N., Kirschbaum C., Wankerl M., Stauch B.J., Stalder T., Steudte-Schmiedgen S. et al. Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.020>.
51. Parmar P., Lowry E., Cugliari G., Suderman M., Wilson R., Karhunen V. et al. Association of maternal prenatal smoking GFI₁-locus and cardio-metabolic phenotypes in 18,212 adults. *EBioMedicine*. 2018;38:206–216. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.066>.
52. Kundakovic M., Gudsnek K., Herbstman J.B., Tang D., Perera F.P., Champagne F.A. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(22):6807–6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>.
53. Eberle C., Fasig T., Brüseke F., Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245386>.
54. Ridout K.K., Khan M., Ridout S.J. Adverse childhood experiences run deep: toxic early life stress, telomeres, and mitochondrial DNA copy number, the biological markers of cumulative stress. *Bioessays*. 2018;40(9):e1800077. <https://doi.org/10.1002/bies.201800126>.
55. Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J., Lane J., Moes A., Grove M.L. et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(11):1247–1255. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3683>.
56. Cowan C.S.M., Stylianakis A.A., Richardson R. Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats. *Dev Cogn Neurosci*. 2019;37:100627. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100627>.
57. Pusceddu M.M., Aidy S.E., Crispie F., O'Sullivan O., Cotter P., Stanton C. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) reverse the impact of early-life stress on the gut microbiota. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139721>.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; yuliakoba777@gmail.com

Дятлова Анна Александровна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; anndiatlova@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Yulia V. Koba, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; yuliakoba777@gmail.com

Anna A. Dyatlova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; anndiatlova@mail.ru

Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей

И.А. Ларькова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>, inna_larkova@mail.ru

В.А. Ревякина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>, 5356797@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Проблема профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей остается чрезвычайно актуальной задачей. Несмотря на то что более чем в 90% случаев этиологическим фактором ОРИ являются вирусы, факт активного применения антибактериальных препаратов в лечении пациентов с данной патологией наряду с отсутствием эффективных противовирусных средств не может не вызывать все большую озабоченность, поскольку это сопряжено с ростом бактериальной резистентности, сенсibilизации, а также воспалительных заболеваний, а значит, требует разработки совершенно иных альтернативных методов лечения. С момента открытия микробиома человека в течение последних двух десятилетий активно изучаются не только микробиота как участник инфекционного процесса, но и пробиотики как фактор управления иммунными реакциями макроорганизма при вирусных инфекциях. Кроме того, в научной литературе продемонстрирована противовирусная активность разных пробиотических штаммов, что объясняет интерес научного сообщества к применению пробиотиков при ОРИ, тем более что пробиотики показали не только эффективность, но и высокую безопасность у пациентов разных возрастных групп, в том числе младенцев. Таким образом, обзор литературы показал, что имеющиеся на сегодня данные как клинических исследований, так и экспериментальных работ по применению пробиотиков при ОРИ свидетельствуют о потенциальных возможностях подобной инновационной стратегии не только для профилактики, но и для лечения острого периода заболевания, что должно стать основанием для ее более широкого внедрения в практику врача.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, пробиотик, микробиота, иммуномодуляция, противовирусный эффект

Для цитирования: Ларькова И.А., Ревякина В.А. Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(6):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children

Inna A. Larkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>, inna_larkova@mail.ru

Vera A. Revyakina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>, 5356797@mail.ru

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

² National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The problem of prevention and treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract remains extremely at the top. Although viruses are the etiological factor in more than 90% of acute respiratory infections, the fact of the active use of antibiotics in the treatment of patients with this pathology, along with the lack of effective antiviral agents can cause increasing concern, since this is associated with an increase in bacterial resistance, sensitization and inflammatory diseases and therefore requires the development of completely different alternative methods of treatment. Since the discovery of the human microbiome over the past two decades, not only the microbiota as a participant in the infectious process, but also probiotics as a factor in managing the immune responses of the macroorganism in viral infections have been actively studied. In addition, the antiviral activity of different probiotic strains has been demonstrated in the scientific literature, which explains the interest of the scientific community in the use of probiotics in acute respiratory infections, especially since probiotics have shown not only efficacy, but also high safety in patients of different age groups, including infants. Thus, the literature review showed that the currently available data both from clinical studies and experimental work on the use of probiotics in acute respiratory infections indicate the potential of such an innovative strategy not only for the prevention but also for the treatment of the acute period of the disease, which should be the basis for its wider use in real practice.

Keywords: acute respiratory viral infections, probiotic, microbiota, immunomodulation, antiviral effect

For citation: Larkova I.A., Revyakina V.A. An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей являются основной причиной детской заболеваемости во всем мире. Частота ОРИ и связанные с ними расходы на медицинское обслуживание несут серьезное бремя для здравоохранения всех стран. Так, например, в США прямые и косвенные расходы на ведение больных с респираторными инфекциями ежегодно составляют около 40 млрд долл. [1]. Несмотря на то что более чем в 90% случаев этиологическим фактором ОРИ являются вирусы, факт активного применения антибактериальных препаратов в лечении пациентов с данной патологией не может не вызывать все большую озабоченность, поскольку это сопряжено с ростом бактериальной резистентности, сенсibilизации, а также воспалительных заболеваний. В связи с этим поиск альтернативных методов профилактики и лечения ОРИ верхних дыхательных путей является актуальной задачей. Одной из инновационных стратегий следует считать использование пробиотиков как нового безопасного и эффективного подхода к решению данной проблемы.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОБИОТИКОВ

Если говорить о клинических исследованиях, то наиболее цитируема публикация Q. Nao и et al., которые проанализировали 14 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих назначение пробиотиков с плацебо для профилактики острых инфекций верхних дыхательных путей. Было обнаружено, что применение пробиотиков достоверно снижало частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и использование антибиотиков по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [2].

N. Waki et al. показали, что непрерывный прием школьниками напитка с пробиотиком, содержащим *Lactobacillus brevis*, продемонстрировал снижение у них заболеваемости гриппом. Особенно заметным этот эффект был у детей, которые не вакцинировались против гриппа [3].

G.J. Leyer et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 326 детей отметили, что ежедневный прием пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus* NCFM или *Lacidophilus* NCFM в комбинации с *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07) в течение 6 мес. у детей в возрасте 3–5 лет при появлении у них симптомов простуды и гриппа оказался эффективным способом снижения температуры, ринореи, частоты кашля, продолжительности и частоты назначения антибиотиков [4].

В нескольких исследованиях было обнаружено, что пероральный прием взрослыми и пожилыми добровольцами лактобацилл или кисломолочного напитка с пробиотическими штаммами (*Lactobacillus fermentum* CECT5716, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 и CECT 7316), потребляемых за несколько недель до и (или) после вакцинации против гриппа, повышают уровень специфичных для гриппа антител IgA и IgG [5–7].

В 2014 г. S. King et al., изучая влияние пробиотиков на продолжительность ОРИ у здоровых детей и взрослых, опубликовали метаанализ, который включал 20 рандомизированных контролируемых исследований различной продолжительности, в которых сравнивали штаммы *Lactobacillus* и (или) *Bifidobacterium*, потребляемые перорально с плацебо или без лечения. 10 исследований были проведены у детей в возрасте 1–12 лет и 10 – у взрослых в возрасте 18–67 лет. Этот метаанализ показал, что потребление пробиотиков значительно сокращало продолжительность эпизодов заболевания, количество дней болезни на человека и количество дней отсутствия в детском саду / школе [8].

Особый интерес представляет систематический обзор и метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с 2001 по 2016 г. в Америке, Европе и Азии, в которых участвовало 6269 детей. Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Продолжительность лечения пробиотиками составляла от 5 дней до 12 мес., и большинство исследований проводилось в течение более 3 мес. в зимний период. Продукты, использованные в этих исследованиях, включали единственный штамм пробиотиков, таких как *L. rhamnosus* HN001, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 и *L. fermentum* CECT5716 или смесь нескольких пробиотических штаммов в стандартных дозах, а также синбиотики [9].

В 17 исследованиях, в которых участвовали 4513 детей, сообщалось, что добавление пробиотиков, а также синбиотиков оказало значительное влияние на сокращение числа детей, имеющих по крайней мере 1 эпизод респираторных симптомов [10–23]. S. Rautava et al. в двойном слепом контролируемом исследовании показали, что пробиотики (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12) при длительном 12-месячном применении могут быть безопасным средством снижения риска раннего острого среднего отита и использования антибиотиков, а также риска повторной респираторной инфекции у младенцев [22].

В 9 исследованиях, включавших 2817 детей, были представлены данные о продолжительности эпизода заболевания, которая была определена как общая сумма продолжительности эпизода заболевания (в днях), разделенная на общее количество эпизодов болезни, зафиксиро-

рованных у участников исследования. При этом результаты показали, что не было статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между группой детей, получавших пробиотики, и группой плацебо [10, 11, 14–16, 24, 25].

В 6 исследованиях, в которых участвовало 2067 детей, было проанализировано количество дней, когда дети были больны. У детей, получавших пробиотики, была меньшая длительность эпизода ОРИ по сравнению с детьми, принимавшими плацебо [4, 15–17, 25].

У детей, получавших пробиотик, по сравнению с детьми, которые принимали плацебо, было отмечено уменьшение дней пропуска занятий в школе, посещения детских дошкольных учреждений в 8 исследованиях с участием 1499 детей [10, 13, 16, 17, 24, 25]. При этом Н. Kloster Smerud et al. в плацебо-контролируемом исследовании 7-месячного приема кисломолочного продукта, содержащего 3 пробиотических штамма *LGG*, *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* Bb-12, с участием 240 детей в возрасте от 12 до 36 мес. в первый год посещения детского сада не обнаружили значимого влияния на респираторные симптомы, улучшение касалось только желудочно-кишечных проявлений [16]. Аналогичные результаты были получены у младенцев, которых кормили смесью с добавлением *L. reuteri* или *B. lactis* [25].

Также документально подтверждено влияние пробиотиков на профилактику острых инфекций верхних дыхательных путей, вызываемых определенными вирусами. Рандомизированное контролируемое испытание с участием 94 недоношенных новорожденных показало, что смесь галактоолигосахаридов и полидекстрозы с пребиотиками (1 : 1) или пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG, назначенный между 3-м и 60-м днем жизни, снижают частоту ассоциированных с риновирусом инфекций в 2–3 раза по сравнению с плацебо [4, 13–16, 20–26].

Нужно заметить, что в большинстве вышеперечисленных исследований положительный эффект в отношении респираторных симптомов был отмечен в отношении штамма *L. rhamnosus* GG, а в отношении штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) данные противоречивы: от отсутствия эффекта до значимого в уменьшении респираторных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста.

И все же все вышеуказанные исследования по применению пробиотиков являются профилактическими. Только 3 исследования, рассмотренные в данном мета-анализе, можно считать лечебными, так как в них оценивались возможности пробиотиков непосредственно в лечении острого среднего отита, при этом было отмечено уменьшение применения антибиотиков у детей [27–29].

Однако, в последние несколько лет стали появляться публикации, освещающие возможности различных пробиотиков купировать развитие ОРИ и предупреждать возникновение осложнений. В 2018 г. R.P. Laurson и I. Hojsak опубликовали метаанализ по оценке штамм-специфических пробиотических эффектов на продолжительность респираторных инфекций у детей, посещающих детские сады. Этот метаанализ включал 15 рандоми-

зированных контролируемых исследований с участием 5121 ребенка в возрасте от 3 мес. до 7 лет. В 12 рандомизированных контролируемых исследованиях было также показано, что штамм *L. rhamnosus* GG может быть умеренно эффективным в сокращении продолжительности эпизода респираторной инфекции, а *B. animalis* ssp. *lactis* Bb-12 не влиял на продолжительность заболевания [30].

A.S. Lau et al. изучали влияние *Bifidobacterium longum* BB536 на заболевания верхних дыхательных путей у 219 детей в возрасте 2–6 лет в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Дети получали пакетик (1 г), содержащий либо *B. longum* (5×10^9 КОЕ), либо плацебо. Спустя 10 мес. приема было отмечено, что в группе детей, принимавших пробиотик, продолжительность боли в горле уменьшилась (46%) с незначительным уменьшением продолжительности лихорадки (27%), насморка (15%) и кашля (16%) по сравнению с детьми, принимавшими плацебо. Кроме того, численность рода *Faecalibacterium*, часто ассоциированной с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, была значительно выше в основной исследуемой группе ($P < 0,05$) по сравнению с группой плацебо [31].

М. Bustamante et al. считают, что употребление синбиотических продуктов, состоящих из комбинации пробиотиков и пребиотиков, может уменьшить инфекцию дыхательных путей, а также продолжительность и тяжесть заболевания [32].

Интересны данные R.B. Turner et al., которые в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании определили эффект от введения *Bifidobacterium animalis* подвида *Lactis* B1-04 на врожденный и адаптивный ответ при экспериментальном заражении взрослых добровольцев риновирусной инфекцией, показав, в частности, что прием внутрь B1-04 может влиять на исходное состояние врожденного иммунитета и на последующую реакцию человека на риновирусную инфекцию, влиять на репликацию вируса, не оказывая при этом влияния на тяжесть симптомов [33].

Н. Zhang et al. на популяции взрослых в одноцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом проспективном исследовании показали, что потребление пробиотиков (применялась смесь пробиотиков *L. paracasei* и *L. casei* 431® (не менее 3×10^7 КОЕ/мл) и *Lactobacillus fermentum* PCC® (не менее 3×10^6 КОЕ/мл)) значительно снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и гриппоподобных симптомов по сравнению с плацебо. При этом в исследуемой группе был обнаружен значительно более высокий уровень сывороточного интерферона γ и кишечного sIgA по сравнению с группой плацебо [34].

Не менее интересны и данные экспериментальных работ. Так, Т. Kawahara et al. на зараженных гриппом мышах показали, что пероральное введение *Bifidobacterium longum* приводило к улучшению клинических симптомов, снижению смертности, подавлению воспаления в нижних дыхательных путях и снижению титров вирусов и провоспалительных цитокинов. Исследователи предположили, что механизм *Bifidobacterium longum* против вируса гриппа включает в себя активацию врожденного иммунитета за счет значительного увеличения активности естествен-

ных клеток-киллеров в легких и селезенке и значительно увеличения экспрессии легочных генов – активаторов естественных клеток-киллеров, таких как интерферон γ , интерлейкин 2 (IL-2), IL-12 и IL-18. Исследователи пришли к выводу, что пробиотик *Bifidobacterium longum* может использоваться в качестве профилактического средства в борьбе с эпидемией гриппа [35].

Н. Goto et al. отметили, что за счет усиления активности естественных клеток-киллеров живые и неживые *Lactobacillus acidophilus* штамма L-92 проявили защитные эффекты против инфекции вируса гриппа в моделях мышей, инфицированных интраназально вирусом гриппа (H1N1) [36].

В целом ряде исследований было подтверждено, что пероральное введение мышам различных штаммов лактобацилл обеспечивает их защиту от заражения вирусом гриппа за счет подавления репликации вируса через индукцию экспрессии генов или модуляцию врожденного иммунитета хозяина [37–40]. При этом исследователи выделяют такие штаммы, как *Lactobacillus plantarum* AYA, *Lactobacillus plantarum* DK119, *Lactobacillus gasseri* SBT 2055, *Lactobacillus brevis* KB290.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хотя точные механизмы действия пробиотиков при респираторных инфекциях не установлены, прежде всего можно думать о взаимодействии между микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой как потенциальном механизме, с помощью которого пробиотик может влиять на вирусное заболевание верхних дыхательных путей. Исследования на животных моделях показывают, что микробиом кишечника обеспечивает стимуляцию врожденной иммунной системы, которая модулирует восприимчивость хозяина к вирусной инфекции [41].

В дополнение к местным эффектам конкурентной колонизации кишечника, борьбе с потенциальными патогенами, модуляции барьерной функции кишечника и проницаемости, пробиотики, как было показано, обладают различными иммуномодулирующими эффектами в организме хозяина [42–44]. Было показано, что пробиотики могут влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ через экзополисахариды [45]. Есть данные о том, что пробиотики могут увеличивать количество и активность лейкоцитов, нейтрофилов и естественных клеток-киллеров [46]. S. Oliva et al. показали, что пробиотики способны увеличивать экспрессию IL-10 и снижать экспрессию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , IL-1 β и IL-8 [47]. Кроме того, пробиотики могут поддерживать более высокий уровень иммуноглобулина А в слюне, кишечнике и продуцировать бактериоцины и реутерин, обладающие антимикробной активностью [48].

Доказано, что пробиотики обладают врожденными способностями в отношении антагонизма и экспрессии рецепторов, связывания и экспрессии адапторных белков, экспрессии регуляторных сигнальных молекул, индукции микро-РНК (рибонуклеиновой кислоты), толерантности

к эндотоксинам, секреции иммуномодулирующих белков, липидов и метаболитов для модуляции иммунной системы. Пробиотические бактерии подавляют воспаление, ингибируя различные сигнальные пути, такие как ядерный путь NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный ядерный фактор), связанный с изменениями в митоген-активируемых протеинкиназах и путями распознавания образов. К эффектам модуляции следует отнести и продукцию цитокинов эпителиальными клетками, повышение секреции муцина и активности фагоцитоза, активацию Т-клеток, естественных киллеров, стимуляцию продукции иммуноглобулина А и снижение пролиферации Т-клеток [24, 49, 50].

Именно благодаря современным исследованиям с большой доказательной базой пробиотики можно рассматривать как важный фактор управления иммунными реакциями при респираторных вирусных инфекциях, что стало поводом для серьезного анализа возможностей применения пробиотиков, в том числе и при новой коронавирусной инфекции, что нашло отражение в мировой научной литературе. Так, в обзоре K. Singh и A. Rao постулируются перспективность и необходимость применения подобной терапии при коронавирусной инфекции, так как пробиотики могут препятствовать процессу адсорбции путем прямого связывания с вирусом и ингибирования его проникновения в эпителиальные клетки, а через противомикробные пептиды и муцины ингибировать пролиферацию вируса либо нейтрализовать вирус, в том числе путем синтеза секреторных IgA. Кроме того, противовирусный эффект может осуществляться и через активацию макрофагов и дендритных клеток, а также активацию Т1-иммунитета [51].

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВОГО ИММУНОПРОБИОТИКА ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

На отечественном рынке появился первый мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, состоящий из 17 штаммов пробиотических культур (*Lactobacillus casei* BPL0004, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactobacillus fermentum* PXN 44, *Lactobacillus paracasei* PXN 37, *Lactobacillus reuteri* PXN 49, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium lactis* BPL 93, *Lactobacillus bulgaricus* PXN 39, *Lactococcus lactis* PXN 63, *Streptococcus thermophilus* PXN 66) в дозе 4 млрд в 1 капсуле (что значительно выше, чем традиционно используемые дозы), который рекомендован к применению как для профилактики ОРИ в период сезонной заболеваемости, так и для лечения острого периода у детей старше 2 лет и взрослых в течение 7–14 дней, при этом схема приема максимально проста: 1–4 капсулы однократно утром в зависимости от цели терапии (табл.). Очень важно, что все используемые штаммы пробиотических культур имеют оригинальное происхождение, обеспечивают синергизм действия и включены в перечень европейского каче-

ства. При этом особенности производства обеспечивают высокую жизнеспособность штаммов: препарат соответствует стандарту GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Эффективность мультиштаммового иммунопробиотика в абилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период повышенной сезонной заболеваемости ОРИ была высоко оценена в открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении с участием 93 детей старше 3 лет, что проявилось улучшением показателя индекса здоровья у 98,3% чел. [52].

Но особый интерес представляет пилотное исследование в 2021 г., в котором был проведен анализ эффективности и безопасности препарата Бак-Сет® Колд/Флю при назначении его в остром периоде ОРИ в первые часы заболевания с участием 82 детей 2–10 лет. Дети обеих групп получали одинаковую симптоматическую терапию ОРИ: промывание носа морской водой, жаропонижающие – парацетамол или ибупрофен при лихорадке выше 38,5 °С, деконгестанты. Дети основной группы (n = 45) дополнительно получали тестируемый мультиштаммовый иммунопробиотик по следующей схеме: по 2 капс. (8 × 10⁹ КОЕ) 1 раз в день утром после еды в течение 1 нед., начиная с 1–2-го дня ОРИ. В основной группе медиана (Me) продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней (p < 0,001). Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4° (37,2–37,9) у детей основной группы и 38,7° (37,5–38,9) у детей из группы сравнения (p < 0,001). Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дня у пациентов основной группы; 5,0 (4,0–5,0) дней у пациентов из группы сравнения (p < 0,001). Исследователи отметили, что включение препарата Бак-Сет® Колд/Флю в схему терапии ОРИ приводило к статистически значимой нормализации таких показателей гемограммы, как общее число лейкоцитов, лимфоцитов, а также лейкоцитарной формулы. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови позволило констатировать статистически значимое увеличение количества Т-регуляторных, цитотоксических

● **Таблица.** Схема приема Бак-Сет® Колд/Флю

● **Table.** Medication regimen of the Bac-Set®Cold/Flu

Возраст	Профилактика ОРИ	Контакт с заболевшим и первые признаки ОРИ
От 2 до 12 лет	1 капс. 1 раз в день	2 капс. 1 раз в день
От 12 до 18 лет	2 капс. 1 раз в день	3 капс. 1 раз в день
Старше 18 лет	2 капс. 1 раз в день	4 капс. 1 раз в день
Курс приема	2 нед. (прием можно повторить через 2 нед.)	1 нед.

и В-лимфоцитов и, как следствие, нормализацию иммунорегуляторного индекса в группе пациентов, получавших мультиштаммовый иммунопробиотик. Под влиянием иммунопробиотика у пациентов основной группы была выявлена тенденция к увеличению содержания сывороточного IgA [53]. Исследователи также отметили высокую безопасность и хорошую переносимость мультиштаммового иммунопробиотика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодня литературные данные как клинических исследований, так и экспериментальных работ по применению пробиотиков при ОРИ свидетельствуют о потенциальных возможностях подобной инновационной стратегии, прежде всего в качестве профилактического средства. Однако остаются открытыми вопросы выбора оптимального сочетания тех или иных пробиотических штаммов, режима их применения и дозозависимого эффекта, особенно для лечения острого периода заболевания.

Результаты клинических исследований по эффективности и безопасности мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю при ОРИ у детей должны стать основанием для его более широкого применения в практике. 

Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2022

Принята в печать / Accepted 16.03.2022

Список литературы / References

- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–494. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>.
- Hao Q., Lu Z., Dong B.R., Huang C.Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub2>.
- Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(6):565–571. <https://doi.org/10.1111/lam.12340>.
- Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouwehand A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics.* 2009;124(2):e172–179. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2666>.
- Bosch M., Méndez M., Pérez M., Farran A., Fuentes M.C., Cuñé J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):504–509. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200023>.
- Boge T., Rémy M., Vaudaine S., Tanguy J., Bourdet-Sicard R., van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine.* 2009;27(41):5677–5684. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.094>.
- Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonollá J., Navas M. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.004>.
- King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
- Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509>.

10. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyslin L.P., Guta N.V., Yandoy B.V. Role of short-term use of L. acidophilus DDS-1 and B. lactis UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(4):463–469. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.171>.
11. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2010;29(3):312–316. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.09.008>.
12. Cazzola M., Pham-Thi N., Kerihuel J.C., Durand H., Bohbot S. Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter diseases in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(5):271–278. <https://doi.org/10.1177/1753465810379010>.
13. Hojsak I., Močić Pavić A., Kos T., Dumančić J., Kolaček S. Bifidobacterium animalis subsp. lactis in prevention of common infections in healthy children attending day care centers - Randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2016;35(3):587–591. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.004>.
14. Hojsak I., Tokić Pivac V., Močić Pavić A., Pasini A.M., Kolaček S. Bifidobacterium animalis subsp. lactis fails to prevent common infections in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):680–684. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102004>.
15. Kloster Smerud H., Ramstad Kleiveland C., Roll Mosland A., Grave G., Birkeland S.E. Effect of a probiotic milk product on gastrointestinal and respiratory infections in children attending day-care. *Microb Ecol Health Dis.* 2008;20:80–85. <https://doi.org/10.1080/08910600801924928>.
16. Kumpu M., Kekkonen R.A., Kautiainen H., Järvenpää S., Kristo A., Huovinen P. et al. Milk containing probiotic Lactobacillus rhamnosus GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1020–1023. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.62>.
17. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322(7298):1327. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7298.1327>.
18. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A. et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):810–814. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828df4f3>.
19. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milosević M., Krznarić Z., Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1171–1177. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2568>.
20. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105(3):409–416. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003685>.
21. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Jokela J.T., Söderling E.M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res.* 2016;79(1–1):65–69. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.174>.
22. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1722–1726. <https://doi.org/10.1017/S0007114508116282>.
23. Rerksupphaphol S., Rerksupphaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr Int.* 2012;54(5):682–687. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03647.x>.
24. Cáceres P., Montes S., Vega N., Cruchet S., Brunser O., Gotteland M. Effects of Lactobacillus rhamnosus HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;5(4):353–362. <https://doi.org/10.3233/JPI-2010-0267>.
25. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005;115(1):5–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1815>.
26. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>.
27. Hatakka K., Blomgren K., Pohjavuori S., Kajjalainen T., Poussa T., Leinonen M. et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children: a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr.* 2007;26(3):314–321. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.01.003>.
28. Roos K., Håkansson E.G., Holm S. Effect of recolonisation with “interfering” alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322(7280):210–212. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7280.210>.
29. Skovbjerg S., Roos K., Holm S.E., Grahn Håkansson E., Nowrouzian F., Ivarsson M. et al. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):92–98. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.137414>.
30. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
31. Lau A.S., Yanagisawa N., Hor Y.Y., Lew L.C., Ong J.S., Chuah L.O. et al. Bifidobacterium longum BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Benef Microbes.* 2018;9(1):61–70. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0063>.
32. Bustamante M., Oomah B.D., Oliveira W.P., Burgos-Díaz C., Rubilar M., Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65(2):245–264. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00759-3>.
33. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., Steinke J.W., Patrie J.T., Muehling L.M. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2017;8(2):207–215. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0160>.
34. Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannelly H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol.* 2018;3(2):113–120. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.03.001>.
35. Kawahara T., Takahashi T., Oishi K., Tanaka H., Masuda M., Takahashi S. et al. Consecutive oral administration of Bifidobacterium longum MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol.* 2015;59(1):1–12. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12210>.
36. Goto H., Sagitani A., Ashida N., Kato S., Hirota T., Shinoda T., Yamamoto N. Anti-influenza virus effects of both live and non-live Lactobacillus acidophilus L-92 accompanied by the activation of innate immunity. *Br J Nutr.* 2013;110(10):1810–1818. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001104>.
37. Kikuchi Y., Kunitoh-Asari A., Hayakawa K., Imai S., Kasuya K., Abe K. et al. Oral administration of Lactobacillus plantarum strain AYA enhances IgA secretion and provides survival protection against influenza virus infection in mice. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086416>.
38. Nakayama Y., Moriya T., Sakai F., Ikeda N., Shiozaki T., Hosoya T. et al. Oral administration of Lactobacillus gasseri SBT2055 is effective for preventing influenza in mice. *Sci Rep.* 2014;4:4638. <https://doi.org/10.1038/srep04638>.
39. Park M.K., Ngo V., Kwon Y.M., Lee Y.T., Yoo S., Cho Y.H. et al. Lactobacillus plantarum DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e75368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075368>.
40. Waki N., Yajima N., Suganuma H., Buddle B.M., Luo D., Heiser A., Zheng T. Oral administration of Lactobacillus brevis KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2014;58(1):87–93. <https://doi.org/10.1111/lam.12160>.
41. Pang I.K., Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev.* 2012;245(1):209–226. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x>.
42. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L., Michaelsen K.F., Paerregaard A. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(11):4949–4956. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.11.4949-4956.1999>.
43. Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. <https://doi.org/10.3390/nu3010104>.
44. Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 Suppl.):S189–197. <https://doi.org/10.2223/JPED.1559>.
45. Hidalgo-Cantabrana C., Sánchez B., Milani C., Ventura M., Margolles A., Ruas-Madiedo P. Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in Bifidobacterium spp. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(1):9–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02977-13>.
46. Guillemand E., Tanguy J., Flavigny A., de la Motte S., Schrezenmeier J. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(5):455–468. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719882>.
47. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F., Mallardo S., Rossi P., Patrizi G. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(3):327–334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x>.
48. Fooks L.J., Gibson G.R. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr.* 2002;88(1 Suppl.):S39–49. <https://doi.org/10.1079/BJN20020628>.
49. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., Gómez-Llorente C., Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.

50. Gogineni V.K., Morrow L.E., Malesker M.A. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health*. 2013;1(1):1000101. <https://doi.org/10.4172/2329-8901.1000101>.
51. Singh K., Rao A. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res*. 2021;87:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>.
52. Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
53. Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. *Медицинский совет*. 2022;(1):212–224. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.
Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbayeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T. Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

Информация об авторах:

Ларькова Инна Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; inna_larkova@mail.ru

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; 5356797@mail.ru

Information about the authors:

Inna A. Larkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergy, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia; inna_larkova@mail.ru

Vera A. Revyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergy, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia; 5356797@mail.ru

Ожирение, кесарево сечение, антибиотики и их негативное влияние на микробиоту грудного молока

А.Е. Кучина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Автономная регуляция состава грудного молока по принципу «здесь и сейчас» в соответствии с потребностями ребенка – пожалуй, самый уникальный и загадочный механизм. В физиологических условиях первые капли молока богаты антиоксидантами, необходимыми новорожденному для борьбы с кислородным голоданием. Молоко для вскармливания мальчиков более питательное, а ночное молоко богато мелатонином, способным успокоить и усыпить младенца. К сожалению, не всегда условия, окружающие беременную женщину и новорожденного, можно назвать естественными. Множество внешних факторов рассматриваются в контексте риска неблагоприятного воздействия на состояние здоровья матери и ребенка. В статье обсуждаются наиболее распространенные факторы, искажающие микробиоту грудного молока: ожирение, способ родоразрешения, антибиотикопрофилактика. Кесарево сечение, значительно обедняющее бактериальное разнообразие грудного молока, по некоторым данным признается наиболее весомым фактором. Связанное с ним нарушение микробной колонизации в младенчестве ведет к высокому риску развития воспалительных заболеваний кишечника (в т. ч. болезни Крона и язвенного колита), сахарного диабета, ревматоидного артрита и целиакии у детей. Однако есть и другое мнение, приписывающее все последствия кесарева сечения необходимой в большинстве стран предоперационной антибиотикопрофилактике. Ожирение матери также приводит к низкому микробному разнообразию и обеднению грудного молока представителями рода *Bifidobacterium*, что, в свою очередь, ведет к снижению иммуномодулирующего потенциала грудного молока у этих женщин. Зачастую эти три фактора составляют порочный круг проблем, препятствующих естественному и правильному процессу формирования здорового микробиома новорожденного, требуют индивидуального подхода и профессиональной педиатрической помощи.

Ключевые слова: микробиота грудного молока, кесарево сечение, ожирение, антибиотикопрофилактика

Для цитирования: Кучина А.Е., Захарова И.Н. Ожирение, кесарево сечение, антибиотики и их негативное влияние на микробиоту грудного молока. *Медицинский совет*. 2022;16(6):152–157. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-152-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity, caesarean section, antibiotics and their impact on the distortion of the breast milk microbiota

Anastasiya E. Kuchina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The autonomous regulation of the composition of breast milk according to the baby's needs is perhaps the most unique and mysterious mechanism. Under physiological conditions, the first drops of milk are rich in antioxidants that the newborn needs to combat oxygen deprivation. Milk to nourish boys is more nutritious and night milk is rich in melatonin, which can soothe and put the baby to sleep. Unfortunately, the conditions surrounding a pregnant woman and her newborn baby are not always natural. Many external factors are considered in the context of the risk of adverse effects on the health of the mother and the baby. This article discusses the most common factors that distort the microbiota of breast milk: obesity, delivery mode and antibiotic prophylaxis. Caesarean section, which significantly depletes the bacterial diversity of breast milk, is reported to be the most important factor. The associated disruption of microbial colonisation in infancy leads to a high risk of inflammatory bowel disease (including Crohn's disease and ulcerative colitis), diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and celiac disease in children. However, there is another opinion that attributes all the consequences of caesarean section to the necessary preoperative antibiotic prophylaxis in most countries. Maternal obesity also leads to low microbial diversity and impoverishment of breast milk with members of the *Bifidobacterium* genus, which in turn leads to reduced immunomodulatory potential of breast milk in these women. Often these three factors constitute a vicious circle of problems that interfere with the natural and proper process of forming a healthy microbiome in the newborn and require individualised and professional paediatric care.

Keywords: breast milk microbiota, caesarean section, obesity, antibiotic prophylaxis

For citation: Kuchina A.E., Zakharova I.N. Obesity, caesarean section, antibiotics and their impact on the distortion of the breast milk microbiota. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):152–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-152-157>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко (ГМ) характеризуется непостоянством состава, что, безусловно, является его преимуществом. Преобразования микро- и макроэлементных характеристик происходит автономно, согласно меняющимся потребностям ребенка. Наиболее видимые перемены характерны для периода новорожденности. Адаптация к новым условиям внеутробного существования определяется совокупностью приспособленческих реакций в организме не только ребенка, но и матери [1], что отражается на составе ГМ.

К автономной регуляции состава ГМ здоровых женщин можно отнести: принципиальные отличия молозива и зрелого ГМ [2], особенности аминокислотного состава, энергетических метаболитов, триацилглицеридов в ГМ в зависимости от географии и (или) этнической принадлежности [3, 4]; циркадные колебания мелатонина, кортизола и других биоактивных соединений, помогающие новорожденному синхронизироваться с внешней средой [5]; более высокие уровни лактозы в молоке женщин, которые часто кормят [4]. Высокое содержание углеводов отличает ГМ для младенцев мужского пола [6] и адипонектина для близнецов [7].

Ряд внешних факторов также оказывает влияние на состав ГМ, в большинстве случаев негативное. ГМ способно хранить следовые концентрации антибиотиков и передавать гены антибиотикорезистентности ребенку, даже в случае неизбежных ситуаций, например, при внутриутробной антибиотикопрофилактике при оперативных родах. Однако необходимо заметить, что имеет место и обратный защитный компенсаторный эффект. В случае когда ребенок получает ГМ 6 мес. и более, происходит снижение потенциала резистентности микробиоты кишечника ребенка к антибиотикам, полученным им еще внутриутробно от матери, при инфекционных заболеваниях в раннем возрасте или из внешней среды [8]. Способ родов также влияет на микроэлементный состав молока, что выражается в низких концентрациях железа, меди, цинка, марганца в ГМ у женщин после кесарева сечения (КС) [9]. ГМ женщин с ожирением содержит больше белка и жира, более высокие концентрации лептина, инсулина, С-реактивного белка и в некоторые моменты времени характеризуется низким содержанием углеводов по сравнению с молоком женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [10]. У женщин с сахарным диабетом в ГМ снижена концентрация лактозы и молочного жира, а при артериальной гипертензии в молоке выше уровни белка [11]. Курение кормящей женщины вызывает значительное понижение концентрации витамина Е – одного из главных антиоксидантов, что способствует усугублению процессов перекисного окисления

у новорожденных [12]. Совершенно очевидно, что перечисленные внешние факторы обсуждаются в контексте влияния на бактериальный состав ГМ.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА РОДОВ НА МИКРОБИОТУ ГРУДНОГО МОЛОКА

Вагинальные роды и ГМ – естественные физиологические составляющие здоровья ребенка. При естественных родах ребенок проходит родовые пути матери, выкладывается к ней на живот и имеет уникальную возможность первого самого важного (своевременного!) кормления, в то время как при КС ребенок через асептически обработанный кожный разрез попадает в руки акушера-гинеколога, затем неонатолога и далее в стерильные пеленки. M.G. Dominguez-Bello et al. удалось сравнить микробиом кожи детей этих двух групп сразу после рождения. При естественных родах он напоминал микробиоту влагалища их матери, а после КС оказался больше похож на микробиом поверхности кожи [13]. К сожалению, негативное влияние КС на микробиоту человека не ограничивается только лишь кожными покровами. Способ родоразрешения признается важным фактором, влияющим на становление микробиоты кишечника ребенка в период новорожденности [14, 15]. Еще на основе культуральных методов было продемонстрировано запоздание колонизации кишечника детей, рожденных путем КС, родами бактерий *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* [16]. Этой теме посвящен опубликованный в 2016 г. систематический обзор, который объединил результаты 692 исследований на основании современных молекулярно-генетических методов. Наиболее яркой отличительной чертой кишечной микробиоты детей после КС является низкое содержание бактерий родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, конкуренцию которым составляют потенциально патогенные *Clostridium spp.* и *Klebsiella* [15, 17].

Во всем мире параллельно с увеличением частоты плановых оперативных родов происходит рост неинфекционных заболеваний (метаболических, аутоиммунных, психических, онкологических) [18]. Дети, рожденные путем КС, подвержены высокому риску развития воспалительных заболеваний кишечника (в т. ч. болезни Крона и язвенного колита), сахарного диабета, ревматоидного артрита и целиакии [19]. Совершенно очевидно, что связующим звеном между двумя этими процессами, ростом заболеваемости и частоты КС является нарушение микробной колонизации в младенчестве, в т. ч. опосредованной изменениями микробиологических характеристик ГМ после оперативных родов.

По некоторым данным именно этот фактор оказывает наиболее сильное негативное влияние на микробиоту

ГМ матери, значительно обедняя его бактериальное разнообразие. Порядка 16 семейств бактерий, обнаруженных у женщин после естественных родов, не были выявлены в ГМ после КС [20]. Напротив, М. Toscano et al. обратили внимание на большее количество бактериальных узлов в случае КС, объясняя такой эффект обогащением ГМ бактериями окружающей среды. Действительно, первые порции молозива сразу после родов в случае КС оказались богаты накожными *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Prevotella spp.*, что существенно отличало эти образцы от тех, что получены от женщин при естественном родоразрешении [21].

R. Cabrera-Rubio et al. не ограничились двумя группами, выделив экстренное КС в отдельную категорию. Хотя общая бактериальная нагрузка в молозиве по их подсчетам не различалась между группами, плановое КС спровоцировало значительное снижение содержания *Leuconostocaceae* и повышение содержания *Carnobacteriaceae* на более поздних этапах лактации, что носило долгосрочный характер. Также было отмечено, что бактериальный состав молока после экстренного КС больше напоминал таковой при естественных родах, что дало основание предположить возможное участие гормональных механизмов в процессе микробного кастинга [22].

В молоке испанских и южноафриканских женщин после КС количество *Proteobacteria* в ГМ выше, чем при вагинальных родах, – к такому заключению пришла в 2016 г. рабочая группа Н. Kumar et al. [23]. Сосредоточившиеся на изучении содержания *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в ГМ, А. Soto и его команда показали видимое глазом снижение обоих родов бактерий в группе женщин с КС [24]. Противоположные результаты получили в 2017 г. ученые из Китая. Молочнокислые бактерии по их подсчетам оказались более характерны для женщин после оперативных родов [25]. К такому же мнению пришли ученые из Испании А. Voix-Amorós et al., выделив из ГМ женщин после КС существенно большее количество уникальных ОТЕ (оперативная таксономическая единица) и *Lactobacillus* ($p < 0,05$) [26]. В ряде исследований связь между микробиотой ГМ и способом родоразрешения не была обнаружена [27–31].

Стоит иметь в виду, что на территории большинства стран, в т. ч. нашей (в соответствии с протоколом лечения «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» [32]), КС проводится только в сочетании с обязательной предоперационной антибактериальной подготовкой с целью снижения риска маточных и раневых инфекций у матери [33]. Есть мнение, что негативное влияние фактора КС на микробиоту ГМ связано как раз с профилактическим введением антибактериальных препаратов перед операцией [24].

МИКРОБИОТА И АНТИБИОТИКИ

Многочисленными исследованиями подтверждено, что прием антибактериальных препаратов во время беременности, родов или в период лактации приводит к существенному нарушению состава кишечного разнообразия

как у матери, так и у ребенка [34]. Более того, подсчитано, что каждый лишний час воздействия антибиотика на мать ведет к снижению популяции *Bifidobacteria* в кишечнике ребенка на 7% [35]. При энтеромаммарном варианте транслокации бактерий кишечник матери делится аберрантной микробиотой с молочной железой, где, в свою очередь, также возможны дисбиотические нарушения, учитывая системное действие антибактериальных препаратов. В случаях, когда избежать приема антибиотиков невозможно, например, при подготовке к оперативным родам, возникают существенные затруднения, связанные с определением главных и второстепенных ролей для каждого из имеющихся факторов, даже с учетом применения сложных статистических методов многофакторного анализа. Именно поэтому в большинстве работ, посвященных изучению микробиоты ГМ, факт приема антибиотика является критерием невключения в исследование.

Разделить два коррелирующих фактора: способ родов и прием антибиотика удалось Н. Hermansson et al. из Финляндии, где антибиотикопрофилактика перед родами не является обязательной. Их наблюдение по поводу того, что представители рода *Bifidobacterium* присутствовали только в ГМ женщин, не получающих антибактериальный препарат, имеет большую ценность [20]. В нескольких работах прием антибиотиков детально оценивали на предмет наличия и (или) количественного содержания бифидо- и лактобактерий, роль которых в ГМ наиболее изучена. А. Soto et al. для более качественной оценки использовали два подхода: метод культивирования и качественную полимеразную цепную реакцию с набором специфичных для рода и вида праймеров. Прием антибиотиков на этапе беременности, родов или лактации существенно снизил шанс выявления в молоке кормящих *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* [24]. К аналогичному выводу пришли М. Padilha et al. в отношении представителей рода *Bifidobacterium*. Однако по их данным такой негативный эффект ограничивается только ранними сроками лактации с последующим восстановлением к стадии уже зрелого молока [36].

Относительно бактериального разнообразия мнения также расходятся: от демонстрации его существенного снижения [24, 36, 37] до видимого увеличения [20, 38]. S. Moossavi et al. вообще не обнаружили разницу в микробном разнообразии между двумя группами женщин [27]. Совсем недавно в рамках самого масштабного на сегодняшний день исследования микробиоты ГМ для недоношенных впервые был оценен вклад различных классов антибиотиков в дисбиоз молока. Относительно наиболее предпочтительных цефалоспоринов для предродовой подготовки или постнатальных рисков инфекционных осложнений показаны следующие ассоциации: более низкая численность *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Escherichia Shigella* и *Lactobacillus* при более высоких значениях *Acinetobacter* и *Pseudomonas*. Подсчитано, что каждый дополнительный день приема матерью антибиотиков был связан с ростом *Pseudomonas* и увеличением числа генов, ответственных за образова-

ние биопленок *P. aeruginosa* в материнском молоке [37], что повышает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей [39].

Следует также отметить, что, кроме создания условий для получения ребенком аберрантной флоры после рождения (уже независимо от срока гестации), антибиотикопрофилактика оказывает стойкие негативные эффекты на резистом и мобилом потомства посредством передачи через ГМ генов антибиотикорезистентности [8].

Таким образом, влияние антибиотикотерапии заключается не столько в изменении количества и разнообразия бактерий в ГМ, как показывают исследования, сколько в нарушении качественных характеристик микробиоты ГМ, имеющих как немедленные, так и долгосрочные последствия.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МИКРОБИОТУ ГРУДНОГО МОЛОКА

Материнское ожирение существенно повышает риски развития метаболических, иммунных, сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе у потомства, среди которых обсуждаются нарушение мозгового кровообращения (инсульты), ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, ожирение, нарушение когнитивных возможностей детей и др. [40, 41]. Широко обсуждаются механизмы реализации этих неблагоприятных последствий для здоровья ребенка, в т. ч. роль эпигенетического влияния, опосредованного аберрантной кишечной микробиотой при ожирении [41, 42]. На мышиных моделях показано, что пересадка стерильным грызунам кишечной микробиоты человека, страдающего ожирением, ведет к развитию у них такого же метаболического заболевания, демонстрируя прямую связь ожирения и микробиоты [43]. Состав кишечной микробиоты людей с ожирением существенно отличается от микробиоты людей с нормальной массой тела большей численностью *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Lactobacillus* (*Lactobacillus reuteri*), бóльшим соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* (*reuteri*) и меньшей численностью *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Faecalibacterium* (*Faecalibacterium prausnitzii*), *Bachantherobacillus* [44]. Микробиота кишечника беременной подчиняется тем же законам и способна делиться своим бактериальным составом с ГМ в период лактации, а значит, переходить по наследству новорожденному. Серия исследований М.С. Collado, R. Cabrera-Rubio et al., проведенных в 2010–2012 гг. и посвященных изучению влияния ожирения на качество микробиоты кишечника будущей матери, ГМ и кишечника ребенка, продемонстрировали весомость этого фактора [45–48]. По их данным ожирение матери приводит к низкому микробному разнообразию и высокой общей концентрации бактерий в ГМ, среди которых наиболее отличился *Staphylococcus aureus*, преобладание которого сохраняется до 1 мес. лактации. Значимо меньше у женщин с ожирением оказалось бактерий рода *Bifidobacterium*, которые практически истощились к 6 мес. лактации [46]. Такая же зависимость в отно-

шении последних была показана и при исследовании кишечной микробиоты матери и младенцев. Низкие концентрации *Bifidobacterium* и высокое содержание *Bacteroides*, *Clostridium*, *Staphylococcus* были характерны для диад из группы высокого ИМТ [47]. V. Davé et al. пришли к другому заключению: чем выше ИМТ, тем выше и микробное разнообразие в молоке. Ожирение по их данным приводит к потере численности *Streptococcus* [49]. Коллеги из Китая, кроме низкого содержания *Streptococcus*, обращают внимание на понижение численности *Lactobacillus* в ГМ женщин с высоким ИМТ после родов [50]. По мнению S. Moossavi et al., больше других при ожирении страдает разнообразие *Proteobacteria* в ГМ [27], а J.E. Williams et al. из отличительных особенностей ГМ женщин с ожирением отметили высокое содержание *Granulicatella*, роль которых еще предстоит выяснить [28]. Предполагают, что качественные изменения состава микробиоты приводят к снижению иммуномодулирующего потенциала ГМ у женщин с ожирением. Это выражается в низких уровнях TGF- β 2 (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста бета) и sCD14 (soluble CD14 (cluster of differentiation 14)), что ведет к нарушению тонкого равновесия между про- и противовоспалительными медиаторами, наследуемыми ребенком с ГМ матери. Данное обстоятельство имеет большое значение, особенно в рамках того, что в период новорожденности собственные иммунорегуляторные компоненты у ребенка почти не синтезируются, а значит, безусловно, повышается ценность получаемых извне источников. TGF- β 2 и интерлейкин 6 посредством регуляции синтеза IgA участвуют в развитии иммунного барьера слизистой кишечника ребенка, отвечают за развитие пищевой толерантности, снижение риска аллергических заболеваний, атопии у детей [45, 51, 52]. Кроме того, проблема ожирения у беременных женщин тесно сопряжена с риском родоразрешения путем КС, антибиотикопрофилактикой, отсроченным наступлением лактации и высокими шансами ее досрочного завершения [53], которые можно рассматривать как порочный круг проблем, препятствующих естественному и правильному процессу формирования здорового микробиома новорожденного [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачастую в клинической практике приходится сталкиваться с чередой связанных между собой неблагоприятных событий, каждое из которых требует индивидуального подхода и профессиональной помощи. К сожалению, педиатр не может повлиять ни на одно из звеньев этой печальной цепочки событий, но он должен осознавать значимость возможных неблагоприятных последствий для состояния здоровья ребенка и приложить все усилия для их предупреждения, а значит, сохранения и поддержки грудного вскармливания.



Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2022
Принята в печать / Accepted 10.02.2022

Список литературы / References

1. Genne H.A. *Детские болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 760 с.
2. Geppe N.A. *Children's diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 760 p. (In Russ.)
3. Тутельян В.А., Конь И.Я. *Детское питание*. 4-е изд. М.: МИА; 2017. 784 с.
4. Tutelyan V.A., Kon I.Ya. *Children food*. 4th ed. Moscow: MIA; 2017. 784 p. (In Russ.)
5. Yuan T., Qi C., Dai X., Xia Y., Sun C., Sun J. et al. Triacylglycerol Composition of Breast Milk during Different Lactation Stages. *J Agric Food Chem*. 2019;67(8):2272–2278. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06554>.
6. Gay M.C.L., Koleva P.T., Slupsky C.M., Toit E.D., Eggesbo M., Johnson C.C. et al. Worldwide Variation in Human Milk Metabolome: Indicators of Breast Physiology and Maternal Lifestyle? *Nutrients*. 2018;10(9):1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>.
7. Italianer M.F., Naninck E.F.G., Roelants J.A., van der Horst G.T.J., Reiss I.K.M., Goudoever J.B.V. et al. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2328. <https://doi.org/10.3390/nu12082328>.
8. Bzikowska-Jura A., Sobieraj P., Szostak-Wegierek D., Wesolowska A. Impact of Infant and Maternal Factors on Energy and Macronutrient Composition of Human Milk. *Nutrients*. 2020;12(9):2591. <https://doi.org/10.3390/nu12092591>.
9. Galante L., Lagström H., Vickers M.H., Reynolds C.M., Rautava S., Milan A.M. et al. Sexually Dimorphic Associations between Maternal Factors and Human Milk Hormonal Concentrations. *Nutrients*. 2020;12(1):152. <https://doi.org/10.3390/nu12010152>.
10. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra C., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>.
11. Wu M.Q., Wu D.Q., Yang Y., Zhou C.C., Yan C.H. Impact of delivery mode on the levels of essential trace elements in breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3293–3299. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571035>.
12. Sims C.R., Lipsmeyer M.E., Turner D.E., Andres A. Human milk composition differs by maternal BMI in the first 9 months postpartum. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):548–557. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa098>.
13. Amaral Y.N.D.V.D., Rocha D.M., Silva L.M.L.D., Soares F.V.M., Moreira M.E.L. Do maternal morbidities change the nutritional composition of human milk? A systematic review. *Cien Saude Colet*. 2019;24(7):2491–2498. <https://doi.org/10.1590/1413-8123201824718972017>.
14. Ortega R.M., López-Sobaler A.M., Martínez R.M., Andrés P., Quintas M.E. Influence of smoking on vitamin E status during the third trimester of pregnancy and on breast-milk tocopherol concentrations in Spanish women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):662–667. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.662>.
15. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
16. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., Henderson N., Jay M., Li H. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
17. Quin C., Gibson D.L. Human behavior, not race or geography, is the strongest predictor of microbial succession in the gut bacteriome of infants. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1143–1171. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1736973>.
18. Grönlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19–25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199901000-00007>.
19. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>.
20. Hederlingova J., Psenkova P., Zahumensky J. The impact of physiological peripart stress on the lifelong health of newborn. *Bratisl Med J*. 2017;118(6):324–327. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_063.
21. Andersen V., Möller S., Jensen P.B., Möller F.T., Green A. Caesarean Delivery and Risk of Chronic Inflammatory Diseases (Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Crohn's Disease, and Diabetes Mellitus): A Population Based Registry Study of 2,699,479 Births in Denmark During 1973–2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:287–293. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S229056>.
22. Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr*. 2019;6:4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>.
23. Toscano M., De Grandi R., Peroni D.G., Grossi E., Facchin V., Comberiati P., Drago L. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1109-0>.
24. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
25. Kumar H., du Toit E., Kulkarni A., Aakko J., Linderborg K.M., Zhang Y. et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01619>.
26. Soto A., Martín V., Jiménez E., Mader I., Rodríguez J.M., Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):78–88. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000347>.
27. Li S.W., Watanabe K., Hsu C.C., Chao S.H., Yang Z.H., Lin Y.J. et al. Bacterial Composition and Diversity in Breast Milk Samples from Mothers Living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol*. 2017;8:965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00965>.
28. Boix-Amorós A., Collado M.C., Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00492>.
29. Moossavi S., Sepehri S., Robertson B., Bode L., Goruk S., Field C.J. et al. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>.
30. Williams J.E., Carrothers J.M., Lackey K.A., Beatty N.F., York M.A., Brooker S.L. et al. Human milk microbial community structure is relatively stable and re-lated to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *J Nutr*. 2017;147(9):1739–1748. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248864>.
31. Urbaniak C., Angelini M., Gloor G.B., Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4:1. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0145-y>.
32. Corona-Cervantes K., García-González I., Villalobos-Flores L.E., Hernández-Quiroz F., Piña-Escobedo A., Hoyo-Vadillo C. et al. Human milk microbiota associated with early colonization of the neonatal gut in Mexican newborns. *PeerJ*. 2020;8:e9205. <https://doi.org/10.7717/peerj.9205>.
33. Pannaraj P., Li F., Cerini C., Bender J., Yang S., Rollie A. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
34. Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Кан Н.Е. и др. *Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2014. 44 с. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.
35. Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kan N.E. et al. *Cesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the postoperative period: clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2014. 44 p. (In Russ.) Available at: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.
36. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007482. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
37. Grech A., Collins C.E., Holmes A., Lal R., Duncanson K., Taylor R., Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–30. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021>.
38. Stearns J.C., Simioni J., Gunn E., McDonald H., Holloway A.C., Thabane L. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):16527. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>.
39. Padilha M., Iaucci J.M., Cabral V.P., Diniz E.M.A., Taddei C.R., Saad S.M.I. Maternal antibiotic prophylaxis affects Bifidobacterium spp. counts in the human milk, during the first week after delivery. *Benef Microbes*. 2019;10(2):155–163. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0046>.
40. Asbury M.R., Butcher J., Copeland J.K., Unger S., Bando N., Comelli E.M. et al. Mothers of Preterm Infants Have Individualized Breast Milk Microbiota that Changes Temporally Based on Maternal Characteristics. *Cell Host Microbe*. 2020;28(5):669–682.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.001>.
41. Lundgren S.N., Madan J.C., Karagas M.R., Morrison H.G., Hoen A.G., Christensen B.C. Microbial Communities in Human Milk Relate to Measures of Maternal Weight. *Front Microbiol*. 2019;10:2886. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02886>.

39. Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V. et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>.
40. Patel N., Pasupathy D., Poston L. Determining the consequences of maternal obesity on offspring health. *Exp Physiol*. 2015;100(12):1421–1428. <https://doi.org/10.1113/EP085132>.
41. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L., Nyirenda M., Jaddoe V.W., Eriksson J.G., Broekman B.F. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30107-3).
42. Mueller N.T., Mao G., Bennet W.L., Hourigan S.K., Dominguez-Bello M.G., Appel L.J., Wang X. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):497–501. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.219>.
43. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. <https://doi.org/10.1126/science.1241214>.
44. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(9):1251–1262. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0607-6>.
45. Collado M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*. 2012;72(1):77–85. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.42>.
46. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
47. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1023–1030. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>.
48. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894–899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>.
49. Davé V., Street K., Francis S., Bradman A., Riley L., Eskenazi B. et al. Bacterial microbiome of breast milk and child saliva from low-income Mexican-American women and children. *Pediatr Res*. 2016;79(6):846–854. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.9>.
50. Ding M., Qi C., Yang Z., Jiang S., Bi Y., Lai J. et al. Geographical location specific composition of cultured microbiota and Lactobacillus occurrence in human breast milk in China. *Food Funct*. 2019;10(2):554–564. <https://doi.org/10.1039/c8fo02182a>.
51. Böttcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., Jakobsson T., Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):497–504. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x>.
52. Snijders B.E., Stelma F.F., Reijmerink N.E., Thijs C., van der Steege G., Damoiseaux J.G. et al. CD14 polymorphisms in mother and infant, soluble CD14 in breast milk and atopy development in the infant (KOALA Study). *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(3):541–549. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00939.x>.
53. Hashemi-Nazari S.S., Hasani J., Izadi N., Najafi F., Rahmani J., Naseri P. et al. The effect of pre-pregnancy body mass index on breastfeeding initiation, intention and duration: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Heliyon*. 2020;6(12):e05622. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05622>.
54. Takahashi K., Ganchimeg T., Ota E., Vogel J.P., Souza J.P., Laopaiboon M. et al. Prevalence of early initiation of breastfeeding and determinants of delayed initiation of breastfeeding: secondary analysis of the WHO Global Survey. *Sci Rep*. 2017;7:44868. <https://doi.org/10.1038/srep44868>.

Информация об авторах:

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina_doc@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Information about authors:

Anastasiya E. Kuchina, Postgraduate Student of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina_doc@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями

С.В. Зайцева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, zcv16@mail.ru

О.В. Зайцева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенно повлияла на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в современном мире. Рост этиологической значимости вирусов в структуре респираторных заболеваний сопровождается сохранением значимости бактериальных возбудителей в развитии патологии органов дыхания. В сложившейся ситуации резко возрастает риск необоснованного назначения антибактериальных препаратов. Нерациональное использование антибактериальных препаратов, особенно в период пандемии COVID-19, существенно повлияло на распространение микроорганизмов с высокой устойчивостью к антибиотикам. В статье представлены современные данные о роли наиболее распространенных патогенов внебольничных пневмоний у детей, штамме *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью, а также о резистентных к пенициллину макролидах. Появились сведения об изолятах *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к парентеральным ЦС III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону). Отмечается увеличение числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам. Рассмотрены основные этапы диагностики внебольничной пневмонии, утвержденные в клинических рекомендациях по внебольничным пневмониям у детей в 2022 г., одобренных Министерством здравоохранения России. В данном документе определены четкие алгоритмы диагностики и выбора антибиотикотерапии у детей в амбулаторных условиях. Также предложены алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях амбулаторного звена. В большинстве случаев возбудителем внебольничной пневмонии у детей является *S. pneumoniae*, что определяет выбор стартового антибиотика. Согласно клиническим рекомендациям таким препаратом у детей с 3-месячного возраста является амоксициллин в пероральной форме и в стандартной дозировке 45–55 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема. Особое внимание уделено амоксициллину в форме диспергируемых таблеток.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, таблетки диспергируемые, амоксициллин, клавулановая кислота

Для цитирования: Зайцева С.В., Зайцева О.В. Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями. *Медицинский совет*. 2022;16(6):158–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-158-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia

Svetlana V. Zaytseva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, zcv16@mail.ru

Olga V. Zaytseva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected the incidence of acute respiratory infections in the modern world. Despite the growing etiological significance of viruses in the structure of infectious diseases, the importance of bacterial pathogens in the development of respiratory pathology remains. The risk of unreasonable prescription of antibacterial drugs increases. The irrational use of antibacterial drugs has affected the spread of microorganisms with high resistance to antibiotics. The article presents current knowledge on the role of the most common pathogens of community-acquired pneumonia in children, data concerning the *S. pneumoniae* strain with reduced sensitivity and resistance to penicillin, macrolides. Information about isolates of *S. pneu-*

moniae with decreased susceptibility to third-generation parenteral cephalosporins (cefotaxime and ceftriaxone) have appeared. The number of β -lactamase-producing strains of *H. influenzae* resistant to unprotected aminopenicillins is rising. The main steps of the diagnostic process of community-acquired pneumonia approved in the clinical guidelines for community-acquired pneumonia in children in 2022, which were adopted by the Russian Ministry of Health, are considered. This document sets out clear algorithms for diagnosing and selecting antibacterial therapy in children on an outpatient basis. Algorithms for selecting initial antibacterial therapy in outpatient settings are also proposed. In most cases, *S. pneumoniae* is a causative agent of community-acquired pneumonia in children, which defines the selection of an initial antibacterial drug. According to the clinical guidelines, oral amoxicillin at a standard dose of 45–55 mg/kg/day given in 2–3 divided doses is such a drug for children aged 3 months and older. Particular attention is paid to amoxicillin in the form of dispersible tablets.

Keywords: antibiotic therapy, antibiotic resistance, dispersed tablets, amoxicillin, clavulanic acid

For citation: Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-158-165>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Противоэпидемические мероприятия, введенные для борьбы с распространением SARS-CoV-2, существенно повлияли на распространение инфекционных заболеваний в мире. Использование ограничительных мер в социальной жизни, масок и перчаток, антисептических растворов привело к непреднамеренному, но долгожданному сокращению респираторных заболеваний, не связанных с COVID-19, практически во всех странах [1–3]. Социальное дистанцирование и другие стратегии локдауна эффективно замедляли распространение респираторных вирусных заболеваний и уменьшали потребность в госпитализации среди детей. Проведенный в Германии сравнительный анализ инфекционной заболеваемости в период пандемии и предпандемический период выявил уменьшение на 90% числа пациентов с диагнозом «грипп», на 76% снизилось количество пациентов с диагнозом «пневмония», на 66% отмечено уменьшение количества пациентов с диагнозом острого синусита. В отличие от взрослой популяции увеличения вирусной пневмонии у детей не наблюдалось [4, 5].

Однако начиная с осени 2021 г. отмечен существенный рост заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), не связанными с SARS-CoV-2, как в России, так и в других странах. В этот период отиты, синуситы, и особенно пневмонии бактериальной этиологии, сохраняют свою актуальность в педиатрической практике. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в допандемический период внебольничная пневмония (ВП) являлась основной причиной педиатрических госпитализаций и составляла 14% всех смертей детей в возрасте до 5 лет¹. Насколько ухудшится ситуация после столь широкого и необоснованного применения антибактериальных препаратов (АБП), в первую очередь макролидов, в период COVID-19, остается только предполагать. В создавшихся условиях для врачей амбулаторного звена особенно важно своевременно оценивать риск бактериальной инфекции в каждом конкретном случае и рационально

проводить выбор антибактериального препарата на основании особенностей этиологического спектра возбудителей и их антибиотикорезистентности.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Этиологическая структура ВП тесно связана с возрастом ребенка. У детей в возрасте до 3 мес. ВП чаще ассоциированы с такими возбудителями, как респираторные вирусы и бактерии *Escherichia coli*, *Chlamydomypha trachomatis*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *S. aureus*. В возрасте от 3 мес. до 5 лет основная роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), но возможно участие *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydomypha pneumoniae* (*C. pneumoniae*). В возрасте старше 5 лет *S. pneumoniae* сохраняет главную роль, но значительно увеличивается роль атипичных бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) [6].

Лидирующие позиции в России, согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMR map (разработан совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии), при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у детей до 5 лет все так же занимают *S. pneumoniae* (79,2%) и *H. influenzae* (14,46%). Атипичные возбудители, особенно *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, ответственны почти за 20% пневмоний у дошкольников. Их роль значительно возрастает у детей школьного возраста² [7]. В литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные из разных стран об изменении значимости бактериальных патогенов в этиологии ВП у детей с внебольничной инфекцией, не связанной с SARS-CoV-2. По данным ученых из Кореи, проводивших сравнение годовых показателей заболеваемости детскими бактериальными инфекциями, вызванными 9 патогенами (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Salmonella*, *L. monocytogenes* и *E. coli*) до и во время пандемии COVID-19

¹ World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

² World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children). Geneva: World Health Organization; 2017. 604 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.

уровень заболеваемости пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, снизился на 57%, на 59% уменьшилось количество заболеваний, вызванных *Salmonella*. Эти результаты казались бы логичными, учитывая предпринятые ограничительные мероприятия в период пандемии. Однако авторы отмечают, что в этот период не наблюдалось снижения значимости бактериальных инфекций, обусловленных *S. aureus*, *S. agalactiae* и *E. coli*. В результате отмечалось относительное перераспределение с увеличением числа инфекций, вызванных данными патогенами [8].

Аналогичные результаты были опубликованы в журнале *Lancet* в 2021 г. Данные по выделению бактериальных возбудителей респираторных инфекций были получены из 27 лабораторий 26 стран. В исследовании отмечено значительное и устойчивое сокращение инвазивных заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Частота зарегистрированных инфекций *S. pneumoniae* снизилась на 68% на 4-й нед. пандемии и на 82% через 8 нед. от начала пандемии. Однако существенных изменений в заболеваемости инфекциями, вызванными *S. agalactiae*, не наблюдалось [9].

Согласно исследованиям, проведенным в США, отмечены изменения в идентифицированных серотипах *S. pneumoniae*. Согласно представленным данным выделение серотипа 21 значительно снизилось, в то время как серотипами потенциальной важности стали невакцинальные серотипы 15B и 23A [10].

Сохраняют свое значение в этиологии ВП атипичные возбудители *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, особенно у детей старше 5 лет. На их долю приходится от 8 до 25% всех случаев заболевания, что необходимо учитывать при выборе стартового антибактериального препарата [6].

Таким образом, в период пандемии COVID 19 сохраняют свое лидирующее значение основные бактериальные патогены ВП – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* с увеличением роли *S. aureus*, что следует учитывать при выборе АБП.

В период пандемии COVID-19 остро встал вопрос глобального распространения антибиотик-устойчивых возбудителей. Быстрое распространение SARS-CoV-2 в мире, тяжесть и непредсказуемость течения заболевания, неопределенность патогенетических механизмов поражения легких и недостаток клинических исследований и доказательной базы по терапии данного заболевания привели к необоснованно широкому назначению антибактериальных препаратов. Так, по данным ВОЗ и опубликованных зарубежных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получали антибактериальную терапию как амбулаторно, так и в стационаре, в то время как бактериальная суперинфекция выявляется не более чем у 3,5–8% пациентов³ [11]. Сложившаяся ситуация не могла не повлиять на рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Уже в опубликованном в 2014 г. отчете ВОЗ, посвященном проблеме глобальной резистентности к антибио-

тикам, *S. pneumoniae* указан в перечне из 9 важнейших возбудителей, устойчивость которого к АБП вызвала международную озабоченность⁴. Согласно данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n = 324), выделенных у пациентов с ВП в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к азитромицину – 64,8%, в то время как к цефтриаксону – 89,9% и к амоксициллину/клавуланату – 89,8% [12]. Последние данные по чувствительности пневмококков, выделенных в РФ в доковидную эру, были получены в исследовании SPECTRUM. Полученные результаты указывают на высокую резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину, эритромицину и тетрациклину [13].

Высокая резистентность возбудителей ВП отмечается не только в России. Опубликованные в 2021 г. наблюдения китайских ученых по мониторингу серотипов пневмококка на фоне использования вакцин против пневмококковой инфекции свидетельствуют об увеличении роли новых серотипов *S. pneumoniae* и их полирезистентности к АБП. Так, в исследовании установлено, что все штаммы *S. pneumoniae* серогруппы 15, выделенные у пациентов с ВП в период пандемии, были устойчивы к эритромицину, а резистентность их к пенициллину достигает 78,57% [14].

Расширение вакцинопрофилактики инфекций, вызванных *H. influenzae*, в последнее десятилетие существенно снизило значимость данного патогена в этиологии ВП у детей в развитых странах. Особое значение данный возбудитель играет у детей до 5 лет [15]. Однако тенденция увеличения числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам, существенно настораживает медицинское сообщество⁵ [16].

Таким образом, результаты российских и международных исследований, опубликованные в последние годы, свидетельствуют о росте резистентности основных возбудителей к наиболее часто используемым АБП. Все чаще публикуются данные о распространении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину макролидов. Появились сведения об изолятах *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к парентеральным ЦС III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону) [17]. Отмечается увеличение числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам.

В создавшихся условиях особенно важно сохранить эффективность имеющихся в арсенале врача АБП. Для этого необходимо сократить необоснованное использование АБП, рекомендовать их только при высокой вероятности или доказанной бактериальной инфекции, а выбор препарата должен быть основан на значимости возбудителя и его антибиотикорезистентности в каждом конкретном случае.

⁴ World Health Organization (WHO). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC; 2020. 28 p. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>.

³ World Health Organization. *Clinical management of COVID-19 – Interim Guidance*. 2020. Geneva; 2020. 59 p. Available at: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2005_clinical_management_of_covid-19-v7.pdf.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

В 2022 г. одобрены Министерством здравоохранения России и опубликованы на сайте министерства клинические рекомендации по внебольничным пневмониям у детей [18]. В данном документе определены четкие алгоритмы диагностики и выбора АБП у детей в амбулаторных условиях. В документе указано, что решение вопроса о назначении антибактериальной терапии при ВП основано на подтверждении бактериальной этиологии заболевания. Эмпирический выбор стартового антибактериального препарата у постели больного базируется на оценке значимости возбудителя у конкретного пациента, вероятности его резистентности к антибактериальным препаратам. В процессе лечения важно определить необходимые и достаточные дозы и длительность курса терапии ВП.

Первоочередной задачей выбора антибактериального препарата является подтверждение бактериальной этиологии внебольничной пневмонии. Эталонного стандартного теста для определения этиологии ВП не существует. Диагностика ВП при первичном осмотре базируется на данных анамнеза и клинического осмотра пациента, что сопряжено с существенными трудностями. Подтверждением диагноза является оценка лабораторных и лучевых методов диагностики [19].

Определение этиологии возбудителя у постели больного является непростой задачей для врача амбулаторного звена. Только правильная интерпретация клинико-анамнестических и физикальных данных поможет определиться с необходимостью незамедлительного назначения АБП.

Классические симптомы ВП — лихорадка, тахипноэ, признаки дыхательной недостаточности (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания). Данные симптомы не являются специфичными для ВП бактериальной этиологии. Результаты систематического обзора 23 проспективных когортных исследований, уточняющих корреляцию между клиническими симптомами и рентгенологическими данными, проведенных на предмет диагностики пневмонии у детей младше 5 лет, свидетельствуют, что наличие умеренной гипоксемии (сатурация кислородом $\leq 96\%$) и признаки дыхательной недостаточности (кряхтение, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) наиболее часто коррелируют с пневмонией, тогда как нормальная оксигенация (сатурация кислорода $> 96\%$) снижает вероятность пневмонии.

Особое значение имеет технически правильно проведенный осмотр пациента. Согласно клиническим рекомендациям изменения при перкуссии и аускультации специфичны, но также малочувствительны. Укорочение перкуторного звука встречается лишь в 75% случаев, локальное ослабленное или бронхиальное дыхание — в 53%, а мелкопузырчатые хрипы — всего в 39%. Хотя бы один из этих 3 симптомов выявляется лишь у 70% больных, у остальных пневмонии протекают как «немые» [18].

Особое значение для постановки диагноза «ВП» в амбулаторной практике имеет сочетание симптомов. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локального ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов в диагностике ВП составляет около 94% [20].

Важное значение в этиологической диагностике пневмоний играют лабораторные показатели. Высокий лейкоцитоз (более 15 тыс/мкл) и нейтрофилез (более 10 тыс/мкл) в клиническом анализе крови, повышение прокальцитонина более 2 нг/мл с большой вероятностью свидетельствуют о бактериальном генезе заболевания [18]. Показатели белой крови, соответствующие референсным значениям, требуют уточнения поражения легких и исключения специфической этиологии пневмонии (например, туберкулеза).

Золотым стандартом диагностики пневмонии являются рентгенологические методы исследования, позволяющие визуализировать изменения в легких. В пользу пневмонии свидетельствуют выявленные при рентгенограмме грудной клетки инфильтративные изменения в проекции легких. Гомогенные тени с четкими границами (консолидация) характерны для типичных бактериальных пневмоний [19].

Согласно литературным данным, чувствительность рентгенологически подтвержденной пневмонии к пневмококковой инфекции составила 93% (95% доверительный интервал (ДИ) 80–98%), а вот отрицательная прогностическая ценность нормальной рентгенограммы грудной клетки составила 92% (95% ДИ 77–98%). Следовательно, результаты рентгенологически подтвержденной пневмонии фактически являются предикторами бактериальной пневмонии [21].

ВЫБОР СТАРТОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Следующим этапом в выборе антибактериального препарата является определение значимости возбудителя и его возможной антибиотикорезистентности у конкретного больного [19].

Как было указано выше, основными возбудителями и ВП у детей с 3 мес. до 5 лет являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Соответственно, выбор АБП должен быть определен с учетом его эффективности в отношении данных возбудителей.

ВОЗ рекомендует с целью предупреждения глобального распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов сгруппировать АБП по трем категориям: ACCESS (доступность), WATCH (бдительность наблюдения), RESERVE (резерв). В группу ACCESS были включены амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Данная группа предложена для массовой доступности при лечении широкого спектра инфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Группу WATCH (макролиды, цефалоспорины 3-го поколения и фторхинолоны) рекомендуют использовать для терапии небольшого перечня инфекций, чтобы предотвратить развитие

резистентности. В группу RESERVE (запаса) эксперты ВОЗ включили такие препараты, как колистин, цефалоспорины 4–5-го поколения. Они используются только в случае тяжелых инфекций, когда все другие варианты лечения неэффективны⁶.

В большинстве случаев возбудителем ВП у детей является *S. pneumoniae*, что определяет выбор стартового антибиотика. Согласно клиническим рекомендациям таким препаратом при ВП у детей с 3-месячного возраста является амоксициллин в пероральной форме и в стандартной дозировке 45–55 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема. Амоксициллин представляет собой полусинтетический пенициллин, который ингибирует один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки), которые играют роль в биосинтезе пептидогликана. Пептидогликан является структурным элементом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению клеточной стенки, после чего обычно следует лизис и гибель бактериальной клетки⁷.

Амоксициллин выпускается в разных формах: таблетках, суспензиях, порошках для приготовления суспензий или парентерального введения и др. В последнее время на рынке стали появляться новые, повышающие удобство применения формы. Одной из них являются диспергируемые таблетки. Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Амоксициллин Экспресс (ГК «Фарм-стандарт»), который выпускается в четырех дозировках: 125, 250, 500, 1000 мг. Таблетки непосредственно перед применением следует развести в воде (не менее чем в 50 мл) и тщательно перемешать. Полученную смесь, имеющую легкий фруктовый вкус, необходимо принять сразу после приготовления⁸.

Применение диспергируемых таблеток снижает риск ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями, поскольку диспергируемая таблетка – одна доза суспензии, заключенная в таблетку. Данная форма выпуска препарата позволяет использовать его у маленьких пациентов, испытывающих затруднения с глотанием. Следует особо отметить рекомендации ЮНИСЕФ и ВОЗ, в которых четко обозначена позиция – в тех клинических случаях, когда имеются показания для назначения пероральных антибиотиков, должны использоваться АБ в виде диспергируемых таблеток^{9, 10}, т. е., помимо удобства применения, они обеспечивают более высокую точность дозирования [22]. Преимуществом диспергируемых таблеток является высокая абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина сопоставима с ну-

тримышечным способом введения при нетяжелых формах заболевания. Антибактериальные препараты в форме диспергируемых таблеток обладают высоким профилем безопасности, т. е. их применение снижает остаточные количества антибиотика в кишечнике, уменьшая влияние на естественную микрофлору желудочно-кишечного тракта [22].

При выборе стартового антибактериального препарата требуется учитывать высокую распространенность антибиотикоустойчивых штаммов возбудителей в различных географических регионах России и среди пациентов, имеющих высокий риск наличия лекарственно-устойчивых микроорганизмов.

Основными механизмами резистентности к амоксициллину являются мутация пенициллинсвязывающих белков, ферментативная и инактивация бета-лактамазами, в результате чего уменьшается сродство антибиотика к мишени.

Устойчивость *S. pneumoniae* к бета-лактамам связана с модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. В результате повышается минимальная подавляющая концентрация этих препаратов и снижается их клиническая эффективность. С целью преодоления резистентности *S. pneumoniae* к бета-лактамам существуют рекомендации назначения препаратов в увеличенной дозе: амоксициллин – 80–90 мг/кг/сут, цефтриаксон – 50–80 мг/кг/сут¹¹ [23]. Рекомендовать увеличенные дозы β-лактамов следует в регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и у детей.

Другой механизм резистентности обусловлен тем, что амоксициллин разрушается β-лактамазами, которые могут вырабатывать некоторые возбудители, например *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*. Согласно исследованиям *H. influenzae* практически в 100% случаев вырабатывает β-лактамазы, инактивирует β-лактамы антибиотиков, что предопределяет неэффективность применения незащищенного амоксициллина [24]. Высокий риск наличия данных возбудителей наиболее вероятен у детей, имеющих т. н. факторы риска. Среди них – дети в возрасте до 2 лет; пациенты, принимавшие АБП в последние 3 мес.; посещающие детские дошкольные учреждения или находящиеся в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием; пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [17, 18]. У данной группы пациентов стартовыми при лечении ВП являются препараты, активные в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы: защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины II–III поколения, карбапенемы. Основу терапии бактериальных респираторных инфекций в амбулаторных условиях составляют пероральные защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) [19].

Таким образом, защищенные аминопенициллины являются стартовыми препаратами в случае, если

⁶ World Health Organization. *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children)*. Geneva: World Health Organization; 2017. 604 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.

⁷ Инструкция к препарату Амоксициллин ЭКСПРЕСС. ЛП-005523 от 20.05.2019. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/amoxicillin-express>.

⁸ Там же.

⁹ ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. Режим доступа: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.

¹⁰ UNICEF Supply Division. *Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile, Availability and Guidance*. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>.

¹¹ NICE. *Draft Consultation: Pneumonia (community-acquired): Antimicrobial Prescribing*. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10130/documents>.

у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. В этой ситуации применяют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину, разделенных на 2–3 приема).

На российском рынке в рамках линейки антибиотиков «Экспресс» присутствует препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС ГК «Фармстандарт». Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС выпускается в четырех дозировках (125 + 31,25 мг; 250 + 62,5 мг; 500 + 125 мг; 875 + 125 мг) в виде диспергируемых таблеток. Применение препарата возможно у детей с 1 года для данной лекарственной формы. Диспергируемые таблетки с широкой линейкой выпуска позволяют четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике¹².

В клинических рекомендациях оговаривается терапия высокой дозой амоксициллина/клавуланата (60–90 мг/кг/сут по амоксициллину, разделенных на 2–3 приема). Данная стартовая терапия рекомендуется в случаях, если у ребенка с ВП выделен пенициллин-резистентный штамм пневмококка, имеется подозрение на микст-инфекцию или если пациент получал β-лактамы антибиотики в последние 3 мес. [25].

У пациентов с тяжелыми ВП препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон, которые обладают высокой активностью в отношении резистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Широкое использование цефтриаксона в амбулаторной практике обусловлено длительным периодом полувыведения препарата, что позволяет вводить его один раз в сутки. С учетом появления антибиотикорезистентных штаммов в настоящее время данная группа препаратов относится к группе WATCH и рекомендуется для использования в стационарных условиях.

Подозрение на ВП, вызванную атипичными бактериями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), является показанием для назначения антибиотиков группы макролидов.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Критерием эффективности антибактериальной терапии служит регресс клинических симптомов – стойкое снижение температуры тела до 37,2 °С или ее нормализация в течение не менее 2 сут.; отсутствие признаков интоксикации, дыхательной недостаточности, тенденция к нормализации общего анализа крови. Рентгенологическая динамика чаще отстает от клинко-лабораторного улучшения и может сохраняться 2–3 нед. Критерием эффективности на рентгенограммах является отсутствие отрицательной динамики при клинко-лабораторном улучшении.

При правильной этиологической диагностике ВП и назначенной в соответствии с клиническими реко-

мендациями антибактериальной терапии клинко-лабораторное улучшение наступает через 48–72 ч. При деструктивных пневмониях улучшение отмечается через 72–96 ч [18].

Курс лечения при ВП нетяжелого течения составляет 5–10 дней. Пневмонии с тяжелым течением, в т. ч. непневмококковые пневмонии, могут потребовать 14-дневного курса терапии [18].

Таким образом, АБП назначаются по строгим показаниям при высокой вероятности или доказанности этиологической роли бактериального возбудителя ВП. Стартовым препаратом в данном случае является амоксициллин. При неэффективности терапии или наличии факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей у пациента рекомендуются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллина/клавуланат).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность острых респираторных заболеваний в современном мире, отсутствие «золотого стандарта» диагностики бактериальных инфекций способствовали нерациональному использованию антибактериальных препаратов и повышению роли антибиотикорезистентных штаммов бактериальных патогенов внебольничной пневмонии *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. В создавшихся условиях врачу амбулаторного звена важно не только назначить пациенту эффективный антибактериальный препарат, но и предотвратить дальнейшее расширение лекарственно-устойчивых возбудителей. Для достижения данной цели необходимо неукоснительно соблюдать национальные рекомендации по антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в амбулаторной практике. Согласно Российским клиническим рекомендациям препаратом первого выбора у детей с внебольничной пневмонией является амоксициллин. Дозировка препарата (стандартная, высокая) определяется с учетом риска наличия антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. В случае его неэффективности или если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, стартовыми препаратами становятся защищенные аминопенициллины. При этом выделение пенициллин-резистентного пневмококка или подозрение на микст-инфекцию является показанием для назначения высоких доз по амоксициллину.

Строгое соблюдение клинических рекомендаций по диагностике и терапии внебольничных пневмоний, применение ограниченного спектра антибактериальных препаратов (амоксициллина, ингибиторзащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовое использование, рекомендованное руководствами, предотвратит угрозу потери антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.



Поступила / Received 05.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2022
Принята в печать / Accepted 21.03.2022

¹² Инструкция к препарату амоксициллин + клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

Список литературы / References

- Hatoun J., Correa E.T., Donahue S.M.A., Vernacchio L. Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children. *Pediatrics*. 2020;146(4):e2020006460. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-006460>.
- Katz S.E., Spencer H., Zhang M., Banerjee R. Impact of the COVID-19 pandemic on infectious diagnoses and antibiotic use in pediatric ambulatory practices. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(1):62–64. <https://doi.org/10.1093/pids/piaa124>.
- Angoulvant F., Ouldali N., Yang D.D., Filser M., Gajdos V., Rybak A. et al. Coronavirus disease 2019 pandemic: impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections—a time series analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):319–22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa710>.
- Tanislav C., Kostev K. Fewer non-COVID-19 respiratory tract infections and gastrointestinal infections during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2022;94(1):298–302. <https://doi.org/10.1002/jmv.27321>.
- Ippolito G., La Vecchia A., Umbrello G., Di Pietro G., Bono P., Scalia S. et al. Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front. Pediatr*. 2021;9:721005. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.721005>.
- Geppe N.A., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., Чучалин А.Г. *Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.
Geppe N.A., Kozlova L.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Manerov F.K., Mizernitskii Yu.L., Chuchalin A.G. *Community-acquired pneumonia in children: clinical guidance*. Moscow: MedKom-Pro; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.
- Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., Longhi B., Papa S.S., Principi N. CAP in children. In: Chalmers J.D., Pletz M.W., Aliberti S. (eds.). *Community-Acquired Pneumonia. European Respiratory Monographs*. Sheffield: European Respiratory Society; 2014, pp. 130–139. <https://doi.org/10.1183/1025448x.erm6314>.
- Kim Y.K., Choi Y.Y., Lee H., Song E.S., Ahn J.G., Park S.E. et al. Differential Impact of Nonpharmaceutical Interventions on the Epidemiology of Invasive Bacterial Infections in Children During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(2):91–96. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003414>.
- Bruggemann A.B., Jansen van Rensburg M.J., Shaw D., McCarthy N.D., Jolley K.A., Maiden M.C.J. et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360–e370. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00077-7).
- Kaur R., Schulz S., Fuji N., Pichichero M. COVID-19 Pandemic Impact on Respiratory Infectious Diseases in Primary Care Practice in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:722483. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.722483>.
- Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84–88. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>.
- Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M., Carvalhaes C.G., Mendes R.E. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis*. 2018;77:82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.004>.
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю. и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование SPECTRUM). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):127–137. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.127-137>.
Kozlov R.S., Muraviev A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Kurkova A.A., Kuzmenkov A.Yu. et al. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study SPECTRUM). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021;23(2):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.127-137>.
- Shi W., Du Q., Yuan L., Gao W., Wang Q., Yao K. Antibiotic Resistance and Molecular Biological Characteristics of Non-13-Valent-Pneumococcal Conjugate Vaccine Serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* Isolated From Children in China. *Front Microbiol*. 2022;12:778985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.778985>.
- Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при sporadической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):241–245. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>.
- Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. *Haemophilus influenzae* infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. *Current Pediatrics*. 2017;16(3):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>.
- Torunkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5 Suppl.):v14–v21. <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>.
- Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Козлов Р.С., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;3(3):10–15. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornyh-infektsiy-u-detej-sohranim-antibiotiki-dlya>.
- Lobzin Yu.V., Briko N.I., Kozlov R.S., Sidorenko S.V., Tatchenko V.K., Bakradze M.D. et al. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;3(3):10–15. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornyh-infektsiy-u-detej-sohranim-antibiotiki-dlya>.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А. и др. *Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации*. 2022. М.; 2022. 56 с. Режим доступа: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/bfd/jnypib44ohjx7da51ymksg-bbqaq6odw9.pdf>.
Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A. et al. *Pneumonia (community-acquired): clinical guidelines*. 2022. Moscow; 2022. 56 p. (In Russ.) Available at: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/bfd/jnypib44ohjx7da51ymksg-bbqaq6odw9.pdf>.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):70–76. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76>.
Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76>.
- Bilkis M.D., Gorgal N., Carbone M., Vazquez M., Albanese P., Branda M.C. et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(6):399–405. <https://doi.org/10.1097/pec.0b013e3181e05779>.
- Nascimento-Carvalho C.M., Araújo-Neto C.A., Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):490–493. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000622>.
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
- Nascimento-Carvalho C.M., Souza-Marques H.H. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Pan Am J Public Health*. 2004;15(6):380–387. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892004000600003>.
- Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):368–389. <https://doi.org/10.1128/cmr.00040-06>.
- Козлов Р.С., Синопальников А.И., Зайцева О.В., Зырянов С.К., Карпова Е.П., Радциг Е.Ю. и др. Ингибиторозащищенный амоксицилин с повышенным содержанием амоксицилина и соотношением действующих компонентов 14:1: место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. Резолюция Экспертного совета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(2):6–14. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036>.
Kozlov R.S., Sinopalnikov A.I., Zaitseva O.V., Zyryanov S.K., Karpova E.P., Radzig E.Yu. et al. Inhibitor-protected amoxicillin with increased amoxicillin content and active ingredients ratio of 14:1: the use for treatment of community-acquired respiratory infections and ENT infections in children. Expert Council Resolution. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(2):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036>.

Информация об авторах:

Зайцева Светлана Владимировна, доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; zcv16@mail.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; olga6505963@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Zaytseva, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; zcv16@mail.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru

Иммунные реакции как факторы индукции и коррекции патологии

В.М. Земсков^{1✉}, arturrego@yandex.ru, А.М. Земсков², В. Нейманн³, А.А. Барсуков¹, М.Н. Козлова¹, В.А. Земскова², Н.С. Шишкина¹, В.С. Демидова¹, А.А. Алексеев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland

Резюме

На клинических моделях инфекционных, соматических, злокачественных и иных заболеваний показана способность иммунных реакций индуцировать патологические процессы за счет конкурентности, патогенности, гиперчувствительности и недостаточности. Речь идет о конкурентности противобактериального и противовирусного иммунитета, когда развертывание клеточных и гуморальных иммунных реакций ослабляет оба механизма защиты, конкуренции аллергии и иммунной недостаточности, что усугубляет и модифицирует ее, а противовирусный иммунитет нередко индуцирует ряд патологических состояний организма. Это обусловлено тем, что противовирусные антитела не способны полностью инактивировать антирецепторные структуры вирионов, взаимодействовать с ними, не меняя их функции, стимулировать вирусную инфекцию и индуцировать аутоиммунные реакции. Небезупречна и защитная система интерферонов, нередко вызывающих побочные реакции. В организме развиваются иммунопатологические реакции, проявляющиеся немедленной или замедленной гиперчувствительностью, которые обладают альтернативными свойствами (защитные и повреждающие), и аутоиммунные реакции, в основном обладающие негативным эффектом. Механизмы этих процессов подробно рассмотрены в обзоре. Также разносторонне освещена «неполноценность» иммунных реакций: клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев, неполной состоятельности противоракового иммунитета, вирус-индуцированных иммунодефицитов. Подобная альтернативность рассмотренных иммунных реакций в то же время оказывается необходимым условием устранения возникающих расстройств реактивности организма. К ним относятся специфичность и неспецифичность, стимуляция и супрессия, вариабельность и интеграция иммунных реакций. Вместе с тем иммунорегулирующие реакции оказываются индивидуальными и взаимосвязанными, развиваются регионально и системно, обеспечивают деградацию экзогенных и эндогенных объектов, и иммунную активацию. Все эти аспекты подробно рассмотрены в обзоре.

Ключевые слова: инфекционные и соматические заболевания, онкология, аллергия, иммунная недостаточность, иммунопатология

Для цитирования: Земсков В.М., Земсков А.М., Нейманн В., Барсуков А.А., Козлова М.Н., Земскова В.А., Шишкина Н.С., Демидова В.С., Алексеев А.А. Иммунные реакции как факторы индукции и коррекции патологии. *Медицинский совет.* 2022;16(6):166–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-166-174>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune reactions as induction factors and correction of the pathology

Vladimir M. Zemskov^{1✉}, arturrego@yandex.ru, Andrey M. Zemskov², Victoria Neymann³, Alexander A. Barsukov¹, Maria N. Kozlova¹, Veronika A. Zemskova², Nadezhda S. Shishkina¹, Valentina S. Demidova¹, Andrey A. Alekseev¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

³ VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland

Abstract

On clinical models of infectious, somatic, malignant, and other diseases, the ability of immune responses to induce pathological processes due to competition, “pathogenicity”, hypersensitivity, and insufficiency has been shown. We are talking about the competitiveness of antibacterial and antiviral immunity, when the deployment of cellular and humoral immune responses weaken both defense mechanisms, competition of allergy and immune deficiency, which aggravates and modifies it, and antiviral immunity often induces a number of pathological conditions of the body. This is due to the inability of antiviral antibodies to completely inactivate the antireceptor structures of virions, interact with them without changing their function, and even stimulate a viral infection, induce autoimmune reactions. The protective system of interferons, which often cause side reactions, is also faulty. In the body, immunopathological reactions develop, manifested by immediate and delayed hypersensitivity, which have alternative properties – protective and damaging and autoimmune reactions, mainly with a negative effect. The mechanisms

of the processes are discussed in detail in the review. The “inferiority” of immune reactions, respectively, cellular, humoral, phagocytic links, incomplete consistency of anticancer immunity, virus-induced immunodeficiencies are comprehensively covered. Such “alternativeness” of the considered immune reactions, at the same time, turns out to be a necessary condition for eliminating the emerging disorders of the organism’s reactivity. These include specificity and non-specificity, stimulation and suppression, variability and integration of immune responses. At the same time, immunoregulatory reactions are individual and interrelated, develop regionally and systemically and provide degradation of exogenous and endogenous objects and immune activation. All these aspects are discussed in detail in the review.

Keywords: infectious and somatic diseases, oncology, allergy, immune deficiency, immunopathology

For citation: Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V., Barsukov A.A., Kozlova M.N., Zemskova V.A., Shishkina N.S., Demidova V.S., Alekseev A.A. Immune reactions as induction factors and correction of the pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-166-174>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Целью анализа имеющихся данных было выявить способности иммунных реакций индуцировать патологические процессы и в то же время за счет альтернативности реабилитационных механизмов корректировать их. Крайне важными и недостаточно освещенными в литературе являются вопросы конкуренции противомикробного и противовирусного иммунитета, разных типов немедленной и замедленной аллергии и иммунной недостаточности. Сюда же относятся нежелательные воздействия формирующегося противовирусного иммунитета на уровне клеточных и гуморальных реакций, и неполноценность противоракового иммунитета и иммунодефицитов, генерирующихся вирусами, различные иммунные феномены, которые подробно разбираются в статье. Иммунопатологические реакции также можно рассматривать с точки зрения их нежелательного эффекта на организм, хотя ряд из них вызывают и защитную реакцию в организме при инфекционных и патологических состояниях, что также подробно изложено в работе.

КОНКУРЕНТНОСТЬ И «ПАТОГЕННОСТЬ» ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Конкуренция противобактериального и противовирусного иммунитета. Поражения инфекционными агентами эпителиального пласта способствует запуску противовирусного иммунного ответа. При этом поврежденная поверхность эпителия колонизируется бактериями, проникающими во внутреннюю среду организма, что в свою очередь индуцирует гуморальный иммунный ответ. Одновременная необходимость развертывания клеточных (противовирусных) и гуморальных (противобактериальных) иммунных реакций вызывает конкуренцию за цитокины, пластический пул низкомолекулярных рибонуклеотидов, интерлейкин-2 (ИЛ-2) и др. компоненты, ослабляет оба механизма защиты [1].

Конкуренция аллергии и иммунной недостаточности. Одновременное формирование у больных различными заболеваниями гиперчувствительности, псевдоаллергии обуславливает усугубление и модификацию иммунной недостаточности [2], причем очень важно, что аллергиче-

ские реакции немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов взаимоконкурентны, и проведение вакцинации на этом фоне малоэффективно¹.

Токсические иммунные комплексы могут образовываться при персистирующих вирусных инфекциях. Например, при остром вирусном гепатите А гибель гепатоцитов проявляется типичными клиническими симптомами, совпадающими с началом иммунного ответа. Появление антител (АТ) в избытке антигена (Аг) вызывает образование токсических циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Задержка выведения ЦИК из кровотока на 2–3 недели при вирусном гепатите В, роже, дифтерии в результате распада обуславливает высвобождение связанного возбудителя/токсина с утяжелением или рецидивом заболевания [3].

Избыточная активация гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях со сгущением крови (например, холера, дизентерия) в результате одномоментного избыточного лизирования причинных микроорганизмов провоцирует высвобождение эндотоксинов с риском формирования токсических шоков [3, 4].

«Патогенность» противовирусного иммунитета. Мимикрия вирусов под необходимые клеткам соединения и их взаимодействие с клеточными рецепторами делает противовирусный иммунный ответ потенциально опасным для организма [5]. Он может нарушать взаимодействие клеток с жизненно необходимыми лигандами и в ряде случаев быть губительным для них. Возможно, такой ответ лежит в основе ряда патологических состояний организма. Гуморальный иммунитет защищает организм, образуя нейтрализующие вирус-эффекторные молекулы, специфические к вирусу антитела. В качестве клеточных эффекторов иммунного ответа выступают специфические цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и мононуклеарные фагоциты. Те же механизмы также реализуются и в интерфероновом механизме противовирусной защиты [6, 7].

По всей видимости, иммунная система не способна полностью эффективно защитить организм от вирусной инфекции по ряду причин:

¹ Климов Э.В. Иммунологическая реабилитация и оптимизация сульфидной бальнеотерапии больных atopическим дерматитом: дис. ... канд. мед. наук. Курск: Курский государственный медицинский институт; 1993. 172 с.

1. Образующиеся ею нейтрализующие противовирусные антитела не в состоянии инактивировать и взаимодействовать с антирецепторными структурами вирионов, узнающих клеточные рецепторы, которые расположены в хорошо защищенных местах вириона – в узких углублениях (в щелях, каньонах, рецепторных карманах). Антирецепторные структуры исследуемых вирионов не доступны не только для антител, но и для их активных центров. Поэтому противовирусные антитела способны лишь стерически нарушать взаимодействие антирецептора вириона с клеточным рецептором, что не всегда эффективно, к тому же вирионы некоторых вирусов, лейкоциты и др. типы клеток могут проявлять протеолитическую активность.

2. Антитела нередко взаимодействуют с гипервариабельными участками вириона, не влияя на функционирование вирионных антирецепторов. Антитела могут затруднять узнавание антирецепторами вириона рецепторных структур клеток, но они не представляют собой эффективную защиту от вирусов.

3. В организме млекопитающих образование антител при многих вирусных инфекциях подавлено. Как правило, это связано с повреждением функции В-лимфоцитов в результате вирусной инфекции.

4. Иммуные комплексы, образованные при взаимодействии антител с вирусными агентами, нередко оседают в почечных клубочках, в стенках кровеносных сосудов, вызывают артриты, гломерулонефриты и т. д. Более того, противовирусные антитела способны стимулировать вирусную инфекцию. В составе иммунных комплексов вирусы могут беспрепятственно проникать в кровь, в ткани организма и «находить» защиту от действия противовирусных иммунных факторов.

5. При развитии вирусной инфекции нередко появляются антитела к детерминантам собственных тканей организма. Это было отмечено при аденовирусных инфекциях и при развитии инфекций, вызванных вирусами цитомегалии, Эпштейна-Барра, герпесвирусами, вирусами гриппа, вирусом Сендай, вирусом лихорадки Синдбис и ВИЧ. Иногда иммунопатологический компонент, обусловленный антителами, становится ведущим фактором в патогенезе заболевания, например, при гепатите В. Таким образом, можно предположить, что механизмы гуморального иммунитета, скорее всего, не способны полностью эффективно защитить организм от вирусной инфекции.

6. Доказано, что естественные киллеры (НК-клетки) в условиях организма лизируют инфицированные вирусом клетки. Активные НК-клетки появляются в организме через 2–3 суток после его заражения вирусом. По-видимому, НК-клетки вместе со специфическими Т-лимфоцитами являются основным клеточным эффекторным механизмом защиты организма от вирусной инфекции. Активность этих клеток в условиях организма быстро нарастает при разных вирусных инфекциях (грипп, гепатит В, корь, инфекционный лимфоцитарный хориоменингит), достигая максимума ко 2–3 суткам. Отмечено, что гидрокортизон ингибирует активность НК-клеток селезен-

ки через активацию Т-цитотоксических клеток-супрессоров, а кортикостероиды подавляют активность НК-клеток непосредственным воздействием. Следовательно, при лихорадке, стрессовом состоянии активность НК-клеток подавлена, также она снижается при увеличении температуры. В качестве защитников организма от вирусной инфекции является неоднозначной и функция К-клеток, клеток-эффекторов, участвующих в антителозависимой клеточной цитотоксичности. Функции К-клеток нередко обуславливают аутоиммунные повреждения тканей, как например, К-клетки больных с хроническим гепатитом *in vitro* обладают способностью быстро лизировать гепатоциты. Убедительно доказана роль К-клеточного механизма при вирусных заболеваниях ЦНС, например, при детской инфекции, вызванной вирусом *Herpes zoster*. Определенную защитную роль против вирусных инфекций реализуют Т-киллерные клетки. Инфицированная вирусом клеточная мишень, как правило, помечена некими вирусными белками капсидного происхождения, образующимися при «раздевании» вируса. Эти белки распознаются рецепторным аппаратом Т-киллерных клеток и подлежат уничтожению вместе с инкорпорированным вирусным геном. Поэтому активация Т-клеточного звена иммунитета реализует некий противовирусный эффект, а подавление клеточнообусловленных реакций снижает противовирусную устойчивость организма. При заражении вирусами краснухи или кори в раннем детстве (до 2 лет) или внутриутробно возникает толерантность цитотоксических Т-лимфоцитов по отношению к вирусам, создается возможность их длительной персистенции в нервной ткани, что способствует развитию склерозирующего подострого панэнцефалита. Это тяжелое заболевание детского возраста с прогрессирующим поражением мозга и смертельным исходом. В здоровом организме человека и млекопитающих могут длительно сохраняться разные латентные вирусы (в частности, вирус простого герпеса), которые высвобождаются при культивировании ткани *in vitro* или в результате снижения супрессорной функции иммунной системы организма. Однако малопатогенные вирусы могут вызывать тяжелейшие заболевания, обусловленные особенностями иммунного ответа хозяина. Слишком широкий спектр вирусных агентов, инфицирующих и нарушающих функцию клеток иммунной системы, способность иммуноцитов при вирусных инфекциях выступать не защитниками организма, а в роли «троянского коня», позволяет предполагать, что система клеточного иммунитета также не способна эффективно защитить организм от вирусной инфекции.

7. Интерфероны (ИФН) – семейство белков, блокирующих репликацию вирусов в инфицированной клетке, которые участвуют во взаимодействии клеток иммунной системы и вырабатываются лимфоцитами в ответ на вирусную инфекцию. Различают вирусозависимый ИФН-α (лейкоцитарный), ИФН-β (фибробластный), синтезируемый фибробластами, и ИФН-γ (иммунный), образуемый позднее двух первых в ходе реинфекции. ИФН могут индуцировать побочные реакции: кишечный (тошнота, рвота, диарея) и сердечно-сосудистый (гипертонические кризы, отеки,

цианоз, аритмии) синдромы, протеинурию, альбуминурию, повышенный уровень мочевины, лейко- и тромбопению, снижение образования адреналина и др. [5].

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Гиперчувствительность (аллергия) – это вариант иммунного ответа, в основе которого лежит гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов, которая при определенных условиях обуславливает защиту (нейтрализацию, удаление, локализацию бактериальных, химических антигенов/аллергенов) или структурные/функциональные повреждения клеток, тканей, органов организма, вызывающих аллергию, псевдоаллергию, аутоиммунные расстройства [8, 9]. Доказательством защитной направленности аллергии является формирование устойчивости против суперинфекции возбудителем туберкулеза после прививки БЦЖ и снижение иммунитета при угасании кожно-аллергической реакции. На этом принципе основана иммунизация живыми вакцинами против туляремии и бруцеллеза [2].

Вопрос о том, какая реакция (иммунная или аллергическая) разовьется у индивидуума, зависит от ряда условий и обстоятельств. Обычно низкоиммуногенные антигены в больших дозах или многократно попадающие в ослабленный организм чаще вызывают аллергические реакции. Тогда как иммунный ответ и аллергия на гаптены всегда имеют разной степени выраженности аутоиммунный компонент, причем чем меньше молекула гаптена, тем в большей мере он модифицирует аутобелок, например, т. н. аллергия на металлы – хром, никель, кобальт, марганец, бериллий и др. Аутоиммунный компонент также потенцируется денатурирующими свойствами гаптен (формальдегидом) или их сочетанным воздействием (например, с растворителями), которые способствуют дополнительному высвобождению аутоантигенов [7, 10].

Большинство глистных инвазий сопровождается аллергическими реакциями, чаще иммунокомплексными (III тип) или клеточными (IV тип). Такие атопические реакции встречаются при аскаридозе (I тип). Также аллергические реакции могут нести защитный и патогенный потенциалы [11].

Защитная функция ГНТ. Иммунные глобулины класса Е участвуют в защитных реакциях опосредованно, инициируя реакции отторжения против паразитов. Рецепторы к этим белкам находятся практически на всех вспомогательных клетках иммунного ответа: базофилах, эозинофилах, тучных клетках, нейтрофилах, макрофагах, тромбоцитах, лимфоцитах. IgA имеют самостоятельное значение в защите слизистых оболочек от патогенов за счет нейтрализации или обезвреживания микроорганизмов, создания препятствий для их проникновения во внутреннюю среду. Под влиянием Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5, осуществляется активация В-лимфоцитов в направлении образования IgE, специфичных к данному антигену. Эозинофилы, мигрирующие в зону проникновения паразитов, осуществляют внеклеточный цитолиз с помощью перекиси водорода, кислой фосфатазы, глюко-

ронидазы, катепсина, РНКазы, миелопероксидазы и др. Фиксация на мембране эозинофильного лейкоцита специфического IgE запускает процесс дегрануляции, что обуславливает уничтожение патогена. Таким образом, ГНТ – это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе внеклеточного цитолиза. При наличии определенных условий, срывов иммунорегулирующих механизмов, нередко генетически обусловленных, данный вариант иммунного ответа ориентируется на повреждение собственных структур организма, что лежит в основе формирования аллергических и др. вариантов иммунопатологий [12].

Повреждающая функция ГНТ определяется следующими механизмами:

1. Внеклеточный цитолиз паразитов реализуется в тканях, которые в процессе феномена повреждаются, что провоцирует развитие аутоиммунных реакций.

2. Длительная и прочная фиксация IgE на тучных клетках, локализованных в серозных оболочках, селезенке, эпителии и подслизистом слое желудочно-кишечного, дыхательного, урогенитального трактов, коже, инициирует клинические проявления аллергии.

3. Широкая распространенность рецепторов для IgE на клетках различных кровяных ростков при длительном нахождении в организме индуцирующего аллергического фактора вызывает расширение аффинности этих белков и повреждение различных органов и тканей.

4. Биохимическая стадия ГНТ, сопровождающаяся выбросом большого количества биологически активных веществ при нарушении их деградации, способна самостоятельно без участия антигенов обусловить дегрануляцию базофилов, тучных и др. клеток и, таким образом, индуцировать самоподдерживающийся неуправляемый процесс разрушения тканей.

5. Высвобождение аутоантигенов индуцирует повреждение аутоклеток (цитолиз), аллергию (фиксацию IgE в шоковых тканях), высвобождение аутоантигенов, индуцирующих агрессивные реакции.

Защитная функция ГЗТ. Основными действующими факторами ГЗТ являются Т-хелперы 1-го типа (Th1), макрофаги, дендритные клетки, ИЛ-2, ИНФ- γ , фактор некроза опухоли (ФНО α), лимфотоксин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Гиперчувствительность замедленного типа – это вариант клеточного иммунного ответа с главным эффекторным звеном антиген-специфическими цитотоксическими лимфоцитами. Индукторами данного типа аллергии являются микробы, простейшие, грибы и их споры, лекарственные препараты, химические вещества, собственные измененные клетки. Попадание антигенов в организм вызывает сенсибилизацию Т-лимфоцитов, которые при повторном контакте с антигеном выделяют более 30 различных медиаторов, действующих на различные клетки крови и ткани через соответствующие рецепторы. Если указанные механизмы элиминируют патоген, реакция ГЗТ заканчивается, инфильтрат рассасывается, иммунное воспаление ликвидируется. В случаях массивного инфицирования организма образуется гранулема, представляющая собой морфологическую структуру, в центре которой располагается возбудитель

и подвергшиеся слиянию макрофаги. Клеточная периферия образует клеточный барьер в основном из Т-лимфоцитов, являющийся границей здоровой ткани.

Клиническими проявлениями повреждающей функции ГЗТ является ряд патологических процессов. Контактная аллергия, которая формируется в ответ на простые химические вещества (гаптены). Проникая в кожу, они соединяются с кератином и превращаются в полноценные антигены, против которых сенсибилизируются Т-эффекторы. При повторном контакте с аллергеном в результате действия Т-эффекторов наблюдается периваскулярная мононуклеарная инфильтрация кожи и фокальная инфильтрация эпидермиса. Образуются фолликулы (причем в фолликулах мало клеток, кожа сухая, которая краснеет и трескается) и везикулы (пузырьки на коже, сопровождающиеся зудом, которые со временем лопаются, в результате чего развивается экзема, которая может осложниться нагноением).

Инфекционные заболевания часто сопровождаются аутоиммунными реакциями. Классическим примером этого являются поражения суставов и эндокарда при острой ревматической лихорадке, вызываемой, как известно, β -гемолитическим стрептококком. В настоящее время рассматривается ряд механизмов индукции аутоиммунных реакций [13]:

1. Несмотря на систему самоконтроля, в организме присутствуют аутореактивные Т- и В-лимфоциты, которые при определенных условиях взаимодействуют с антигенами нормальных тканей, разрушают их, способствуя выделению скрытых аутоантигенов, стимуляторов, митогенов, активирующих клетки, в т. ч. В-лимфоциты.

2. При травмах, инфекциях, дегенерациях, воспалении и проч. выделяются секвестрированные (забарьерные) аутоантигены, на которые вырабатываются аутоантитела, разрушающие органы и ткани.

3. Перекрестно-реагирующие мимикрирующие Аг микроорганизмов, общие с аутоантигенами нормальных тканей, которые, находясь в организме длительное время, устраняют толерантность, активируют В-клетки для синтеза агрессивных аутоантител, например, β -гемолитический стрептококк группы А и ревматическое поражение клапанов сердца и суставов.

4. Суперантигены – токсические белки, образуемые кокками и ретровирусами и вызывающие сильнейшую активацию лимфоцитов.

5. Наличие у пациентов генетически запрограммированной слабости иммунного ответа на конкретный антиген (иммунодефицит). Если его содержит микроорганизм, возникает хроническая инфекция, разрушающая ткани и высвобождающая различные аутоантигены, на которые развивается аутоиммунный ответ.

6. Врожденный дефицит Т-цитотоксических супрессоров, который отменяет контроль функции В-клеток и индуцирует их ответ на нормальные антигены со всеми возможными последствиями.

7. Аутоантитела в определенных условиях «ослепляют» лимфоциты, блокируя их рецепторы, распознающие «свое» и «чужое», результатом чего является отмена естественной толерантности и формирование аутоиммунного процесса.

8. Снижение апоптоза Т-хелперов, активирующих В-лимфоциты. В отсутствие пролиферативного стимула В-лимфоциты погибают от апоптоза, тогда как при аутоиммунных заболеваниях он подавляется, и такие клетки накапливаются в организме.

9. Образование у плода аутоантител класса IgM ко многим компонентам аутоклеток, которые не элиминируются из организма, с возрастом накапливаются и вызывают у взрослых людей аутоиммунные заболевания.

10. При внезапном высвобождении больших количеств Аг в результате гибели микроорганизмов и клеток-мишеней в сенсибилизированном организме образуются иммунные комплексы, вызывающие аутоиммунные гломерулонефриты. Это осложняет течение стрептококковых, пневмококковых и стафилококковых инфекций.

«НЕПОЛНОЦЕННОСТЬ» ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

По Т-звену «неполноценность» иммунных реакций практически всегда сопровождает бактериальные, вирусные, грибковые и паразитарные заболевания. Эти состояния могут быть временными, могут вызывать серьезную патологию, могут проявляться немедленно или отсроченно, когда инфекция давно перенесена, могут сопровождаться пестрой клинической картиной (частые ОРЗ, грипп) или же протекать бессимптомно, выражаясь в хронизации инфекционных патологических процессов [7, 14].

При острых, особенно вирусных, инфекциях, возможно катастрофическое ослабление иммунной реактивности, при хронических заболеваниях (например, малярия) происходит более замедленное функциональное истощение иммунной системы.

При персистирующих вирусно-бактериальных инфекциях и системных иммунных расстройствах формируется единый механизм иммунопатологии, проявляющийся в дефиците Т-звена (особенно CD8+ клеток), активации гуморальной защиты, накоплении циркулирующих иммунных комплексов, разнонаправленных изменениях фагоцитарных реакций.

При острых инфекционных заболеваниях также формируется острая иммунная недостаточность. В ее основе лежит врожденный или приобретенный иммунодефицит, избыточная антигенная агрессия (иммунный паралич), дефект оперативного реагирования иммунной системы и блокирование иммунных реакций токсинами микроорганизмов [12].

При тяжелых инфекционных заболеваниях (например, сепсис, септикопиемия и др.) отмечается снижение хемотаксиса фагоцитов, подавление кислородного метаболизма нейтрофилов, лимфопения, нейтрофилез, гипериммуноглобулинемия, угнетение образования ИЛ-2, стимуляция ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α [12].

В период реконвалесценции инфекций развивается подострая иммунная недостаточность. При хронизации инфекционных процессов индуцируется хроническая иммунная недостаточность. Ряд других патологических состояний тесно связан с нарушениями в конкретных звеньях иммунитета, что имеет прогностическое значение [15].

Клеточное звено характеризуется высокой чувствительностью к вирусным инфекциям, кандидозу, др. грибам, и связано с альтерационными очагами в желудочно-кишечном и респираторном трактах и с поражениями кожи, вызванными условно-патогенной флорой. Гуморальное звено ассоциировано с бактериальными инфекциями, поражениями респираторного тракта некротического и абсцедирующего характера грамположительной флорой с сепсисом. Фагоцитарное звено сопряжено с тяжелым течением инфекций бактериальной и вирусной этиологии, низкой эффективностью антибактериальной терапии и др. Стафилококковая инфекция формируется на фоне дефицита фагоцитоза, антител, компонента С3 комплемента, нейссерияльная инфекция – на фоне дефицита компонентов С6–С9 комплемента, висцеральный кандидоз, цитомегаловирусные поражения, коревая краснуха, инфекционный мононуклеоз формируются на фоне недостаточности клеточного иммунитета.

Феномены «неполноценности» противоракового иммунитета. «Феномен проскальзывания» представляет собой срабатывание защитных механизмов при попадании в организм среднего количества злокачественных клеток, при этом их малые и большие количества распознаются с трудом. При «феномене блокирования» против раковых клеток вырабатываются цитотоксические антитела, которые в отсутствие комплемента не убивают клетку-мишень, но «экранируют» от действия других эффективных факторов. «Феномен паритета» состоит в существовании соотношения количества злокачественных клеток и Т-киллеров. При уменьшении массы опухоли соответственно падает и число киллерных клеток [7].

Вирусиндуцированные иммунодефициты (СПИД). Действие ВИЧ на иммунную систему характеризуется следующими последствиями:

- снижением общего количества Т-лимфоцитов за счет субпопуляции CD4-лимфоцитов;
- снижением функции Т-лимфоцитов за счет резкого нарушения функции CD4-лимфоцитов;
- повышением функциональной активности В-лимфоцитов, из-за чего увеличивается спонтанная продукция иммунных глобулинов и рост их концентрации в сыворотке крови;
- в результате вторичных иммунных нарушений снижается способность В-клеток отвечать образованием иммуноглобулинов на новый Аг при одновременном увеличении количества ЦИК;
- подавлением цитотоксической активности натуральных киллеров и клеточно-опосредованной цитотоксичности;
- нарушением функции клеток моноцитарного ряда, в частности, снижением хемотаксиса, цитотоксичности, образованием ИЛ-1. Одновременно увеличивается содержание α -интерферона, появляются антилимфоцитарные АТ, супрессорные факторы, снижается уровень тимозина в сыворотке крови и увеличивается β 2-микроглобулин и тимозин α 1. У части больных также снижается абсолютное число и функциональная активность естественных киллеров, пролиферативный ответ на митогены

и Аг, кожные реакции на туберкулин, кандидин, трихофитин, столбнячный, дифтерийный и другие Аг, выявляется гипергаммаглобулинемия [3].

АЛЬТЕРНАТИВНОСТЬ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Чаще всего последовательная альтернативность иммунных реакций является необходимым условием устранения расстройств реактивности организма [7, 16, 17].

Специфичность и неспецифичность иммунных реакций. При нарушении антигенности гомеостаза организма немедленно включаются неспецифические механизмы врожденного иммунитета. При их несостоятельности через несколько дней или недель включаются инерционные специфические реакции [18]. Последние всегда конкретны, но подвержены неспецифической регуляции тимусными гормонами и миелопептидами, интерлейкинами, интерферонами, продуктами катаболического разрушения иммунных глобулинов (F(ab)2 и Fc-фрагментами), белками системы комплемента, эндогенными гормонами, протеолитическими и гликолитическими ферментами, продуктами свободнорадикального окисления липидов, белков, факторами антиоксидантной системы.

Стимуляция и супрессия иммунных реакций [19] сопровождается патологическими процессами. При этом первый феномен, как правило, является ранним индуцирующим, второй – поздним завершающим. Иллюстрацией закономерности являются итоги комплексного лабораторного обследования более 200 пациентов со сложным патогенезом заболеваний: рассеянным склерозом в стадии обострения и в стадии ремиссии, восемью видами цереброваскулярных заболеваний, вирусным гепатитом В и носителями HBs Ag [3, 11].

Как следует из опубликованных данных, у больных с рассеянным склерозом в стадии обострения в 74% случаев иммунные показатели были достоверно стимулированы, а в 30% – снижены от уровня нормы. В стадии стабилизации эта динамика оказалась паритетной, составляя 50% на 50% случаев. При всех других нозоформах количество увеличенных тестов составило 25–62%, сниженных тестов – 19–62%. В целом преимущество активированных иммунных параметров было преобладающим. Лишь у носителей HBs Ag преимущество было за иммуносупрессией, составляя 69% против 39% случаев [20].

Индивидуальность и ассоциативность иммунорегулирующих реакций. Любой чужеродный агент обуславливает первичную индукцию индивидуальных элиминирующих механизмов, которые в случае выздоровления или негативного исхода вызывают вторичные общеорганизменные изменения регулирующих систем. Доказательством этого являются феномены анафилактического шока, синдрома Лайела, синдрома Стивенса-Джонсона и др., индуцируемые специфической реакцией иммунной системы на конкретные аллергены, обуславливающие выброс биогенных аминов, изменения эндокринного статуса и поведенческих реакций нервной системы [21]. При этом индукторы анафилактического шока являются различными, а сам феномен патологической иммунной реакции универсален.

Вариабельность и интеграция иммунных реакций.

В остром периоде патологических процессов отмечается выраженная вариабельность различных компенсаторных реакций. На стадии ремиссии или выздоровления изменчивость параметров снижается и проявляется интеграция реагирования [22]. Так, у пациентов с глубокой пиодермией в остром периоде заболевания установлено изменение сгруппированных клинических, бактериологических, гематологических, метаболических параметров 2-го ранга (в пределах 33–66%). При обострении хронического аднексита формируются выраженные вариации клинических, метаболических и иммунных (>66%), средних бактериологических и гематологических параметров (33–66%). Через 2 нед. после проведения мощной иммунометаболической терапии у пациентов с указанными заболеваниями с достижением выздоровления выраженность вариаций показателей стала минимальной (0–33%). Также при достижении ремиссии у обследованных пациентов стимулировалось образование сильных корреляционных связей с коэффициентом >0,6 между внутрисистемными (иммунные), межсистемными (иммунные и гематологические) и внесистемными (иммунные, биохимические и клинические) показателями.

Региональность и системность иммунных реакций. Для сохранения гомеостаза организма развивается несколько уровней защиты – региональный, местный, субсистемный и системный (общеорганизменный) [7, 14, 23, 24]. Региональный иммунитет обеспечивает защиту покровов и органов организма, непосредственно сообщаясь с внешней средой (кожа, органы мочеполовой системы, легкие, желудочно-кишечный тракт). Региональный иммунитет является частью общего иммунитета, обуславливается нормальной микрофлорой, механическими барьерами, циркулирующими неспецифическими гуморальными и клеточными факторами, а также секреторными иммунными глобулинами, γ -интерфероном и др.

С феноменом местного иммунитета смыкается иммунитет слизистых оболочек, субсистемная резистентность кожи, полости рта, носа, уха, респираторного, пищеварительного, генитального трактов.

Системный (общеорганизменный) иммунитет подразумевает функциональную связь иммунной системы с центральной нервной и эндокринной системами, метаболическим иммунитетом. Иммунные функции организма постоянно осуществляются на фоне метаболических процессов и их сдвигов, вызываемых действием различных

биологических агентов, патологических процессов и заболеваний, лекарственных препаратов, особенностей питания и др. [20, 25].

Дегградация экзогенных и эндогенных объектов и активация иммунных реакций. При патологическом и физиологическом разрушениях (деградации) различных чужеродных или собственных клеток и тканей высвобождаются эндогенные биологически активные вещества. К ним относятся R-белки, трансфер-фактор, эндотоксины, высоко- и низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, микробосвязывающие белки острой фазы (С-реактивный протеин), маннан, связывающий лектин, липополисахарид, связывающий протеин и др. Они сначала способствуют индукции иммунопатологии, а затем – интеграции и стимуляции иммунных реакций. В ответ на высвобождение эндогенных регуляторов в организме формируется воспаление. Его недостаточность снижает протективные возможности, а гиперпродукция индуцирует аутоагрессивные процессы [15, 26, 27]. Например, С-реактивный белок (СРБ) обуславливает деструкцию клеток, накопление острофазовых белков, что рекрутирует в зону поражения фагоцитарные клетки (нейтрофилы, моноциты/макрофаги), поглощающие и переваривающие чужеродные бактерии, фрагменты мертвых клеток и др. Макрофаги после фагоцитирования чужеродного антигена направляются в лимфоузлы, где обуславливают презентацию антигена иммунокомпетентным Т-лимфоцитам (хелперам) для последующей кооперации с В-клетками, индуцирующими гуморальный иммунный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На клинических моделях инфекционных, соматических, злокачественных и иных заболеваний показана способность иммунологических реакций за счет конкурентности, патогенности, гиперчувствительности, недостаточности индуцировать патологические процессы и в то же время в результате последовательной альтернативности (неспецифичности/специфичности, стимуляции/супрессии, индивидуальности/ассоциативности, вариабельности/интеграции, региональности/системности, дегградации/активации) реабилитационных механизмов восстанавливать нарушенный гомеостаз организма. 

Поступила / Received 26.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2022

Принята в печать / Accepted 22.01.2022

Список литературы / References

1. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шулемин С.Н. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. М.: Эксмо; 2008. 494 с.
Kalinina N.M., Ketlinskiy S.A., Okovityy S.V., Shulemin S.N. *Diseases of the immune systems. Diagnostics and pharmacotherapy*. Moscow: Eksmo; 2008. 494 p. (In Russ.)
2. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. (ред.) *Клиническая аллергология и иммунология*. М.: Миклош; 2011. 430 с.
Goryachkina L.A., Kashkin K.P. (eds.) *Clinical allergology and immunology*. Moscow: Miklosh; 2011. 430 p. (In Russ.)
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. *Клиническая иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 432 с. Режим доступа: <https://www.studmedlib.ru/book/isbn9785970407752.html>.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э., Чубирко М.И., Мамчик Н.П., Земскова В.А., Золоедов В.И. Триггерная роль иммунологических механизмов в индукции и лечении заболеваний. *Успехи современной биологии*. 2016;136(4):323–334. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26481292>.
Zemskov A.M., Zemskov V.M., Esaulenko I.E., Chubirko M.I., Mamchik N.P., Zemskova V.A., Zolodov V.I. The trigger role of immunological mechanisms in the induction and treatment of diseases *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2016;136(4):323–334. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26481292>.

5. Земсков В.М., Земсков А.М., Нейманн В.В., Пронько К.Н., Земскова В.А., Демидова В.С. Противоречия клинической иммунологии. Полезные и вредные свойства иммунотерапии. *Успехи современной биологии*. 2021;141(3):258–264. <https://doi.org/10.31857/S0042132421020101>. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V.V., Pronko K.N., Zemskova V.A., Demidova V.S. Contradictions in clinical immunology. Useful and harmful properties of immunotherapy. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2021;141(3):258–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0042132421020101>.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. (ред.) *Энциклопедия иммунологии. Т. 1. Терминология, феноменология иммунологии, аллергологии, инфектологии*. М.: Трида-Х; 2013. 460 с. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A. (eds.) *Encyclopedia of Immunology. Vol. 1. Terminology, phenomenology of immunology, allergology, infectology*. Moscow: Triada-X; 2013. 460 p. (In Russ.)
7. Земсков А.М., Есауленко И.Е., Черешнев В.А., Земсков В.М., Сучков С.В., Земскова В.А. *Курс лекций по клинической иммунофизиологии*. Воронеж: Ритм; 2017. 1048 с. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Chereshev V.A., Zemskov V.M., Suchkov S.V., Zemskova V.A. *A course of lectures on clinical immunophysiology*. Voronezh: Ritm; 2017. 1048 p. (In Russ.)
8. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология*. М.: Медицинская литература; 2009. 464 с. Novikov D.K., Novikov P.D. *Clinical immunopathology*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2009. 464 p. (In Russ.)
9. Zemskov A.M., Zemskova V.A., Zemskov V.M. Unorthodox phenomena of clinical immunology. *Biology Bulletin Review*. 2020;10(6):534–542. <https://doi.org/10.1134/S2079086420060109>.
10. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Zolodov V.I., Dorohov E.V. Immunoglobulins – present and future. *Int J Current Advanced Res*. 2017;6(4):3400–3404. <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.3404.0282>.
11. Земсков А.М., Черешнев В.А., Ревизишвили А.Ш., Земсков В.М., Попов В.И., Земскова В.А. *Проблемы клинической иммунологии XXI века*. М.: Научная книга; 2018. 286 с. Режим доступа: https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov_ea_problems_clin_immunology_XXI.pdf. Zemskov A.M., Chereshev V.A., Revishvili A.Sh., Zemskov V.M., Popov V.I., Zemskova V.A. *Problems of clinical immunology of the XXI century*. Moscow: Nauchnaya kniga; 2018. 319 p. (In Russ.) Available at: https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov_ea_problems_clin_immunology_XXI.pdf.
12. Покровский В.И. (ред.) *Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положению*. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2012. 84 с. Режим доступа: <https://www.kb51.ru/pdf/nk.pdf>. Pokrovsky V.I. (ed.) *National concept for the prevention of infections associated with the knowledge of medical care and information material on its provisions*. Nizhny Novgorod: Remedium Volga Region; 2012. 84 p. (In Russ.) Available at: <https://www.kb51.ru/pdf/nk.pdf>.
13. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Popova O.A., Kulintsova Ya.V., Demidova V.S. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity. *Int J Current Advanced Res*. 2017;6(5):3758–3762. <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.3762.0363>.
14. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Норма и патология*. М.: Медицина; 2010. 762 с. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology. Norm and pathology*. Moscow: Medicine; 2010. 762 p. (In Russ.)
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. *Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409176.html>. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. *Clinical Immunology Guide. Diagnosis of diseases of the immune system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 345 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409176.html>.
16. Zemskov A., Zemskov V., Zemskova V., Buch T., Chernova L., Bleykhman D. et al. A stepwise screening protocol to secure the module-based treatment for managing immunopathology. *Int J Inform Res Rev*. 2017;04(01):3507–3510. Available at: <https://www.ijrr.com/stepwise-screening-protocol-secure-module-based-treatment-managing-immunopathology>.
17. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. Механизмы формирования, регуляции и адресной коррекции иммунных расстройств. *Успехи современной биологии*. 2018;138(4):383–391. <https://doi.org/10.7868/S0042132418040051>. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A. Mechanisms of formation, regulation and targeted correction of immune disorders. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018;138(4):383–391. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0042132418040051>.
18. Zemskov V.M., Pronko K.N., Zemskov A.M., Zemskova V.A. Contradictions of clinical immunology: nonspecific and specific mechanisms in immunogenesis. *Clinical Practice*. 2018;16(3):1161–1169. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/contradictions-of-clinical-immunology-nonspecific-and-specific-mechanisms-in-immunogenesis.pdf>.
19. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V., Pronko K.N., Barsukov A.A., Zemskova V.A. et al. Contradiction to clinical immunology. suppression and stimulation of immune reactivity in pathological processes. *Inn J Med Health Sci*. 2021;11(05):1656–1664. Available at: https://www.research-gate.net/publication/351819212_CONTRADICTION_TO_CLINICAL_IMMUNOLOGY_SUPPRESSION_AND_STIMULATION_OF_IMMUNE_REACTIVITY_IN_PATHOLOGICAL_PROCESSES.
20. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Lutskiy M.A., Suchkov S.V., Zemskova V.A., Zolodov V.I. Metabolic Immunity as a Factor in Assessing the Reactivity of the Body. *Biol Bull Rev*. 2018;8:319–327. <https://doi.org/10.1134/S2079086418040096>.
21. Zemskov V., Pronko K., Zemskov A., Zemskova V. Complexity problem in immunology. *AMI*. 2018;11(9):465–473. <https://doi.org/10.21767/AMI.2018.3490>.
22. Земсков А.М., Земсков В.М. Интегральная концепция регуляции иммунного гомеостаза. *Успехи современной биологии*. 2014;134(2):121–132. Режим доступа: <https://naukarus.com/integralnaya-kontseptsiya-regulyatsii-immunnogo-gomeostaza>. Zemskov A.M., Zemskov V.M. An integral concept of regulation of immune homeostasis. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2014;134(2):121–132. (In Russ.) Available at: <https://naukarus.com/integralnaya-kontseptsiya-regulyatsii-immunnogo-gomeostaza>.
23. Луцкий М.А., Земсков А.М. *Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы*. Воронеж: Ритм; 2018. 330 с. Lutskiy M.A., Zemskov A.M. *Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and demyelinating diseases of the nervous system*. Voronezh: Ritm; 2018. 330 p. (In Russ.)
24. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Melikhova Y.P., Gubina O.I., Vorontsova Z.A., Zolodov V.I. Subsystems of the immunity. *Int J Med Sci Clin Inventions*. 2017;4(1):2615–2619. Available at: <file:///C:/Users/panarina/AppData/Local/Temp/174/valleyadmin,Journal+manager,+20+ijmsci.pdf>.
25. Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л. Иммунометаболические нарушения и их коррекция. В: Прокопенко Л.Г., Лазарев А.И., Конопля А.И. *Окислительный энергетический и иммунный гомеостаз*. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2003. Prokopenko L.G., Brovkina I.L. Immunometabolic disorders and their correction. In: Prokopenko L.G., Lazarev A.I., Konoplya A.I. *Oxidative energy and immune homeostasis*. Kursk: Kursk State Medical University; 2003. (In Russ.)
26. Черешнев В.А., Шмагель К.В. *Иммунология*. М.: Центр стратегического партнерства; 2014. 520 с. Chereshev V.A., Shmagel K.V. *Immunology*. Moscow: Tsentr strategicheskogo partnerstva; 2014. 520 p. (In Russ.)
27. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы: 100 лет физиологии в России. *Вестник РФФИ*. 2017;(1):97–119. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o_2051564. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev V.A. Immune System Physiology: Cellular and molecular biological mechanisms. 100 years of physiology in Russia. *RFBR Journal*. 2017;(1):97–119. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o_2051564.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Земсков В.М., Земсков А.М.
 Концепция и дизайн исследования – Земсков А.М., Земсков В.М., Нейманн В., Демидова В.С.
 Написание текста – Земсков В.М., Земсков А.М., Алексеев А.А., Демидова В.С., Нейманн В.
 Сбор и обработка материала – Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А.
 Обзор литературы – Козлова М.Н., Шишкина Н.С.
 Перевод на английский язык – Земсков В.М.
 Анализ материала – Земскова В.А., Барсуков А.А.
 Статистическая обработка – Земсков А.М., Барсуков А.А.

Contribution of the authors:

Article concept – **Vladimir M. Zemskov, Andrey M. Zemskov**

Concept and design of the article – **Andrey M. Zemskov, Vladimir M. Zemskov, Victoria Neymann, Valentina S. Demidova**

Writing text – **Vladimir M. Zemskov, Andrey M. Zemskov, Andrey A. Alekseev, Valentina S. Demidova, Victoria Neymann**

Collection and processing of material – **Andrey M. Zemskov, Vladimir M. Zemskov, Veronika A. Zemskova**

Literature review – **Maria N. Kozlova, Nadezhda S. Shishkina**

Translation into English – **Vladimir M. Zemskov**

Material analysis – **Veronika A. Zemskova, Alexander A. Barsukov**

Statistical processing – **Andrey M. Zemskov, Alexander A. Barsukov**

Информация об авторах:

Земсков Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Земсков Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д.10; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Нейманн Виктория, д.м.н., генеральный директор, VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland; victoria.neymann@vrfd.ch

Барсуков Александр Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-2559-7328>; cosbio@yandex.ru

Козлова Мария Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Земскова Вероника Андреевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д.10; <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>; veronika1982@gmail.com

Шишкина Надежда Семеновна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Демидова Валентина Семеновна, д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Алексеев Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель ожогового центра, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; 4994087096@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Andrey M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Victoria Neymann, Dr. Sci. (Med.), CEO (General Director), VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland; victoria.neymann@vrfd.ch

Alexander A. Barsukov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2559-7328>; cosbio@yandex.ru

Maria N. Kozlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Veronika A. Zemskova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Pathological Physiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>; veronika1982@gmail.com

Nadezhda S. Shishkina, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Valentina S. Demidova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Andrey A. Alekseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Burn Center, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; 4994087096@mail.ru

Опыт продолжительного использования антиIgE-терапии у пациентки с хронической спонтанной крапивницей

Е.А. Собко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

И.В. Демко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Н.А. Шестакова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Н.В. Гордеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Резюме

Хроническая спонтанная крапивница является актуальной проблемой здравоохранения. Рецидивирующие уртикарные высыпания, ангиоотеки и выраженный зуд снижают качество жизни пациентов. Неэффективность стандартной терапии требует поиска новых современных методов лечения этого заболевания. Учитывая современные данные о патогенезе, третьей линией терапии хронической спонтанной крапивницы является добавление к антигистаминным препаратам 2-го поколения антиIgE-терапии (омализумаба). Представленный клинический случай посвящен опыту длительного применения омализумаба у больной хронической спонтанной крапивницей. Имея продолжительность заболевания около года, пациентка была тщательно обследована, были выявлены и компенсированы все сопутствующие заболевания, проведено лечение паразитарной инвазии, однако это не привело к регрессу симптомов. Антигистаминные препараты 2-го поколения в стандартных и повышенных дозах (до 4-кратных) не контролировали заболевание, системные глюкокортикостероиды купировали симптомы на короткое время, в связи с чем в дальнейшем пациентка стала применять их самостоятельно и бесконтрольно. Практически ежедневное применение кортикостероидов в течение 6 мес. вызывало развитие осложнений в виде набора веса и синдрома Иценко – Кушинга. Омализумаб уже в течение первых суток полностью купировал все симптомы, не было выявлено побочных действий. Клинический эффект сохранялся от 3 до 4 нед. Таким образом, терапия омализумабом позволила пациентке практически полностью избавиться от симптомов ХСК, что значительно улучшило качество жизни и позволило отменить системные глюкокортикостероиды. Особенностью представленного случая является длительность применения омализумаба (более 2 лет) с невозможностью отмены в связи с возвратом уртикарных высыпаний и кожного зуда.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, ангиоотеки, аутоантитела, аутоаллергия, омализумаб

Для цитирования: Собко Е.А., Демко И.В., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Опыт продолжительного использования антиIgE-терапии у пациентки с хронической спонтанной крапивницей. *Медицинский совет*. 2022;16(6):176–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-176-180>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of long-term use of anti-IgE therapy in a patient with chronic spontaneous urticarial

Elena A. Sobko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Irina V. Demko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Natalia A. Shestakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>, natagorday@yandex.ru

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic spontaneous urticaria is an urgent health problem. Recurrent urticarial rashes, angioedema and severe itching reduce the quality of life of patients. The ineffectiveness of standard therapy requires the search for new modern methods of treating this disease. Taking into account the current data on the pathogenesis, the third line of therapy for chronic spontaneous urticaria is the addition of anti-IgE therapy (omalizumab) to antihistamines of the 2nd generation. The presented clinical case is devoted to the experience of long-term use of omalizumab in a patient with chronic spontaneous urticaria. Having a disease duration of about a year, the patient was thoroughly examined, all concomitant diseases were identified and compensated, parasitic invasion was treated, but this did not lead to a regression of symptoms. Antihistamines of the 2nd generation in standard and increased

doses (up to 4 times) did not control the disease, systemic glucocorticosteroids stopped the symptoms for a short time, and therefore, in the future, the patient began to use them independently and uncontrollably. Almost daily use of corticosteroids for 6 months caused the development of complications in the form of weight gain and Cushing's syndrome. Omalizumab completely stopped all the symptoms during the first day, no side effects were detected. The clinical effect lasted from 3 to 4 weeks. Thus, omalizumab therapy allowed the patient to almost completely get rid of the symptoms of CSC, which significantly improved the quality of life and made it possible to cancel systemic glucocorticosteroids. The peculiarity of the presented case is the duration of the use of omalizumab (more than 2 years) with the inability to cancel due to the return of urticarial rashes and itching.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, angioedema, autoantibodies, autoallergia, omalizumab

For citation: Sobko E.A., Demko I.V., Shestakova N.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Experience of long-term use of anti-IgE therapy in a patient with chronic spontaneous urticarial. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):176–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-176-180>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая крапивница (ХК) является актуальной проблемой здравоохранения в связи с широкой распространенностью, ростом заболеваемости в современном обществе, длительным течением, часто торпидностью к стандартной терапии и значительным снижением качества жизни таких пациентов, обусловленным возникающими косметическими дефектами и выраженным зудом [1–4]. При отсутствии эффекта от стандартной терапии у пациентов часто снижается доверие к врачу и нередко они начинают самостоятельно бесконтрольно месяцами и даже годами применять небезопасные лекарственные препараты, такие как системные глюкокортикостероиды (СГКС), что неминуемо приводит к осложнениям [5–7].

Крапивницей называют группу заболеваний, характеризующуюся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков [8]. Волдырь при крапивнице исчезает бесследно в течение 1–24 ч. Крапивница часто сопровождается развитием ангиоотечков. Ангиоотеком называют быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя, сопровождающийся чувством распирания и болезненности чаще, чем зудом, который разрешается обычно в течение 72 ч [8, 9].

Хронической крапивницей считается при сохранении симптомов более 6 нед. И если не удается выделить провоцирующий фактор, ее считают спонтанной. Однако показано, что коморбидная патология также может влиять на патогенез заболевания, особенно большое значение придают органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям [8].

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) является гетерогенным заболеванием, различают несколько фенотипов в зависимости от того, сопровождаются высыпания ангиоотеками или нет. В реальной клинической практике более 60% пациентов с ХСК имеют сопутствующие ангиоотеки [10].

Распространенность ХК составляет от 0,1 до 1,5%, женщины болеют в два раза чаще мужчин, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет [1, 4, 11].

Основным патогенетическим механизмом в развитии крапивницы и ангиоотечков является активация тучных клеток и базофилов. В результате происходит выброс как преформированных, так и вновь образованных медиато-

ров, цитокинов и хемокинов, вызывающих активацию периферических чувствительных нервных волокон, клинически проявляющуюся зудом; расширение сосудов микроциркуляторного русла и экстравазацию жидкой части плазмы в ткани, миграцию клеток в очаг воспаления, приводящего к инфильтрации [12, 13]. По современным представлениям в активации тучных клеток и базофилов при ХСК основную роль играют процессы аутоаллергии (аутоиммунная реакция I типа) и аутовоспаления (аутоиммунная реакция IIb типа). Первый тип характеризуется наличием аутоантител изотипа IgE, которые связываются с FcεRI-рецепторами на тучных клетках и базофилах. Второй тип характеризуется наличием аутореактивных IgG-антител как к FcεRI (35–40%), так и против связанных с мембраной тучных клеток IgE-антител (5–10%). Активация тучных клеток при ХСК также может быть связана с нарушением внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов этих клеток, в то время как атопия при хронической крапивнице выявляется менее чем в 1% случаев [14–16].

Современные исследования нацелены на изучение процессов аутоаллергии при ХСК. К настоящему времени выявлены IgE-аутоантитела более чем к 200 аутоаллергенам, среди них тиреопероксидаза, тиреоглобулин, двухспиральная нативная ДНК, тканевой фактор, ИЛ-24 и др. Показано, что аутореактивные IgE-антитела являются функциональными [16–21].

Диагноз крапивницы является прежде всего клиническим. Проведение лабораторных исследований требуется для выявления причин заболевания [8].

Целью лечения крапивницы является достижение полного контроля над симптомами. Основными принципами является устранение/ограничение причины или триггера, лечение сопутствующих заболеваний; фармакологическое лечение, направленное на уменьшение высвобождения медиаторов и/или эффектов этих медиаторов на органы мишени, индукция толерантности; постоянный контроль состояния [8, 9]. К препаратам 1-й линии относится применение H1-АГП второго (II) поколения, 2-я линия терапии – это повышение дозы этих препаратов до четырехкратной, 3-я линия терапии – добавление к этим препаратам антиIgE-терапии (омализумаб) и 4-я линия терапии – это добавление к этим препаратам циклоспорина [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В феврале 2019 г. пациентка С. 1970 г. р. поступила в аллергологическое отделение Краевой клинической больницы г. Красноярска с жалобами на распространенные высыпания на туловище и верхних конечностях с выраженным зудом.

Из анамнеза выяснено, что год назад (в феврале 2018 г.) у нее впервые развился ангиоотек в области шеи, лица, возникновение которого пациентка связывала с употреблением шашлыка (отек развился через несколько часов). Симптомы были купированы в ЦРБ в течение 3 дней введением системных глюкокортикостероидов (преднизолон). С этого времени отеки стали рецидивировать, появлялись в области лица, шеи, на стопах, также стали появляться зудящие высыпания в области верхних конечностей, на туловище. Появление ангиоотечков и высыпаний связывала с употреблением колбасных изделий, мяса, рыбы, яиц, сладостей, хурмы, орехов. Симптомы купировала самостоятельно введением преднизолона или дексаметазона. В августе 2018 г. при обследовании выявлен описторхоз, получила лечение празиквантелом в условиях стационара. Проведено дообследование по месту жительства. Выявлен хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (HP+++), получила соответствующий курс лечения (комбинированная антибактериальная терапия, ингибиторы протонного насоса). При комплексном обследовании другой патологии обнаружено не было. Несмотря на лечение патологии ЖКТ, дегельминтизации, высыпания и ангиоотеки продолжали рецидивировать. Эффекта от применения различных антигистаминных препаратов 2-го поколения как в стандартных, так и в повышенных дозах (до четырехкратной) не отмечала. В течение последних 6 мес. пациентка практически ежедневно получала СГКС, в связи с чем развились осложнения в виде набора веса, синдрома Иценко – Кушинга. Данное ухудшение с 21.02.2019 г., которое больная связывает с употреблением отбивной из свинины и трубочки с кремом.

Эквивалентов аллергии на бытовые, эпидермальные, растительные аллергены пациентка не отмечает. Лекарственные препараты переносит все.

Наследственность по аллергопатологии отягощена: две тети по материнской линии страдают аллергическим ринитом, дочь — бронхиальной астмой.

Имеет хронические заболевания: хронический гастрит, рефлюкс-эзофагит, хронический панкреатит, хронический некалькулезный холецистит. В 2007 г. перенесла диссеминированный туберкулез легких (в 2012 г. сняли с учета). Операции: в 1996 г. проведена аппендэктомия (осложнение острого аппендицита: гнойный перитонит).

При осмотре пациентка гиперстенического телосложения, кушингоид. На коже лица, туловища, в области верхних конечностей распространенные высыпания в виде эритемных пятен, уртикариев, экскориации. По другим органам и системам особенностей не выявлено.

В стационаре проведено общеклиническое, лабораторное, инструментальные обследования. Исключено

обострение патологии ЖКТ, паранеопластический процесс, аутоиммунные заболевания, паразитарная инвазия. Впервые установлен диагноз дивертикулеза толстой кишки. С учетом тяжести течения крапивницы, отсутствия эффекта от антигистаминных препаратов, необходимости практически в ежедневном применении СГКС, наличия осложнений от приема глюкокортикостероидов больная рекомендована 3-я линия терапии — лечение препаратом омализумаб. С марта 2019 г. пациентке каждые 4 нед. вводился омализумаб согласно инструкции в дозе 300 мг п/к с хорошим эффектом от лечения: полный контроль симптомов достигался в течение первых 24 ч. Нежелательных явлений на фоне введения препарата не отмечено. После первой инъекции рецидив наступил через 2 нед. в виде уртикарных высыпаний на ногах, стопах, пальцах ног с выраженным кожным зудом, пациентка самостоятельно вводила 4 мг дексаметазона внутримышечно. После 2-й инъекции рецидив наступил на 4-й нед. в виде отека стоп и лодыжек, применяла преднизолон 30 мг внутримышечно без эффекта, стали появляться новые уртикарные высыпания в области лодыжек и голеней. После 3, 4, 5, 6-й инъекций симптомы возобновились к концу 4-й нед.: появились высыпания в области нижних конечностей и умеренный кожный зуд, после 7-й и 8-й инъекций до следующего введения препарата симптомов не было, в дальнейшем они возобновлялись к концу 4-й нед., обычно в виде единичных высыпаний с умеренным кожным зудом в области ладоней. Терапия продолжается более 2 лет, в связи с ежемесячными рецидивами отметить омализумаб не удается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная пациентка характеризуется фенотипом ХСК с сопутствующими ангиоотеками. За время существования заболевания пациентка применяла различные лекарственные препараты в попытке контролировать симптомы крапивницы, среди них не только антигистаминные препараты 2-го поколения как в стандартных, так и в повышенных дозах, но и системные глюкокортикостероиды, которые она использовала бесконтрольно, получив при этом целый спектр осложнений. Выбор препарата омализумаб у данной пациентки был сделан согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению ХСК, как препарат 3-й линии терапии [8].

Омализумаб является генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), гуманизированным антителом против IgE, содержащим 95% человеческого и 5% мышинового белка в Fab-области. Fab-фрагмент связывается с Fc-областью свободного IgE и образует биологически инертную молекулу. Следовательно, предотвращается взаимодействие свободного IgE с высокоаффинными и низкоаффинными рецепторами для IgE (FcεRI и FcεRII). Уменьшение уровня свободно циркулирующего IgE приводит к down-регуляции IgE-рецепторов (FcεRI) на тучных клетках, базофилах, дендритных клетках, что предупреждает высвобождение провоспа-

лительных медиаторов из этих клеток. Показано также, что снижение FcεRI на дендритных клетках может привести к истощению дифференцировки лимфоцитов в сторону T2-ответа [22–26].

Омализумаб создавался как препарат лечения gE-зависимых заболеваний, наибольший опыт его применения показан для atopической бронхиальной астмы. Попытки использования омализумаба при ХК в мире начались с 2006 г. К настоящему времени эффективность и безопасность его применения у пациентов с ХСК показана не только наблюдательными исследованиями из клинической практики, но и результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [27–30]. В России для лечения ХСК омализумаб официально зарегистрирован в 2014 г. Однако механизм, с помощью которого реализуются эффекты омализумаба в отношении снижения симптомов хронической крапивницы, до настоящего времени остается не до конца понятен. Предположительно, эффективность омализумаба при ХСК связана с подавлением процессов аутоаллергии, когда препарат блокирует аутоиммунные IgE-антитела. Причем при ХСК, в отличие от бронхиальной астмы, доза препарата не зависит

от уровня IgE периферической крови и прочих индивидуальных характеристик пациента [29, 30].

Использование омализумаба является симптоматической терапией. Необходимая длительность применения этого препарата до настоящего времени не установлена [31]. Учитывая возобновление симптомов крапивницы у данной пациентки через 3–4 нед. после очередного введения препарата, отменить эту терапию не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай применения омализумаба при ХСК показал эффективность и хороший профиль безопасности данного препарата. На фоне введения препарата отмечается быстрый регресс симптомов, эффект сохраняется в течение 3–4 нед. Благодаря этой терапии пациентка практически полностью избавилась от симптомов ХСК, что значительно улучшило качество жизни больной и позволило отменить СГКС.

Поступила / Received 28.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021

Принята в печать / Accepted 25.12.2021

Список литературы / References

1. Fricke J., Ávila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M. et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. <https://doi.org/10.1111/all.14037>.
2. Bulp M., Vietri J., Tian H., Isherwood G. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries. *Patient*. 2015;8(6):551–558. <https://doi.org/10.1007/s40271-015-0145-9>.
3. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., Giménez-Arnau A., J. Bousquet P.J., Bousquet J. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>.
4. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., Canonica W., Oude Elberink H., Giménez-Arnau A. et al. The burden of chronic spontaneous urticarial is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. <https://doi.org/10.1111/all.13209>.
5. Kozel M.M.A., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00003>.
6. Fan H., Morand E.F. Targeting the side effects of steroid therapy in autoimmune diseases: the role of GILZ. *Discov Med*. 2012;13(69):123–133. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Huapeng-Fan/2012/02/16/targeting-the-side-effects-of-steroid-therapy-in-autoimmune-diseases-the-role-of-gilz>.
7. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E., Hein G., Demary W., Dreher R. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119–1124. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>.
8. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология и клиническая иммунология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 352 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/02/NF0013310.pdf>.
9. Khaitov R.M., Il'yina N.I. (eds.). *Allergology and Clinical Immunology: Clinical Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/02/NF0013310.pdf>.
10. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
11. Sussman G., Abuzakouk M., Bérard F., Canonica W., Oude Elberink H., Giménez-Arnau A. et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724–1734. <https://doi.org/10.1111/all.13430>.
12. Kim B.R., Yang S., Choi J.W., Choi C.W., Youn S.W. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: a nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018;45(1):10–16. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14075>.
13. Schocket A.L. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(2):90–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724623>.
14. Vonakis B.M., Saini S.S. New concepts in chronic urticarial. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(6):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.09.005>.
15. Maurer M., Eyerich K., Eyerich S., Ferrer M., Guterthum J., Hartmann K. et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–333. <https://doi.org/10.1159/000507218>.
16. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticarial. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777–787. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x>.
17. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune Theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>.
18. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., Preusse P., Freier D., Church M.K., Maurer M. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876–882. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.035>.
19. Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., Metz M., Martus P., Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE*. 2011;6(4):e14794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014794>.
20. Sánchez J., Sánchez A., Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):29–42. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.29>.
21. Hatada Y., Kashiwakura J., Hayama K., Fujisawa D., Sasaki-Sakamoto T., Terui T. et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(2):154–158. <https://doi.org/10.1159/000350388>.
22. Cugno M., Asero R., Ferrucci S., Lorini M., Carbonelli V., Tedeschi A., Marzano A.V. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(12):2408–2411. <https://doi.org/10.1111/all.13587>.
23. Shankar T., Petrov A. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):19–24. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835bf3f5>.

23. Metz M., Maurer M. Omalizumab in chronic urticarial. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):406–411. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328355365a>.
24. Romano C., Sellitto A., Fanis U.D., Balestrieri A., Savoia A., Abbadesse S. et al. Omalizumab for difficult-to-treat dermatological conditions: clinical and immunological features from a retrospective real-life experience. *Clin Drug Investig.* 2015;35(3):159–168. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0267-9>.
25. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M., Lin H., Foster B., Casale T.B. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1147–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.003>.
26. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., Togias A., Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεpsilonRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):527–530. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.032>.
27. Kaplan A., Ledford D., Ashby M., Canvin J., Zazzali J.L., Conner E. et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticarial despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.013>.
28. Maurer M., Rosén K., Hsieh H.J., Saini S., Grattan C., Giménez-Arnau A. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–935. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215372>.
29. Zhao Z.-T., Ji C.-M., Yu W.-J., Meng L., Hawro T., Wei J.-F., Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742–1750. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342>.
30. Tharp M.D., Bernstein J.A., Kavati A., Ortiz B., MacDonald K., Denhaerynck K. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of “real-world” evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29–38. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>.
31. Yoo B., Bernstein J.A. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2487–2490.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.020>.

Информация об авторах:

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница, 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; demko64@mail.ru

Шестакова Наталья Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; barsk@rambler.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; natagorday@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Natalia A. Shestakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Allergologist-Immunologist, Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; barsk@rambler.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; angelina-maria@inbox.ru

Natalia V. Gordееva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; natagorday@yandex.ru

Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом

В.М. Коденцова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Д.В. Рисник², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

Резюме

Витамин D, включая все его витаминеры, является пищевым веществом и не относится к лекарствам, однако он может специфически вылечивать те заболевания, которые были вызваны его дефицитом в питании. Витамин D может быть официально зарегистрирован в качестве биологически активных добавок или лекарственного средства. В обоих случаях он предназначен для профилактики гиповитаминоза D, а также для устранения глубокого дефицита и его последствий. Дозы витамина D в биологически активной добавке строго регламентированы, перед ввозом и поступлением на рынок они проходят строгий контроль. К моновитаминам и витаминным комплексам, зарегистрированным в качестве биологически активной добавки, особенно для детей, предъявляются повышенные требования, касающиеся доз микронутриентов, их форм, вспомогательных компонентов. Многие моновитаминные и витаминные комплексы, вследствие высоких доз содержащихся в них микронутриентов и наличия неразрешенных для использования в составе пищевых продуктов детского питания вспомогательных компонентов, просто не могут быть зарегистрированы в качестве биологически активной добавки, поэтому зарегистрированы в качестве лекарственных средств. Однако это не означает, что они более эффективны. Биологически активные добавки по своему составу ближе к пищевым продуктам, что подтверждает справедливость их отнесения к категории специализированных продуктов. Эффективность витамина D зависит не от формы государственной регистрации, а от дозы, его формы и исходной обеспеченности организма. С целью профилактики алиментарного дефицита витамина D целесообразно применять биологически активные добавки, дозы в которых близки к физиологической потребности.

Ключевые слова: витамин D, витаминеры, обогащенные пищевые продукты, биологически активные добавки, лекарственные средства, дозы, эффективность, показатели безопасности

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом. *Медицинский совет.* 2022;16(6):181–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D – an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency

Vera M. Kodentsova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Passage, Moscow, 109240, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Vitamin D, including all its vitamers, being a food substance, does not belong to drugs, it can specifically cure those diseases that were caused by its deficiency in the diet. Vitamin D may be officially registered as a dietary supplement or medicine. In both cases, it is intended for the prevention of vitamin D deficiency as well as for the treatment of profound deficiency and its consequences. Doses of vitamin D in them are strictly regulated; they are strictly controlled before being imported and placed on the market. In relation to monovitamins and vitamin complexes registered as dietary supplements, especially for children, increased requirements are imposed on the doses of micronutrients, their forms, auxiliary components. Due to the high doses of micronutrients they contain, the presence of auxiliary components that are not permitted for use in baby food, many monovitamins and vitamin complexes simply cannot be registered as dietary supplements and, as a result, are registered as medicines. However, this does not mean that they are more effective. Food supplements in their composition are closer to food products, which confirms the validity of their assignment to the category of specialized products. The effectiveness of vitamin D depends not on the form of state registration, but on the dose, its form and the initial supply of the organism. In order to prevent alimentary deficiency of vitamin D, it is advisable to use dietary supplements, the doses in which are close to the physiological need.

Keywords: vitamin D, vitamers, fortified foods, dietary supplements, medicines, doses, efficacy, safety indicators

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin D – an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):181–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Витамины применяются в медицине по двум основным направлениям: профилактическому и лечебному.

профессор В.В. Ефремов, 1949 г.

ВВЕДЕНИЕ

Витамины и минеральные вещества являются незаменимыми пищевыми веществами, которые организм должен получать в достаточном количестве, чтобы полностью обеспечить физиологическую потребность для нормального функционирования всех органов и тканей.

Однако в современных условиях недостаточное потребление витаминов и, как следствие, дефицит витаминов в организме характерны для всех групп населения России (детей всех возрастов, беременных и кормящих женщин и др.), причем самым распространенным является недостаток витамина D [1–3]. Его дефицит испытывают до 90% обследованных взрослых [4, 5]. Для восполнения недостаточного потребления используют обогащенные этим витамином пищевые продукты, моновитамин D и/или содержащие витамин D витаминно-минеральные комплексы. Однако отношение к применению холекальциферола варьирует от бесконтрольного использования в высоких дозах до осторожности и даже отказа от его приема. Необоснованные опасения при применении физиологических доз микронутриентов для устранения их недостатка в питании обусловлены отсутствием представления о роли витаминов в организме, механизме их действия и последствиях дефицита. В связи с этим вновь и вновь возникает необходимость еще раз внести ясность в отношении использования витаминов, в частности витамина D, в питании современного человека.

БАЗОВЫЕ ПОСТУЛАТЫ ВИТАМИНОЛОГИИ

Основные положения, обосновывающие необходимость обогащать рацион витаминами, сформулированы в фундаментальном обзоре выдающегося отечественного витаминолога, профессора В.Б. Спиричева [6]. Они заключаются в следующем: каждый витамин в организме (в случае витамина D его гормональная форма 1,25-гидроксивитамин D) выполняет присущую только ему роль, ни один витамин не осуществляет свою функцию в том виде, в котором он поступает из пищи; один витамин не может заменить другой витамин; недостаток одного или нескольких витаминов может нарушить превращение других поступивших с пищей биологически инертных витаминов в свои активные метаболические формы (витамеры), вызвав тем самым функциональный дефицит витаминов; адекватная обеспеченность тем или иным витамином может потенцировать действие другого витамина, обеспечивая эффективное образование его метаболически активной формы.

Функциональная роль витамина D разнообразна, о ней достаточно много известно. В связи с открытием все новых функций витамина D, которые реализуются при более высоком его потреблении с пищей, во многих странах пересмотрены нормы потребления этого витамина в сторону увеличения [7]. Недавно в России вступили в силу новые «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.0253-21), в которых была увеличена норма суточного потребления витамина D (табл. 1).

Повышение норм физиологической потребности (рекомендуемого уровня потребления) витамина D привело к тому, что в настоящее время эта величина совпала с верх-

● **Таблица 1.** Градации уровней потребления витамина D для детей и взрослых [8]

● **Table 1.** Gradations of intake levels of vitamin D for children and adults [8]

Возраст	Нормы физиологической потребности (МР 2.3.1.0253-21)	Верхний допустимый уровень* в составе БАД [1]	Верхний безопасный уровень потребления** (UL) [9]	Лечебные (терапевтические) дозы, используемые только под наблюдением врача	
				Практические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе, 2013 г. [10]	Клинические рекомендации Эндокринологического общества США [11]
0–1 год	10 мкг (400 ME)	Согласно внутренним документам стран ЕАЭС	25 мкг (1000 ME)	1000–3000 ME в зависимости от массы тела	2000 ME в течение 6 нед.
1–10 лет	15 мкг (600 ME)	7,5 мкг (1,5–3 года)	50 мкг (2000 ME)	3000–5000 ME в зависимости от массы тела	Не менее 2000 ME в течение 6 нед.
11–17 лет	15 мкг (600 ME)	15 мкг (3–17 лет)	100 мкг (4000 ME)		
Старше 18 лет	15 мкг (600 ME)	15 мкг (600 ME)	100 мкг (4000 ME)	7000–10000 ME в зависимости от массы тела	6000 ME в течение 8 нед.
Старше 65 лет	20 мкг (800 ME)	15 мкг (600 ME)	100 мкг (4000 ME)		
Беременные, кормящие	15 мкг (600 ME)	15 мкг (600 ME)	100 мкг (4000 ME)	1500–2000 ME***	1500–2000 ME

Примечания:

*Верхний допустимый уровень потребления – наибольший уровень суточного потребления витаминов, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц из общей популяции.

**Верхний безопасный уровень потребления – величина потребления пищевых веществ, которая безопасна для большинства здоровых людей и выше которой у части людей через какое-либо время могут проявляться побочные явления и симптомы токсичности.

***При периодическом контроле сывороточного 25(OH)D для определения оптимальной дозировки и проверки эффективности добавки.

ним допустимым уровнем потребления в составе БАД и специализированных пищевых продуктах и, по всей видимости, со временем будет повышена до 1000 МЕ.

Своевременность такого пересмотра постоянно подтверждается новыми, весьма актуальными данными. Помимо поддержания костно-мышечной системы, витамин D влияет на дифференцировку и пролиферацию модуляторов иммунной системы, экспрессию интерлейкинов и антимикробные реакции [12].

В одном из последних исследований было установлено, что хроническая нехватка витамина D ассоциирована со снижением эффективности действия вакцин от сезонных разновидностей гриппа, а также с повышением вероятности появления воспалений и прочих побочных эффектов после прививок от столбняка, коклюша и дифтерии [13]. По мнению авторов этой статьи, курс приема витамина D перед вакцинацией может значительно повысить ее эффективность (повышение титров антител к патогенам, снижение количества пациентов, которые после вакцинации все-таки заболевают) и безопасность (предотвращение недомогания, в случае заражения вакцинированного человека – уменьшение тяжести течения болезни и смертности) [13].

Последствия, обусловленные недостатком витамина D, в основном известны: доказано, что его прием полностью восстанавливает обеспеченность этим витамином до адекватного уровня и устраняет нарушения, причиной которых был его алиментарный недостаток. Цитируя книгу выдающегося отечественного витаминолога, создателя поливитаминного комплекса Ундевит, профессора В.В. Ефремова «Профилактическое и лечебное применение витаминов», следует отметить, что он разделял два направления в использовании витаминов. В традиционном представлении профилактика подразумевает мероприятия, направленные на предупреждение болезней, сохранение здоровья и обеспечение долголетней активности человека [14]. В отношении витаминов под профилактикой подразумевается приведение их суммарного суточного потребления из пищи и за счет дополнительного приема в соответствие с возрастными потребностями человека, т. е. восполнение недостаточного потребления с пищей и ликвидация алиментарного недостатка. В лечебных целях витамины, как правило, в более высоких дозах применяют для устранения последствий (клинических проявлений, заболеваний) возникшего пищевого дефицита (в случае витамина D – рахита, остеопороза и т. д.). Другими словами, профилактические дозы витамина D близки к физиологической потребности и тем количествам, которые человек потребляет с рационом, а лечебные (терапевтические) существенно выше [15].

Из сказанного выше совершенно очевидно, что положительный эффект дополнительного приема витаминов проявляется только в том случае, если исходно существовал недостаток этого витамина [6], и он не проявляется у людей, хорошо обеспеченных витаминами. Соответственно, и клиническое проявление устраняется только в том случае, если его причиной был недостаток витаминов.

Недавно на 2-й Международной конференции по проблемам витамина D (2nd International Conference on Controversies in Vitamin D, 2020) было сформулировано

консенсусное мнение, полностью воспроизводящее основные положения В.Б. Спиричева. В частности, было констатировано, что «способность «выявить» или «не выявить» влияние дополнительного приема витамина D может зависеть от того, имелся ли исходный дефицит этого витамина. Если изучаемая популяция не испытывала недостатка в витамине D, положительного эффекта не будет. Ожидать пользы от приема витамина D у пациентов с нормальной концентрацией витамина D в сыворотке крови, нереально» [12]. Кроме того, было отмечено, что здоровые добровольцы, как правило, придерживаются здорового типа питания, при этом ни одно из крупных исследований, даже включенных в метаанализы, не проводило предварительного скрининга участников на наличие низких концентраций 25(OH)D в плазме крови [12], что нарушает принцип причинно-следственной связи [16].

Получены убедительные доказательства эффективности ежедневного или еженедельного болюсного приема витамина D для профилактики респираторных инфекций, особенно у лиц с недостаточным его уровнем. При этом важно иметь в виду, что нет данных о вреде при использовании витамина D в дозах до 2000 МЕ/сут, однако при более высоких дозах возможно увеличение числа падений и других неблагоприятных исходов, особенно у пожилых лиц, входящих в группу риска [17].

В некоторых работах, посвященных исследованию приема витамина D у пациентов, заболевших COVID-19, не всегда выявляется положительный эффект, что может объясняться тем, что обследуемых не отбирали в соответствии со степенью дефицита, а ожидать положительного эффекта от приема добавок с витамином D у человека с нормальным или высоким уровнем обеспеченности этим витамином не приходится. Вместе с тем разумно принимать витамин D лицам с риском заражения COVID-19 в тяжелой степени тяжести, не определяя обеспеченность этим витамином, даже если пользу получают только те, у кого имелся дефицит, особенно если добавка не причиняет вреда [17].

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Витамин D, или кальциферолы, представлены в пище несколькими разными по структуре и витаминной активности витаминерами: холекальциферол (витамин D₃), эргокальциферол (витамин D₂) и 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D). Отличие витамина D от других витаминов состоит в том, что он не только поступает в организм с пищей, но и может образовываться в коже под воздействием ультрафиолетового облучения (УФ), что в условиях нашей страны не играет значимой роли в обеспечении этим витамином. После поступления в организм из витамина D в ходе последовательного гидроксилирования образуются 25(OH)D, а затем гормональная форма 1,25-дигидроксивитамин D.

Пищевые продукты, содержащие витамин D₃ (холекальциферол), в порядке уменьшения содержания выстраиваются в следующий ряд: печень трески, рыба, яйца, печень, сливочное масло [18]. Основную лепту в потребление витамина D₃ населением Европы вносят рыба

и мясные продукты. Главными источниками витамина D_3 в питании населения России являются морская рыба жирных сортов, яйца, печень, сливочное масло, молоко. В съедобных грибах содержится эргостерол, который под действием УФ-облучения превращается в витамин D_2 . В настоящее время в США, Ирландии, Нидерландах и Австралии свежие грибы специально подвергают УФ-облучению, что приводит к увеличению содержания в них витамина D_2 до 10 мкг/100 г сырого веса [19, 20].

Обработка пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* УФ-облучением индуцирует превращение содержащегося в них эргостерола в витамин D_2 . Использование таких витамин- D_2 -содержащих дрожжей при выпечке хлебобулочных изделий разрешено в США и Канаде, что обеспечивает поступление за счет 100 г хлеба до 23–50% от рекомендуемого потребления витамина D [19].

С появлением надежного метода определения $25(OH)D_3$ было показано, что, помимо холекальциферола, в продуктах животного происхождения он содержится именно в этой преобразованной форме (табл. 2). По оценкам авторов этих исследований, в рационе датчан доля $25(OH)D_3$ от общего потребления витамина D составляет 24% для детей 4–17 лет и 18% для взрослых 18–75 лет [4].

Витамеры витамина D обладают разной биологической активностью для человека. Витамин D_3 эффективнее, чем витамин D_2 [22, 23]. Было установлено, что по эффективности улучшения статуса витамина D 10 мкг витамина D_3 эквивалентны 23 мкг витамина D_2 или 6,8 мкг $25(OH)D_3$ [24, 25]. По другим данным, по способности увеличивать абсорбцию кальция биодоступность гидроксилированной формы $25(OH)D_3$ в 10 раз больше, чем негидроксилированных форм (витамин D_2 и витамин D_3) [25, 26].

Учитывая более высокую витаминную активность $25(OH)D_3$, становится очевидным, что мясные продукты вносят весомый вклад в обеспечение организма витамином D. Исключение из питания продуктов – носителей витамина D неизбежно приводит к ухудшению обеспеченности организма этим витамином. В исследовании,

● **Таблица 2.** Доля $25(OH)D_3$ в % от общего содержания витамина D в пищевых продуктах [4, 21]

● **Table 2.** The share of $25(OH)D_3$, % in the total vitamin D content of food products [4, 21]

Пищевой продукт	$25(OH)D_3$, % от общего содержания
Грудка куриная	78
Свинина нежирная (весна-лето)	30–52
Говядина	36
Сливки 38%-ной жирности	30
Яйца куриные	25
Сало свиное	8–25
Лосось	10
Телятина	9
Радужная форель	3

проведенном в Финляндии, было обнаружено, что концентрации $25(OH)D_3$ и общего $25(OH)D$ в плазме крови у посещающих детский сад детей-веганов в возрасте 3,5 лет, несмотря на разработку специальных рационов врачом-диетологом, ниже, чем у детей, получающих смешанный рацион [27].

Начиная с 2009 г. в Европейском союзе, в соответствии с положением ЕС №887/2009, при откорме кур, индюков, свиней и крупного рогатого скота, помимо холекальциферола, разрешено использовать стабилизированный метаболит $25(OH)D_3$ (у человека это основная циркулирующая (транспортная) форма витамина D). Максимальное содержание комбинации $25(OH)D_3$ с витамином D_3 в 1 кг корма для цыплят не должно превышать 125 мкг (5000 МЕ). Если корм кур содержит витамин D только в форме $25(OH)D_3$, то при накоплении в желтке этой гидроксилированной формы витамина D холекальциферол может полностью отсутствовать. Тем самым достигается максимальная витаминная ценность куриного яйца [28]. Если корм животного обогащают $25(OH)D_3$ от рождения до убоя, то содержание витамина D_3 в мясе будет незначительным [29].

Доминирующей формой в женском молоке является витамин D_3 , далее в порядке убывания следуют витамин D_2 , $25(OH)D_3$ и $25(OH)D_2$. Для оценки общего потребления витамина D у младенцев на исключительно грудном вскармливании принято использовать преобразование в международные единицы (МЕ) антирахитической активности, принимая, что 1 МЕ/л = 25 пг/мл витаминов D_3 и/или D_2 либо 5 пг/мл $25(OH)D_3$ и/или $25(OH)D_2$. По аналогичной формуле $\text{витамин D} = \text{витамин D}_3 + 25(OH)D_3 \times 5 + \text{витамин D}_2 + 25(OH)D_2 \times 5$ рассчитывают общее содержание витамина D в пищевых продуктах [30].

КАТЕГОРИИ ОБОГАЩЕННОЙ ВИТАМИНОМ D ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ

Математическое моделирование показало, что достичь адекватного уровня потребления витамина D только путем подбора пищевых продуктов – источников этого витамина без включения в рацион обогащенных витамином продуктов – невозможно [31].

Обогащению микронутриентами (витаминами и/или минеральными веществами) могут подвергаться пищевые продукты массового потребления, которые используются повсеместно и регулярно всеми категориями населения старше 3 лет, а также специализированная пищевая продукция для здоровых детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, работников, занятых на работах с вредными и особо вредными условиями труда, продукция диетического лечебного и диетического профилактического питания, в т. ч. детского питания. В соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в т. ч. диетического лечебного и диетического профилактического питания», биологически активные добавки к пище (БАД) относятся к категории специализированной пищевой продукции.

Возможность и польза от включения в рацион обогащенных продуктов массового потребления и специализированной пищевой продукции описаны в предыдущих публикациях [1, 32, 33]. Использование такой продукции удобно, т. к. люди употребляют ее взамен традиционных продуктов, что не требует изменения пищевых привычек. Однако объемы выпускаемой в нашей стране витаминизированной по инициативе изготовителей продукции невелики, в связи с этим возникает необходимость использования витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

БАД К ПИЩЕ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ ВИТАМИНА D

Помимо привычных таблеток (без оболочки или покрытых оболочкой) и капель (масляных или водорастворимых), формы выпуска витамина D могут быть самыми разными, в т. ч. таблетки жевательные, таблетки шипучие, таблетки для рассасывания, капсулы, драже, пастилки, напитки, сиропы, гели, порошки, спреи. Как видно из этого перечня, некоторые формы витамина D весьма похожи на пищевые продукты с добавленным витамином D. Отнесение их к БАД или продукту можно осуществить только по содержанию холекальциферола, соотношению его дозы с пищевой и энергетической ценностью продукции.

Суточная доза витамина D в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50%, а для детей старше 3 лет – 100% от суточной физиологической потребности, установленной национальным законодательством (МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

В соответствии с ГОСТ Р 58040-2017, в зависимости от содержания микронутриентов БАД подразделяют на 3 группы: с низким содержанием витамина – от 15 до 50%; с содержанием витаминов в дозе, соответствующей физиологической потребности, – около 100% от нормы потребления; с высоким содержанием витамина – в 3–10 раз превышающих величину рекомендуемого суточного потребления, но не превышающих верхний допустимый уровень в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктах¹ [34].

Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕАЭС (Приложения 7, 8, 9) при производстве пищевых продуктов для детей раннего возраста, обогащенных и специализированных пищевых продуктов и БАД к пище, разрешено использовать витамин D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол)².

Диапазоны доз витамина D в БАД и лекарственных средствах пересекаются. Ограничений по максимальной дозе, витамерам и формам витамина D, зарегистрированных в качестве лекарственных средств, нет.

ГАРАНТИРОВАННОЕ СОДЕРЖАНИЕ И ПРЕДЕЛЫ ОТКЛОНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D В БАД И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Действительные показатели по массовой доле витамина D должны соответствовать требованиям, регламентированным в нормативных или технических документах или стандартах организаций, по которым производится и идентифицируется продукция. В технической документации на лекарственное средство и БАД изготовитель гарантирует содержание и допустимые пределы отклонения витамина от регламентированного уровня.

При производстве обогащенной продукции массового потребления, обогащенной специализированной пищевой продукции и БАД допускается увеличивать содержание в них витамина D по отношению к декларируемому показателю, но не более чем на 50% в связи с естественным снижением его количества в обогащенных пищевых продуктах в процессе их хранения в течение срока годности.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ БАД УСТАНОВЛЕННЫМ ТРЕБОВАНИЯМ

Подтверждение соответствия БАД (обогащенной специализированной пищевой продукции) требованиям, установленным ТР ТС 021/2011 (Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции»), осуществляется уполномоченными органами стран ЕАЭС (в Российской Федерации – Роспотребнадзором) в форме государственной регистрации. Государственную регистрацию БАД не следует путать с подтверждением соответствия обогащенной пищевой продукции массового потребления, которое осуществляется в форме декларирования, хотя и в этом случае изготовитель гарантирует содержание витамина в пищевом продукте.

В ходе процедуры государственной регистрации БАД проводится проверка нормативно-технической документации на соответствие производства требованиям ISO, HACCP, проверка ингредиентов рецептуры на соответствие требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» (формы витаминов и минеральных веществ, натуральность ароматизаторов, наличие или отсутствие подсластителей, отсутствие запрещенных компонентов и т. д.). Кроме того, на этом этапе уполномоченные органы проверяют, чтобы содержание входящих в состав БАД пищевых веществ не превышало максимальный допустимый уровень, установленный ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств». С целью подтверждения гарантированного содержания биологически активных веществ (витаминов, минеральных веществ) проводится их определение аналитическими официально утвержденными методами в аккредитованной лаборатории. На следующем этапе проводится проверка безопасности БАД в соответствии с ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных

¹ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), от 28 мая 2010 г. № 299 (глава II, раздел 1). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902249109>.

² Там же.

видов специализированной пищевой продукции, в т. ч. диетического лечебного и диетического профилактического питания». С этой целью уполномоченные органы исследуют микробиологическую чистоту БАД, проводят определение содержания в БАД токсичных элементов, хлорорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов, показателей окислительной порчи (кислотное, перекисное число), а также содержание некоторых пищевых добавок, для которых установлен максимальный допустимый уровень применения в составе пищевой продукции. Таким образом, прежде чем попасть в аптечную сеть, все БАД проходят строгую всестороннюю проверку.

Достоверная информация о БАД, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации, сведения об их гигиенической характеристике, дозировке, способе применения, противопоказаниях размещена в сети Интернет на общедоступном официальном сайте Евразийской экономической комиссии³ в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации пищевой продукции.

В свете этого вызывает недоумение утверждение, что, в отличие от лекарственных средств, для БАД «перед началом продаж не требуется проведение исследований, доказывающих безопасность и эффективность» [35]. Действительно, доказывать эффективность традиционных форм витаминов нет необходимости, т. к. их эффективность хорошо изучена и зависит от дозы, формы витамина и исходной обеспеченности человека, а безопасность обязательно исследуется в полном объеме.

Отдельные витамины регистрируются Министерством здравоохранения в качестве лекарственных средств, преимущественно в тех случаях, когда дозы витаминов в них превышают разрешенные для БАД, или они содержат вспомогательные компоненты, которые не разрешены при производстве БАД, т. е. когда они не могут быть зарегистрированы в качестве БАД.

Иногда витамин D сначала регистрируют как БАД, а затем со временем переводят в категорию лекарственных средств [36]. Иногда процесс идет в обратном направлении, и из лекарственного средства препарат переходит в БАД, при этом технология его производства остается прежней. Некоторые производители БАД добровольно, по своей инициативе проводят их клинические испытания, хотя этого не требует закон.

Известная и популярная зарегистрированная в качестве лекарственного средства водорастворимая форма витамина D – мицеллированный витамин D, наряду с разрешенными для включения в состав БАД пищевыми добавками, содержит макрогалактический глицерилтриолеат и консервант бензиловый спирт Е1519, который запрещен для использования в продуктах детского питания.

В ходе исследования влияния различных факторов (температура, свет, кислород, pH, концентрация и ионы металлов) на стабильность витамина D₃ в водной среде было установлено, что основное дестабилизирующее действие на витамин D₃ оказывают ионы металлов и кислотность среды [37]. Добавление комплексообразователя этиленди-

аминотетрауксусной кислоты (ЭДТА), аскорбиновой и лимонной кислоты по отдельности или в комбинации оказывало стабилизирующее действие, которое было максимально в случае ЭДТА [37]. Во всех испытанных составах на масляной основе витамин D₃ был стабилен, степень его разложения через 6 мес. хранения при повышенной температуре не превышала 10%, важным фактором стабильности витамина было качество масла [37]. Был сделан вывод, что используемый растворитель является основным фактором, способствующим стабилизации витамина D₃.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМЕРОВ И РАЗНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D

Понятие «витамин D» объединяет несколько витаминов (родственных соединений), которые проявляют биологическую активность против недостатка витамина D, но отличаются между собой по химической структуре и содержанию в обычном рационе, биодоступности, физиологической активности, эффективности коррекции дефицита. К ним относятся эргокальциферол (D₂), холекальциферол (D₃), гидроксированные метаболиты 25(OH)D₃, гормональная форма 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол) и др.

Для устранения недостатка витамина D рекомендуется использование холекальциферола. Рутинное назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) не рекомендуется. Их применение показано у лиц с установленным нарушением метаболизма витамина D, в т. ч. в комбинации с холекальциферолом. Альфакальцидол эффективен у пациентов с терминальной стадией ХБП, сопровождающейся снижением активности 1α-гидроксилазы, поскольку для превращения в D-гормон нуждается только в одном гидроксировании. Кальцитриол эффективен при поражениях печени, поскольку не нуждается в дополнительных этапах метаболизма для обретения биологической активности. Следует отметить, что кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) обладает самым мощным гиперкальциемическим эффектом, в т. ч. у пациентов с почечной недостаточностью, и существенно ингибирует активность паратгивидных желез (секреция ПТГ) [38, 39].

Витамин D, зарегистрированный в качестве лекарственного средства или БАД, может иметь разные формы выпуска: в виде жидких (масляный раствор и водный раствор, используемые в виде капель, мягких капсул, спреев) и твердых форм. Твердые (сухие) формы витамина D представлены в виде разного вида таблеток, капсул с порошкообразным содержимым.

Форма витамина D может влиять на его эффективность при восполнении недостатка витамина D. Согласно имеющимся публикациям, мицеллированная форма витамина D имеет преимущества для пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями функции печени (стеатогепатит и др.) или при соблюдении определенных диет, когда секреция желчных кислот снижается [35, 40, 41]. При этом следует отметить, что использование масляных форм витамина D, содержащих триглицериды среднецепочечных жирных кислот (Medium Chain Triglycerides, или МСТ), также не требует участия липазы и солей желчи для обеспечения

³ <https://portal.eaeunion.org/>.

всасывания из ЖКТ, и они могут использоваться при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. МСТ практически моментально попадают в печень, пассивно диффундируя из кишечника в портальную систему без необходимости модификации [42].

В сравнительных исследованиях эффективности микрокапсулированной (лецитин), мицеллярной (водорастворимая) и масляной форм витамина D₃, проведенных на интактных (здоровых) лабораторных крысах, было показано, что микрокапсулированная и масляная формы витамина D₃ обладают лучшей биодоступностью для организма по сравнению с мицеллярным витамином D₃ [43]. В исследованиях на пациентах с нарушением репродуктивной функции было показано, что водорастворимая форма менее эффективна, чем масляная: дефицит при ее приеме сохраняется дольше, а концентрация в крови увеличивается медленнее [44].

В исследованиях у детей 4–6 мес. на грудном вскармливании применение масляной и водорастворимой форм витамина D₃ в течение 1 мес. показало, что обе формы обеспечивали профилактику клинических и биохимических (активность щелочной фосфатазы) признаков рахита по сравнению с группой детей такого же возраста, не получивших сапплементацию [45]. Однако в этом исследовании концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови не определяли, а доза мицеллированного холекальциферола была на 20% выше, чем в виде масляного раствора. Приведенные примеры демонстрируют, что государственная регистрация витамина D в качестве лекарственного средства не означает его более высокую эффективность для коррекции недостаточности этого витамина.

У населения вполне обоснованно сложилось правильное мнение, что лекарственные средства предназначены для лечения больного человека и назначает их врач. Поэтому трудно убедить или заставить родителей практически здорового ребенка в профилактических целях принимать лекарственное средство. Для этих целей предназначены витаминсодержащие БАД, которые позволяют провести коррекцию их недостатка в рационе, т. е. восполнить недостаточное потребление до уровня, обеспечивающего возрастную физиологическую потребность организма. Для их применения не требуется рецепт.

ПОВЫШЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К БАД – ИСТОЧНИКАМ ВИТАМИНОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

К качеству и безопасности продуктов детского питания для детей в России предъявляются строгие требования, установленные «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕАЭС, утвержденными Решением комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 №299⁴, Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», а также

ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в т. ч. диетического лечебного и диетического профилактического питания».

При производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания и БАД для детей не разрешается добавление целого ряда пищевых добавок, а именно консервантов (бензойной кислоты и ее солей), подсластителей. Для придания аромата и вкуса разрешается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества). Для пищевых продуктов, содержащих красители (азорубин Е122, желтый хинолиновый Е104, желтый «солнечный закат» FCF Е110, красный очаровательный АС Е129, понсо 4R Е124 и тартразин Е102) должна наноситься предупреждающая надпись: «Содержит краситель (красители), который (которые) может (могут) оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей».

Наименование пищевой добавки или ее индекс согласно Европейской цифровой системе (Е), а также функциональное (технологическое) назначение (регулятор кислотности, стабилизатор, эмульгатор и др.) указывается на этикетке. Содержание пищевых добавок в БАД, предназначенных для детей, не должно превышать максимальный допустимый уровень, установленный в ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств».

Количество (доза) витамина в БАД указано не только в миллиграммах, микрограммах или МЕ, но и в процентах от возрастных норм физиологической потребности, что облегчает выбор БАД для детей. Для моновитаминов и витаминно-минеральных комплексов, зарегистрированных в качестве лекарственного средства, такое требование отсутствует.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ДОЗЫ ВИТАМИНА D

В отечественной медицинской литературе часто не различают профилактические и лечебные дозы витамина D. Между тем в зарубежной литературе эти два понятия разделяют. Наиболее близким по смыслу к термину «профилактические» являются «поддерживающие» дозы [11]. Профилактические дозы всегда меньше лечебных доз и предназначены они для систематического использования (табл. 1). Универсальная схема, предложенная нами ранее для коррекции витаминного дефицита, состоит в кратковременном приеме повышенных доз витамина с последующим переходом на физиологические дозы для поддержания адекватной обеспеченности организма [15].

В отечественной литературе зачастую 1000 МЕ витамина D₃ относят к профилактическим дозам [46], при этом не акцентируется внимание на форме витамина (водорастворимая или масляная). Например, доза витамина D₃ (1000–2000 МЕ/сут) для долговременной (продолжительностью несколько месяцев) профилактики недостатка витамина D, обеспечивающая при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 1 нг/мл, была установлена при использовании лекарственной мицеллированной

⁴ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), от 28 мая 2010 г. № 299 (глава II, раздел 1). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902249109>.

формы этого жирорастворимого витамина [47]. Эти рекомендации (доза для детей начиная с 1-месячного возраста 1000 МЕ) легли в основу Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» Союза педиатров России 2015 г., но уже без указания формы витамина D. Впоследствии была предложена формула расчета курсовой лечебной дозы «водной» формы витамина, учитывающая массу тела, фактический и целевой уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей раннего возраста, с оговоркой, что доза не должна превышать 300 МЕ на 1 кг массы тела ребенка [48]. При этом зависимость прироста концентрации кальцидиола от среднесуточной дозы холекальциферола на килограмм массы тела у детей раннего возраста посчитали линейной [48]. Однако реально совокупность экспериментально измеренных точек имеет форму кривой насыщения, т. е. носит характер гиперболической или экспоненциальной зависимости. Это неудивительно, т. к. при физиологических дозах витамина (субстрат реакции) зависимость скорости образования 25(OH)D (продукт реакции) под действием 1 α -гидроксиферона витамина D₃ в печени представляет собой кривую насыщения. Это является отражением того, что при повышении доз витамина D₃ сначала происходит повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови в соответствии с реакцией первого порядка, а затем по мере дальнейшего повышения дозы холекальциферола ферментативная реакция переключается на нулевой порядок [49]. Именно такая форма кривой зависимости концентрации 25(OH)D в сыворотке крови от общей дозы (из пищи + дополнительно принятый) поступившего витамина D была описана сразу в нескольких исследованиях [50, 51].

Между тем к настоящему времени уже накоплен большой объем данных, свидетельствующих о том, что поддержание концентрации 25(OH)D на достаточном уровне могут обеспечить более низкие дозы при их систематическом приеме. Доза витамина D, обеспечившая через 20 нед. его приема (в форме жевательных таблеток) зимой концентрацию в сыворотке крови 25(OH)D > 30 нмоль/л (предотвращение дефицита) и > 50 нмоль/л (обеспечение оптимального уровня) у 97,5% здоровых датских детей (n = 119) в возрасте 4–8 лет, живущих на 55° с. ш., составила 8,3 и 19,5 мкг/день соответственно [50].

Для достижения такого же уровня в конце зимы у здоровых шведских светложкожих детей (n = 108 и n = 98) в возрасте 5–7 лет, живущих на 55–63° с. ш., через 12 нед. приема витамина D потребовалось соответственно 6 и 20 мкг/день витамина D в составе 200 мл безлактозного УВТ-молока [52].

Потребление витамина D, необходимое для поддержания концентрации 25(OH)D > 25 и > 30 нмоль/л у 97,5% здоровых подростков (n = 110) в возрасте 14–18 лет, живущих на 51° с. ш. (Великобритания), через 20 нед. приема витамина D в форме жевательных таблеток составило 10,1 и 13,1 мкг/день [51].

Потребление кормящими женщинами $\approx$ 600 МЕ витамина D₃ обеспечило достижение уровня 25(OH)D $\approx$ 75 нмоль/л в плазме крови младенцев в 3 мес. после родов [53].

Учитывая вышеописанные данные о меньшей эффективности мицелированных форм витамина D по сравнению с другими формами [44], а также эффективность для коррекции дефицита у детей более низких доз витамина D [50–52], становится ясно, что при рекомендации профилактических доз необходимо обязательно указывать форму витамина. Наряду с другими важными параметрами, влияющими на эффективность приема витамина D, основными являются дозы и продолжительность приема (эффект проявляется через 3–6 мес.) [1]. Безусловно, целесообразно найти минимальную дозу витамина D, обеспечивающую максимальный положительный эффект.

Согласно Клиническим рекомендациям Эндокринологического общества США [11], с целью предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, смерти или с целью улучшения качества жизни не рекомендуется назначать дозы витамина D, превышающие величину физиологической потребности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика микронутриентной недостаточности у населения направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями организма в витаминах, минеральных веществах и их поступлением с пищей.

Исследования, посвященные влиянию приема витамина D, часто содержат много неопределенностей и допущений. Основная проблема заключается в том, что в описанных исследованиях пациентов не отбирали в соответствии со степенью дефицита, поэтому нельзя ожидать положительного эффекта от приема добавок у лиц с нормальным или высоким уровнем витамина D [17, 54]. Часто исследования базируются только на опросе обследованных участников. К числу неопределенностей, не принимаемых во внимание при анализе эффективности приема витамина D, относятся состав и дозы витамина D в БАД, отсутствие сведений о приеме лекарственных средств. С целью увеличения размеров выборки в одну группу часто объединяют лиц, принимавших разные формы витамина D, содержащие как разные витаминеры, так и различающиеся по составу вспомогательных компонентов. Любопытно, что в клинических рекомендациях речь не идет о возможных формах добавок витамина D. Отмечается лишь, что фармацевтические формы в США представлены эргокальциферолом в жидкой или капсульной форме, дополнительные источники (эквивалентно отечественному понятию БАД к пище) представлены содержащими 400, 500, 1000 МЕ витамина D₂ или витамина D₃ мультивитаминами и самим витамином D₃ (400, 800, 1000, 2000, 5000, 10000 и 50000 МЕ) [11].

Исходя из высокой распространенности среди населения недостаточной обеспеченности витамином D, наличия убедительных доказательств эффективности ежедневного приема витамина D для профилактики респираторных инфекций, особенно у лиц с недостаточным его уровнем, и возможного положительного воздействия в отношении COVID-19, в настоящее время целесообразен ежедневный прием по 800 МЕ витамина D в день, особенно для лиц пожилого возраста [17]. Прием ВМК необходимо начать

людям из групп повышенного риска и/или при подозрении на заболевание инфекцией SARS-CoV-2 с целью смягчения течения заболевания. При этом важно иметь в виду, что данных о вреде при использовании витамина D в дозах до 2000 МЕ/сут нет, однако при более высоких дозах возможно увеличение числа падений и других неблагоприятных исходов, особенно у пожилых лиц, входящих в группу риска [17]. Ликвидация существующего недостатка этого витамина в питании устранил факторы риска, обусловленные его дефицитом.

В докладах и статьях многих исследователей звучит протест против включения в клинические рекомендации БАД – источников витамина D. Среди причин недостаточного применения БАД к пище в профилактической и клинической медицине выделяют низкий уровень знаний врачей в области нутрициологии, недооценку рациона питания и достаточного уровня потребления микронутриентов в сохранении здоровья; непонимание предназначения БАД; отношение к БАД как к лекарственным сред-

ствам; убежденность в развитии побочных эффектов при их использовании [55]. Недоверие к БАД – дополнительным источникам витаминов во многом объясняется недобросовестной и агрессивной рекламой.

Вместе с тем нельзя не принимать во внимание существование межвитаминных взаимодействий, а также высокую частоту встречаемости среди населения дефицита других витаминов и микроэлементов (витамины группы B, цинк, магний и др.), а не только витамина D. Объективную эффективность витамина D зависит не от формы государственной регистрации, а от дозы, его формы и исходной обеспеченности организма этим и другими микронутриентами (наличие полигиповитаминозных состояний или множественной микронутриентной недостаточности), что указывает на целесообразность применения БАД, содержащих комплекс недостающих витаминов и минеральных веществ [56].

Поступила / Received 07.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2022

Принята в печать / Accepted 22.03.2022

Список литературы / References

1. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность витамином D детей. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.40.007>.
2. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.40.007>.
3. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;(4):32–37. <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>.
4. Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikitjuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;(4):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>.
5. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Оптимизация витаминного состава грудного молока путем обогащения рациона кормящей женщины. *Вопросы детской диетологии*. 2021;(2):41–52. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2021/tom-19-nomer-2/41384>.
6. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Optimization of the breast milk vitamin composition by enriching a lactating woman's diet. 2021;(2):41–52. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2021/tom-19-nomer-2/41384>.
7. Jakobsen J., Christensen T. Natural Vitamin D in Food: To what degree does 25-hydroxyvitamin d contribute to the vitamin D activity in food? *JBMR Plus*. 2021;(5):e10453. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10453>.
8. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2019;(2):69–74. <https://doi.org/10.14341/omet10162>.
9. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and Metabolism*. 2019;(2):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10162>.
10. Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии. *Вопросы питания*. 2005;(5):32–48.
11. Spirichev V.B. Theoretical and practical aspects of modern vitaminology. 2005;(5):32–48. (In Russ.)
12. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;(13):466–479. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>.
13. EFSA (European Food Safety Authority). *Dietary reference values for nutrients: Summary report*. 2017. 92 p. Available at: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2017_09_DRVs_summary_report.pdf.
14. Agostoni C., Bresson J.-L., Fairweather-Tait S., Flynn A., Golly I., Korhonen H. et al. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA*. 2012;(10):2813. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>.
15. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;(64):319–327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
16. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;(96):1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
17. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B. et al. Consensus statement from 2 nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;(21):89–116. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>.
18. Torshin I.Y., Gromova O.A., Chuchalin A.G. Computational systematics of nutritional support of vaccination against viral and bacterial pathogens as prolegomena to vaccinations against COVID-19. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.10.21263398>.
19. Петровский Б.В. (ред.). *Популярная медицинская энциклопедия*. М.; 1983. 704 с. Petrovsky B.V. (ed.). *Popular medical encyclopedia*. Moscow; 1983. 704 p. (In Russ.)
20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*. 2011;(5):351–357.
21. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditional Medicine*. 2011;(5):351–357. (In Russ.)
22. Котеров А.Н. Критерии причинности в медикобиологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;(1):5–36. Режим доступа: <https://rad-bio.ru/r/archive/41/53/588/>.
23. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2019;(1):5–36. (In Russ.) Available at: <https://rad-bio.ru/r/archive/41/53/588/>.
24. Schuetz P., Gregoriano C., Keller U. Supplementation of the population during the COVID-19 pandemic with vitamins and micronutrients – how much evidence is needed? *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20522. <https://doi.org/10.4414/smww.2021.20522>.
25. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет. *Медицинский оппонент*. 2021;(1):48–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45669550>.
26. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets. *Medical Opponent*. 2021;(1):48–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45669550>.
27. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Мазо В.К. Облучение ультрафиолетом как способ повышения содержания витамина D в пищевой продукции. *Сельскохозяйственная биология*. 2019;(4):693–704. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.693rus>.
28. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Mazo V.K. Ultraviolet irradiation to enrich foods with vitamin. *Agricultural Biology*. 2019;(4):693–704. (In Russ.) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.693rus>.
29. Cardwell G., Bornman J.F., James A.P., Black L.J. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*. 2018;10(10):1498. <https://doi.org/10.3390/nu10101498>.
30. Jakobsen J., Smith C. Farmed Salmon and Farmed Rainbow Trout-Excellent Sources of Vitamin D? *Biology Fisheries and Aquaculture Journal*. 2017.

22. Guo J., Lovegrove J.A., Givens D. 1,25(OH)D₃-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D₃. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):282–291. <https://doi.org/10.1017/S00296651170004062>.
23. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S. et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25 hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.
24. Wilson L.R., Tripkovic L., Hart K.H., Lanham-New S.A. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D₂ or vitamin D₃ in future fortification strategies. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(3):392–399. <https://doi.org/10.1017/S0029665117000349>.
25. Jakobsen J., Andersen E., Christensen T., Andersen R., Bügel S. Vitamin D vitamins affect vitamin D status differently in young healthy males. *Nutrients.* 2018;10(1):12. <https://doi.org/10.3390/nu10010012>.
26. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol.* 2017;54(12):3753–3765. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2840-0>.
27. Hovinen T., Korkalo L., Freese R., Skaffari E., Isohanni P., Niemi M. et al. Vegan diet in young children remodels metabolism and challenges the statuses of essential nutrients. *EMBO Mol Med.* 2021;13(2):e13492. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013492>.
28. Кавтарашвили А.Ш., Мазо В.К., Коденцова В.М., Рисник Д.В., Стефанова И.Л. Биодортификация куриного яйца. Витамин и каротиноиды. *Сельскохозяйственная биология.* 2017;6(6):1094–1104. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1094rus>.
29. Кавтарашвили А.Ш., Коденцова В.М., Мазо В.К., Рисник Д.В., Стефанова И.Л. Биодортификация куриного яйца. Витамин и каротиноиды. *Сельскохозяйственная биология.* 2017;6(6):1094–1104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1094rus>.
30. Jakobsen J., Melse-Boonstra A., Rychlik M. Challenges to quantify total vitamin activity: how to combine the contribution of diverse vitamins? *Curr Dev Nutr.* 2019;3(10):nzz086. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz086>.
31. Cashman K.D., O' Sullivan S.M., Galvin K., Ryan M. Contribution of Vitamin D₂ and D₃ and Their Respective 25-Hydroxy Metabolites to the Total Vitamin D Content of Beef and Lamb. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(7):nzaa112. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa112>.
32. Bruins M.J., Létinois U. Adequate Vitamin D Intake Cannot Be Achieved within Carbon Emission Limits Unless Food Is Fortified: A Simulation Study. *Nutrients.* 2021;13(2):592. <https://doi.org/10.3390/nu13020592>.
33. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обогащенные пищевые продукты для предотвращения множественной микронутриентной недостаточности у детей дошкольного возраста. *Трудный пациент.* 2021;1(1):36–43. Режим доступа: <https://t-patient.ru/articles/11169/>.
34. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Enriched foods for prevention of multiple micronutrient deficiency in pre-school children. *Trudnyj Pacient.* 2021;1(1):36–43. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/articles/11169/>.
35. Коденцова В.М. Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недостаточности у детей дошкольного и дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;2(2):118–125. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1712>.
36. Kodentsova V.M. Enriched Milk Drinks for Vitamin Deficiency Correction in Toddlers and Preschoolers. *Current Pediatrics.* 2017;2(2):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1712>.
37. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Гроздова Т.Ю., Кулинич Л.А., Калинин А.Я. Комплексные витаминно-минеральные. Общие технические условия: основные положения нового ГОСТ Р 58040-2017. *Контроль качества продукции.* 2018;4(2):23–29. Режим доступа: <https://ria-stk.ru/mos/adetail.php?ID=167850>.
38. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Grozdova T.Yu., Kulnich L.A., Kalinin A.Ya. Vitamin and mineral complexes. General technical conditions: the main provisions of the new GOST R 58040-2017. *Production Quality Control.* 2018;4(2):23–29. (In Russ.) Available at: <https://ria-stk.ru/mos/adetail.php?ID=167850>.
39. Доскина Е.В. Роль различных форм витамина D в лечении пациентов с дефицитом витамина D (клинический случай). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021;2(2):123–129. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-123-129>.
40. Doskina E.V. The role of various forms of vitamin D in the treatment of patients with vitamin D deficiency (clinical case). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2021;2(2):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-123-129>.
41. Щедрова Ю. БАД и лекарства: границы размыты. *Фармацевтическое обозрение.* 2004;6(6).
42. Shchedrova Yu. Food supplements and medicines: the boundaries are blurred. *Farmatsevticheskoe Obozrenie.* 2004;6(6). (In Russ.)
43. Temova Rakuša Ž., Pišlar M., Kristl A., Roškar R. Comprehensive stability study of vitamin D₃ in aqueous solutions and liquid commercial products. *Pharmaceutics.* 2021;13(5):617. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050617>.
44. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2016;4(9):9–18. Режим доступа: https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/188?locale=ru_RU.
45. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gilels A.V., Grishina T.R., Tomilova I.K. The metabolites of vitamin D: role in the diagnosis and in the therapy of vitamin-D-dependent pathologies. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2016;4(9):9–18. (In Russ.) Available at: https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/188?locale=ru_RU.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Кожевникова Е.Н., Малявская С.И. Роль активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021;8(8):948–953. <https://doi.org/10.26444/200403660.2021.08.200918>.
47. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Kozhevnikova E.N., Malyavskaya S.I. Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;8(8):948–953. (In Russ.) <https://doi.org/10.26444/200403660.2021.08.200918>.
48. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина.* 2014;9(12):12–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-vitamina-d-i-puti-realizatsii-ego-osnovnykh-funktsiy/viewer>.
49. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. *Practical Medicine.* 2014;9(12):12–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-vitamina-d-i-puti-realizatsii-ego-osnovnykh-funktsiy/viewer>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека.* 2015;1(1):28–35. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30707>.
51. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Features of pharmacology of the micelle-based water-soluble form of vitamin D. *Farmateka.* 2015;1(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30707>.
52. Shah N.D., Limketkai B.N. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. *Pract Gastroenterol.* 2017;41:20–28. Available at: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-February-17.pdf>.
53. Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of different vitamin D oral supplements in laboratory animal model. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):265. <https://doi.org/10.3390/medicina55060265>.
54. Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Тревиш Л.С. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции. *Доктор.Ру.* 2019;4(4):54–58. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58>.
55. Shikh E.V., Tikhomirov S.V., Zaitseva T.A., Segedina E.M., Treivish L.S. Colecalciferol dosing regimens and formulations in patients with reproductive disorders: analysis of efficacy. *Doktor.Ru.* 2019;4(4):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58>.
56. Маргиева Т.В., Зимина Е.П., Бакович Е.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Яхьяева Г.Т., Кожевникова О.В. Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2016;3(3):299–302. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1581>.
57. Margieva T.V., Zimina E.P., Bakovich E.A., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Yakhieva G.T., Kozhevnikova O.V. The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation. *Pediatric Pharmacology.* 2016;3(3):299–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1581>.
58. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение. *Медицинский совет.* 2020;18(14):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-14-20>.
59. Pigarova E.A. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;18(14):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-14-20>.
60. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования РОДНИЧОК-2). *Медицинский совет.* 2018;2(2):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-32-41>.
61. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I., Gromova O.A., Kuryaninova V.A. et al. Efficiency of prevention and management of vitamin D deficiency in young children in Russia depending on the region of residence (based on the results of RODNICHOK-2 study). *Meditsinskiy Sovet.* 2018;2(2):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-32-41>.
62. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2016;4(86):86–92. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/skema--profilaktiki-i-korrekcii-nedostatochnosti-vitamina-d-u-detey-rannego-vozrasta-effektivnost-i/.
63. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Kas'yanova A.N. et al. Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency in young children: efficacy and safety of an aqueous solution of cholecalciferol. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016;4(86):86–92. (In Russ.)

- Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriciia--consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/skhema-profilaktiki-i-korreksii--nedostatocnosti-vitamina-d-u-detey-rannego-vozrasta-effektivnost-i/.
49. Heaney R.P., Armas L.A., Shary J.R., Bell N.H., Binkley N., Hollis B.W. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1738–1742. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1738>.
 50. Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 y: A randomized, controlled, dose-response trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1310–1317. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136697>.
 51. Smith T.J., Tripkovic L., Damsgaard C.T., Molgaard C., Ritz C., Wilson--Barnes S.L. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14–18 y: A dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1301–1309. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138065>.
 52. Ohlund I., Lind T., Hernell O., Silfverdal S.A., Karlslund Åkeson P. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: A double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(1):105–112. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.147108>.
 53. Aghajafari F., Field C.J., Weinberg A.R., Letourneau N. Both mother and infant require a vitamin D supplement to ensure that infants' vitamin D status meets current guidelines. *Nutrients.* 2018;10(4):429. <https://doi.org/10.3390/nu10040429>.
 54. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы: БАД или лекарства? *Трудный пациент.* 2021;(5):15–21. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/11438/>.
 55. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Multivitamin and mineral complexes: dietary supplements or medications? *Трудный Пациент.* 2021;(5):15–21. (In Russ.) Available at: <https://t-pacient.ru/articles/11438/>.
 55. Лобыкина Е.Н. К вопросу об использовании биологически активных добавок к пище во врачебной практике. *Вопросы диетологии.* 2017;(3):33–43. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2017-3-33-43>.
 55. Лобыкина Е.Н. Revisiting of biologically active food supplement in medical practice. *Nutrition.* 2017;(3):33–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2017-3-33-43>.
 56. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. *Микроэлементы в медицине.* 2020;(4):3–20. Режим доступа: [https://journal.drskalny.ru/trace_elements_in_medicine/2020_4/03_20_21\(4\)_2020.pdf](https://journal.drskalny.ru/trace_elements_in_medicine/2020_4/03_20_21(4)_2020.pdf).
 56. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin--mineral supplements. *Trace Elements in Medicine (Moscow).* 2020;(4):3–20. (In Russ.) Available at: [https://journal.drskalny.ru/trace_elements_in_medicine/2020_4/03_20_21\(4\)_2020.pdf](https://journal.drskalny.ru/trace_elements_in_medicine/2020_4/03_20_21(4)_2020.pdf).

Информация об авторах:

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; kodentsova@ion.ru

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; biant3@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Passage, Moscow, 109240, Russia; kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department of Biophysics of the Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; biant3@mail.ru

Современный взгляд на патогенез и лечение атопического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с атопическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения

Е.В. Свечникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Е.Ю. Евдокимов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

¹ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Резюме

Атопический дерматит является распространенным, хроническим, иммуновоспалительным заболеванием, изучение патогенеза которого в последнее время шагнуло далеко вперед и послужило толчком для создания новых лекарственных препаратов. В течение последних 10–15 лет в клинической практике достаточно актуальна проблема выбора терапии для пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом, которая давала бы стойкий положительный эффект и обладала бы благоприятным профилем безопасности для пациентов, в т. ч. с сопутствующими заболеваниями. Рассмотрены основные звенья патогенеза атопического дерматита и подход к ведению взрослых пациентов с атопическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Разобрана роль JAK и сигнального пути JAK-STAT в механизмах воспаления при атопическом дерматите. В статье приведены два клинических случая успешного лечения пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения ингибитором JAK барицитинибом, у которых наблюдался недостаточный ответ на стандартную базисную противовоспалительную терапию. В первом случае было проведено лечение пациентки 32 лет, которая больна с раннего детского возраста с последующей длительной ремиссией и обострением заболевания в 2016 г., когда заболевание стало носить часто рецидивирующий характер. Во втором случае пациент 45 лет отмечал частые рецидивы заболевания с 16-летнего возраста. Быстрый и стабильный результат в обоих случаях был достигнут при лечении барицитинибом. При этом препарат показал благоприятный профиль безопасности и удовлетворительную переносимость.

Ключевые слова: атопический дерматит, системная терапия, ингибитор JAK, барицитиниб

Для цитирования: Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Евдокимов Е.Ю. Современный взгляд на патогенез и лечение атопического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет.* 2022;16(6):193–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-193-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in adults. Experience with the JAK inhibitor baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis

Elena V. Svechnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Evgenii Y. Evdokimov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

¹ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a common, chronic, immunoinflammatory disease, the study of the pathogenesis of which has recently stepped forward and served as the impetus for the development of new drugs. For the last 10–15 years, in clinical practice, the choice of therapy for patients with moderate and severe atopic dermatitis, which would provide a stable positive effect and possess a favorable safety profile for patients, including those with comorbidities, has become a rather pressing problem. The main links in the pathogenesis of atopic dermatitis and an approach to the management of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis are considered. The role of JAK and the JAK-STAT signaling pathway in the mechanisms of inflammation in atopic dermatitis is discussed. The article presents two clinical cases of successful treatment of patients with moderate to severe atopic dermatitis with the JAK inhibitor baricitinib, who had an insufficient response to standard baseline anti-inflammatory therapy. The first case involved the treatment of a 32-year-old patient, who had been ill since early childhood, followed by a long remission and exacerbation in 2016 when the disease began to have a frequent relapsing character. In the second case, a 45-year-old patient had had frequent relapses since the age of 16. Fast and stable results in both cases were achieved with treatment with baricitinib. The drug showed a favorable safety profile and satisfactory tolerability.

Keywords: atopic dermatitis, systemic therapy, inhibitor JAK, baricitinib

For citation: Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Evdokimov E.Yu. Current views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in adults. Experience with the JAK inhibitor baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):193–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-193-201>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – распространенное хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением. Порядка 20–25% пациентов с АтД являются детьми, а 7–10% приходится на долю взрослого населения. Большинство симптомов АтД появляется в течение первого года жизни, это занимает примерно 60% случаев. В 30% случаев первые симптомы АтД появятся в период между первым и пятым годами жизни и в 10% случаев после шестого года жизни [1]. Однако заболевание может проявиться уже и у взрослого. Симптомами АтД являются зудящие экзематозные высыпания в классических местах (локализация зависит от возраста пациента: щеки и разгибательные поверхности конечностей у младенцев, сгибательные поверхности конечностей у детей и взрослых, но в целом поражены могут быть любые участки кожного покрова). Зуд, сухость кожи, болезненность в области высыпаний, нарушение сна – все эти симптомы значимо влияют на качество жизни пациентов и приводят к ухудшению повседневной деятельности, сопровождаясь повышенной тревожностью и риском развития как депрессии, так и других психических расстройств, особенно при средней и тяжелой степени АтД [2]. С учетом потерянных лет здоровой жизни (DALY = годы жизни с поправкой на инвалидность) АтД представляет собой кожное заболевание с самым сильным ухудшением продолжительности жизни при хорошем здоровье. По данным Global-2010, согласно исследованию бремени болезней АтД несет в себе один из самых высоких показателей заболеваемости во всем мире, сравнимый с другими хроническими состояниями, такими как сахарный диабет и муковисцидоз [3].

АтД связан с несколькими атопическими и неатопическими коморбидными состояниями. Чаще всего сопутствующими заболеваниями являются аллергический

ринит и бронхиальная астма (диагностируются у ¼–½ пациентов с АтД) [4].

Предположительно, АтД включает в себя множество подтипов с четкими и частично совпадающими патофизиологическими механизмами с разной степенью нарушения эпидермального барьера, активации различных субпопуляций Т-клеток и дисбиозом комменсальной микробиоты кожи, которые взаимодействуют и способствуют возникновению различных клинических проявлений. Таким образом, в сложном патогенезе АтД можно выделить три основных направления: нарушение кожного барьера, иммунологических реакций и микробиоты кожи. Фенотипически АтД неоднородное заболевание и может быть спровоцировано факторами окружающей среды у генетически предрасположенных лиц с нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Дефекты кожного барьера происходят за счет нарушения процессов ороговения, повышенной активности протеолитических ферментов, нарушения липидного состава кожного сала, мутаций в генах филаггрина, лорикрина, корнулина, репетина. Многообразие нарушений барьерных свойств кожи влечет за собой такие изменения, как увеличение проницаемости кожного барьера, повышение трансэпидермальной потери воды, снижение в роговом слое количества керамидов, и способствует более легкому проникновению аллергенов, что приводит к сенсибилизации и, в свою очередь, провоцирует ряд иммунологических реакций воспаления [6].

Еще одним фактором в поддержании хронического воспаления в коже при АтД является дисбиоз и скудное физиологическое разнообразие микробиоты кожи. Тяжесть течения АтД коррелирует с преобладанием на коже пациентов вирулентных штаммов *Staphylococcus aureus*, заражение которыми происходит вследствие недостатка антимикробных пептидов и нарушения врожденного иммунитета при АтД. Адгезированный

на коже *St. aureus* нарушает целостность эпидермального кожного барьера, активируя работу протеаз кожи и синтезируя суперантигены (SEA, SEB, SEC и токсин-1 синдрома токсического шока (TSST 1)), и тем самым обуславливает тяжесть течения и поддержание стойкого воспалительного процесса в коже. Суперантигены *St. aureus* активируют Th-лимфоциты (Th2) без предварительной презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток и запускают выброс цитокинов (IL36, IL17, IL31, TSLP), избыток которых приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что выгодно для патогенных микроорганизмов и требует иммуносупрессивной терапии [7–9].

Иммунологические нарушения при АтД обусловлены дефектами в системах врожденного и адаптивного иммунного ответа. Основной патологический путь при АтД основан на активации Th2-воспалительного процесса. Хотя известно, что цитокины, активируемые Th17, Th22 и Th1, также участвуют в процессе воспаления при АтД. Преобладающий путь воспаления может зависеть от фазы заболевания, возраста пациента и этнического происхождения. Такие триггерные факторы, как механические травмы, аллергены и инвазивная микробиота, способствуют запуску и ускорению иммунных механизмов в коже больного, вызывая быструю реакцию увеличения экспрессии IL-25 и IL-33 в системе врожденного иммунитета кожи, дополнительно активируя каскад ответа лимфоцитов Th-2 в виде повышенной секреции таких цитокинов, как IL4, IL-5, IL-13 и IL-31. Вместе с тем IL-4, IL-13 и IL-22 усиливают ответ лимфоцитов Th2 и подавляют экспрессию белков рогового слоя (FLG – филаггрин, LOR – лорикрин, PPL – периплакин и клаудин) и белков защитного эпителиального барьера, а также приводят к нарушению терминальной дифференцировки кератиноцитов. IL-31, который наряду с такими медиаторами, как гистамин, триптаза и нейропептиды, участвует в формировании порочного цикла «зуд – царапина» и в больших количествах обнаруживается в очагах поражениях кожи именно в острый период АтД. IL-5, способствуя притоку эозинофилов, поддерживает воспалительный процесс.

Современные исследования показали, что в модуляции острой фазы воспаления при АтД играют роль не только лимфоциты Th2 и Th22, но и лимфоциты Th17 и ассоциированные с ними цитокины IL-17 и IL-23. Также лимфоциты Th17 могут способствовать повышенной активности IL-4 в очагах воспаления, который является одним из медиаторов, поддерживающих зуд.

Таким образом, острая фаза АтД в основном вызвана активацией лимфоцитов Th2, Th17 и Th22. В поддержании хронического течения заболевания основным компонентом являются лимфоциты Th1. Активация пути лимфоцитов Th1 связана с активацией интерферона (IFN) гамма и IL-12, которые способствуют поддержанию воспаления в хронической фазе и способствуют процессу апоптоза кератиноцитов.

Воспаление характеризуется не только Т-клетками, но и цитокинами самих кератиноцитов, такими как TSLP (стромальный лимфопозитин тимуса) и IL-17C, клетками

врожденной иммунной системы, такими как ILC2 (врожденные лимфоидные клетки типа 2) и дендритные клетки [10–13].

Реализация Т-хэлперного иммунного ответа осуществляется за счет преобразования сигналов посредством Янус-киназ (JAK), пре- и активации пути транскрипции (STAT).

JAK представляют собой семейство рецептор-ассоциированных киназ. Название «Janus kinase» основано на имени римского бога Janus, бога начала и конца, который чаще всего изображается двуглавым. Здесь можно провести параллели с двумя соседними киназными доменами JAK.

У млекопитающих выделяют четыре различных JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (тирозинкиназа-2). Функция JAK тесно связана с цитоплазматическими факторами транскрипции STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции), семь из которых описаны в настоящее время (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A/5B и STAT6). Сигнальный путь JAK-STAT опосредует внеклеточные сигналы в ядро внутриклеточно и индуцирует транскрипцию широкого спектра генов. Связывание молекул с соответствующим рецептором приводит к активации соответствующих JAK, а затем к фосфорилированию тирозина в рецепторе. Активируется связывание STAT, которые также фосфорилируются JAK. Активированные STAT впоследствии индуцируют транскрипцию различных генов в ядре. Многие различные провоспалительные цитокины (включая IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31) вызывают свои патофизиологические функции через путь JAK-STAT.

TYK2, JAK2 и STAT4, которые являются компонентами пути IL-12, необходимы для дифференцировки клеток Th1. JAK1, JAK3 и STAT6, которые являются компонентами пути IL-4, имеют решающее значение для дифференцировки Th2. Однако JAK2 также играет критическую роль в активации Th2-ассоциированного рецептора IL-5. Более того, STAT3 и STAT5 играют роль в сигнальном пути IL-4. JAK коллективно участвуют в передаче сигнала более 50 цитокинов и факторов роста. Передача сигналов нескольких цитокинов, которые, как было показано, имеют патофизиологическое значение при АтД, также опосредуется через JAK-ассоциированные рецепторы, что делает JAK потенциальными терапевтическими мишенями [14].

В настоящее время терапия АтД основана на применении эмоленов, топических противовоспалительных средств (глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина), антигистаминных препаратов, по показаниям антибиотиков. Системная терапия для пациентов с АтД средней и тяжелой степени тяжести остается сложной и ограниченной по выбору препаратов. Лечение системными кортикостероидами ограничено по времени (рекомендованы короткие курсы). До недавнего времени такие препараты, как циклоспорин, метотрексат, азатиоприн и микофенолат-мофетил, были препаратами выбора для системной терапии и фототерапии, однако они имеют ограниченные эффективность и профиль безопасности при длительном применении [15].

Более глубокое понимание патогенеза АтД, особенно фокусирование на искаженной иммунной активации, привело к расширению терапевтических возможностей для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам) недавно одобрили два таргетных препарата: в 2016 г. кризаборол (местный PDE4i) и в 2017 г. дупилумаб (инъекционный ингибитор IL-4Rα). В Российской Федерации дупилумаб был зарегистрирован в апреле 2019 г. для лечения АтД средней и тяжелой степени у взрослых пациентов [16].

Прогресс в изучении патофизиологии иммуноопосредованных заболеваний (АтД, псориаз, красная волчанка, очаговая алопеция, гангренозная пиодермия, реакции «трансплантат против хозяина» и синдрома гипер-IgE) стал толчком к разработке ряда ингибиторов JAK.

В 2011 г. был одобрен первый ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения первичного и вторичного миелофиброза – руксолитиниб. В том же году FDA одобрило второй ингибитор JAK тофацитиниб (JAK1 и JAK3) для лечения ревматоидного артрита. Оклацитиниб (селективный JAK1) для лечения АтД у собак был одобрен еще в 2013 г., после чего были одобрены барицитиниб (JAK1/JAK2) и упадациитиниб (JAK1) по ревматологическим показаниям. В ноябре 2020 г. барицитиниб стал первым ингибитором JAK, одобренным EMA для лечения АтД у людей.

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) и рекомендован для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у взрослых. Механизм действия барицитиниба основан на обратимом селективном ингибировании АТФ-связывающего кармана JAK1 и JAK2, частично ингибируя ферментную активность JAK1 и JAK2, снижая, таким образом, фосфорилирование и активацию белков STAT в следующих звеньях сигнального пути.

Благодаря своей химической структуре и размеру барицитиниб может вводиться перорально, метаболизируясь в печени, быстро достигает максимальной концентрации в плазме ($C_{max} = 94–112$ нМ (4 мг 1 р/сут) в течение 1,5 ч после приема, выведение происходит в основном за счет почечной экскреции (в среднем 64,1% препарата выводится в неизменном виде с мочой)¹.

Барицитиниб показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности в ряде глобальных клинических исследований.

В исследовании BREEZE-AD7 II фазы приняли участие 329 пациентов с умеренной и тяжелой степенью АтД, которые получали барицитиниб в дозе 4 мг/сут в комбинации с топическими кортикостероидами, у 48% пациентов было зарегистрировано достижение ответа EASI75 к 16-й нед. (снижение площади и тяжести кожных поражений как минимум на 75% к 16-й нед. лечения) и у 43% пациентов при терапии 2 мг барицитиниба в сутки.

У 44% пациентов было зарегистрировано существенное клинически значимое снижение выраженности зуда к 16-й нед., что оценивали на основании процента пациентов, у которых регистрировали улучшение результата оценки выраженности зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла. Уменьшение зуда отмечалось уже на первой неделе, а именно на 2-й день лечения. Снижение выраженности болезненности кожи по шкале NRS отмечалось уже на 2-й день лечения барицитинибом в сочетании с топическими кортикостероидами и на 7-й день лечения снизилось на 36 и 42% в группах, получавших 2 и 4 мг барицитиниба соответственно. Уменьшение зуда и болезненности привело к нормализации сна – по результатам оценки пункта 2 шкалы ADSS пациенты отмечали снижение количества ночных пробуждений уже в течение 1-й нед. лечения. Частота пробуждений снизилась на 58 и 68% в группах, принимающих 2 и 4 мг барицитиниба соответственно. У 73 и 61% пациентов (получавших 2 и 4 мг барицитиниба) к 16-й нед. лечения отмечалось улучшение результата по опроснику DLQI на ≥ 4 балла, т. е. значительное повышение уровня качества жизни [17, 18].

Результаты двух независимых многоцентровых двойных слепых исследований III фазы (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2) были опубликованы в январе 2020 г. Целью исследований было оценить эффективность барицитиниба у пациентов с АтД средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с неадекватным ответом на стандартную топическую терапию. Барицитиниб в различных дозах (1, 2, 4 мг) или плацебо в течение 16 нед. получали 1 239 пациентов. Первичная конечная точка была определена с помощью глобальной оценки исследователя (IGA) от 0 до 1, что эквивалентно полному или почти полному заживлению, с улучшением на 2 или более балла по сравнению с оценками базовых посещений. Таким образом, больше пациентов, получавших 4 или 2 мг в день, достигли первичной конечной точки, чем в группе плацебо (при дозе 4 мг в группе BREEZE-AD1 16,8% по сравнению с плацебо – 4,8%, а в группе BREEZE-AD2 13,8% по сравнению с плацебо – 4,5%). Другие вторичные конечные точки включали EASI-75 и EASI-90, уменьшение зуда и боли, улучшение ночного сна и повышение качества жизни. Все вышеперечисленные вторичные конечные точки были значительно улучшены в группах пациентов, получавших 4 мг. В частности, в обоих исследованиях наблюдалось быстрое облегчение зуда, которое было очевидным при приеме 4 мг по сравнению с группой плацебо всего через 1 нед. Кроме того, была показана лучшая эффективность при дозировке 4 мг по сравнению с дозировками 1 и 2 мг. Это привело к утвержденной дозировке 4 мг. Дозировка 2 мг рекомендуется особенно для пациентов старше 75 лет, для пациентов, страдающих рецидивирующими инфекциями или с нарушениями функции почек² [17].

Метаанализ восьми исследований, опубликованных в 2021 г., показал хороший общий профиль безопасности барицитиниба. Наиболее частыми побочными явлениями

¹ European Medicines Agency. Olumiant. Updated 2020. Date of access: April 9, 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>.

² Olumiant. Prescribing information. Eli Lilly and Company; 2018. Reference ID: 4271150. Accessed March 28, 2020.

● **Рисунок 1.** Пациентка К. Клиническая картина до начала лечения барицитинибом
 ● **Figure 1.** Patient K. Clinical picture before baricitinib treatment



были инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит) и вируса простого герпеса легкой и средней степени тяжести, инфекции мочевыводящих путей и головные боли, которые значительно чаще встречались в группе активного агента, независимо от дозы. Герпетическая экзема наблюдалась у 4 из 743 (0,5%) пациентов в группе плацебо и у 32 из 2 531 (1,4%) пациента в группах барицитиниба. При рассмотрении различных доз барицитиниба повышенный риск герпетической экземы наблюдался только в группе принимавших 4 мг. При анализе лабораторных исследований отмечено повышение уровня креатинкиназы (4 мг барицитиниба: 23,8%; 2 мг барицитиниба: 19,3% по сравнению с плацебо: 10,3%), которые были клинически бессимптомными, а также повышение уровня липидов в крови. Повышенного риска тромбоэмболических осложнений, МАСЕ или перфорации органов ЖКТ при применении барицитиниба 2 или 4 мг не отмечено³ [14].

Преимуществами терапии барицитинибом являются удобный пероральный способ приема и быстрое начало действия, включая облегчение зуда и болезненности, улучшение качества сна и жизни. Кроме того, барицитиниб является альтернативой другим системным препаратам для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД в случае потери эффективности или непереносимости лечения.

В данной статье представлен успешный опыт лечения АтД препаратом барицитиниб пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 32 года, больна АтД с раннего детского возраста с последующей длительной ремиссией и обострением заболевания в 2016 г., которое отметила после контакта с кошкой. С данного момента заболевание стало носить хронический, часто рецидивирующий характер. Пациентка регулярно наблюдалась у дерматолога и аллерголога с диагнозом «атопический дерматит, среднетяжелое течение» и получала наружную базисную противовоспалительную терапию, антигистаминные пре-

параты, курсы системных ГКС (дексаметазон, метипред), циклоспорин А, дупилумаб. Лечение базисными препаратами сопровождалось кратковременным положительным эффектом и приводило к коротким периодам ремиссии, а на введение дупилумаба не было получено стойкого положительного эффекта. У пациентки выявлены сопутствующие заболевания: НЭРБ, хронический поверхностный гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, ДГР, ДЖВП по гипомоторному типу, соматоформная дисфункция ВНС, сенсibilизация к бытовым, эпидермальным (перхоть лошади) аллергенам, пенициллинам.

На момент осмотра кожный процесс носил распространенный хронический воспалительный характер, локализовался на коже верхних и нижних конечностей, туловища. Кожный покров сухой, с мелкопластинчатым шелушением, явлениями лихенификации. На коже живота, поясницы, передней поверхности грудной клетки, ягодиц, задней поверхности голей эритематозно-сквамозные и мелкопапулезные высыпания розового и красного цвета, местами склонные к слиянию, эскориации с геморрагическими корочками. Кожа ладоней сухая, гиперемизированная, инфильтрирована, с подчеркнутым кожным рисунком, с мелкопластинчатым шелушением, линейными, болезненными трещинами и мелкопапулезными розоватыми элементами (рис. 1). Субъективно беспокоит выраженный зуд, болезненность, особенно в области ладоней. Объективная оценка степени тяжести АтД: SCORAD: 38, BSA: ≥ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 10, оценка зуда NRS (БАШ): 4–6. При лабораторном обследовании выявлена эозинофилия 8%, повышение общего Ig E до 192,9 IU/ml. Полученные данные осмотра и обследований соответствуют atopическому дерматиту среднетяжелого течения. Учитывая тяжесть заболевания, часто рецидивирующее течение, отсутствие стойкого положительного эффекта от проводимой ранее БПВТ препаратом Циклоспорин, отсутствие эффекта от терапии препаратом дупилумаб, было принято решение начать лечение препаратом из группы ингибиторов JAK барицитинибом в дозировке 4 мг 1 раз в сутки.

Перед началом применения барицитиниба было проведено обследование на туберкулез, гепатиты В и С, ана-

³ Olumiant. Prescribing information. Eli Lilly and Company; 2018. Reference ID: 4271150. Accessed March 28, 2020.

лизы на абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ), абсолютное число нейтрофилов (АЧН), уровень гемоглобина и печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ). Противопоказаний для начала лечения выявлено не было.

Через 1 нед. после начала лечения количество высыпаний значительно сократилось, на коже поясницы и ягодиц сохранялись единичные эритематозно-сквамозные элементы бледно-розового цвета, на коже ладоней уменьшилась инфильтрация и гиперемия, значительно сократилось шелушение, отмечается заживление трещин, сохраняется выраженный кожный рисунок, умеренная инфильтрация и гиперемия, легкое шелушение в области кончиков пальцев и запястья (рис. 2). Субъективно значительно уменьшились зуд и болезненность. Объективная оценка степени тяжести АтД спустя 1 нед. лечения: SCORAD: 32, BSA: ≤ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 6, оценка зуда NRS (БАШ): 2–3.

Спустя 4 нед. лечения барицитинибом новых высыпаний нет, сохраняются немногочисленные высыпания на коже в области передней поверхности грудной клетки и на коже ладоней, остальные высыпания разрешились. Снижение сухости и шелушения, отсутствие эксфолиаций. Кожа ладоней несколько инфильтрирована, бледно-

розовато-фиолетового цвета, в области пальцев кожа бледно-розового цвета, трещин нет, легкое отрубевидное шелушение (рис. 3). Субъективно: объективная оценка степени тяжести АтД спустя 4 нед. лечения: SCORAD: 17, BSA: ≤ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 2, оценка зуда NRS (БАШ): 0.

Объективно отследить динамику кожного процесса на фоне лечения позволяют индексы оценки тяжести заболевания (рис. 4). Спустя месяц лечения индекс SCORAD снизился на 55%, зуд по оценке индекса NRS спустя 1 нед. лечения уменьшился на 50% и был полностью купирован через 1 мес. лечения. После лечения в течение месяца у пациентки снизилось значение индекса оценки качества жизни DLQI на 80%, что говорит об уменьшении негативного влияния АтД на повседневную деятельность.

Заболевание перешло в стадию ремиссии. Отмечается хорошая переносимость терапии барицитинибом, нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем не отмечалось. Целевые значения АД, ЧСС – без отрицательно динамики. Лабораторный контроль не показал каких-либо отклонений.

● **Рисунок 2.** Пациентка К. Клиническая картина спустя 1 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 2.** Patient K. Clinical picture 1 week after starting baricitinib treatment



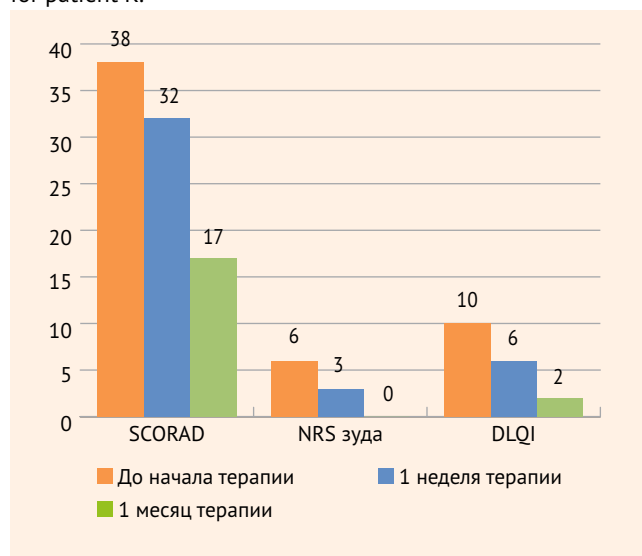
● **Рисунок 3.** Пациентка К. Клиническая картина спустя 4 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 3.** Patient K. Clinical picture 4 weeks after the start of baricitinib treatment



● **Рисунок 4.** Динамика индексов оценки тяжести течения atopического дерматита пациентки К.

● **Figure 4.** The dynamics of atopic dermatitis severity indices for patient K.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Т. 1977 года рождения, диагноз «АтД» установлен в раннем детском возрасте, регулярно наблюдался у дерматолога по месту жительства, с 16-летнего возраста заболевание носит часто рецидивирующий характер. Семейный анамнез отягощен – дедушка по линии матери болел АтД. С 1996 г. страдает инсулинозависимым сахарным диабетом I типа, получает инсулин 40 ЕД два раза в день. За весь период болезни пациент получал наружную терапию в виде топических ГКС, ингибиторов кальциневрина, смягчающих средств, системная терапия представляла собой курсы десенсибилизирующей терапии, системных ГКС (дексаметазон, при обострении), иммуносупрессоров (тимопрепрессин). Данное лечение с временным положительным, нестойким эффектом. Обратился в отделение дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ для подбора терапии. При первичном осмотре: патологический кожный процесс носит распространенный хронический воспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожный покров сухой, с мелкопластинчатым шелушением, с выраженной лихенификацией в области складок и над крупными суставами, на коже лба, шеи, передней поверхности грудной клетки, живота, спины, ладоней сливающиеся папулезно-сквамозные элементы размером до 0,5 см, застойно-красного и розового цвета, расположенные на гиперемизованном, отечном фоне, экскориации с геморрагическими корочками (рис. 5). Субъективно беспокоит выраженный зуд и болезненность кожного покрова в области высыпаний. Объективная оценка степени тяжести АтД: SCORAD – 91, EASI – 55,8, BSA – 75. Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI – 27, оценка зуда NRS (ВАШ) – 9–10. При лабораторном обследовании выявлены следующие патологические

● **Рисунок 5.** Пациент Т. Клиническая картина до начала лечения барицитинибом

● **Figure 5.** Patient T. Clinical picture before baricitinib treatment



изменения: в общем анализе мочи обнаружен белок 0,05 г/л, при иммунологическом обследовании повышенный уровень IgE общ. 5572 КЕ/л, в биохимическом анализе крови отмечается некоторое повышение трансаминаз АСТ 38,5 Ед/л, АЛТ 31,4 Ед/л и повышение уровня глюкозы крови 10,2 ммоль/л. На основе осмотра и обследований выставлен диагноз «атопический дерматит, генерализованная форма, тяжелое течение». Учитывая тяжесть течения АтД и отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, назначен препарат барицитиниб 4 мг/сут.

Перед началом лечения барицитинибом было проведено стандартное рекомендованное обследование для данной группы препаратов: исключены туберкулез, гепатиты В и С, определили абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) и абсолютное число нейтрофилов (АЧН), уровень гемоглобина и печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ). Противопоказаний для начала лечения выявлено не было.

На осмотре спустя 1 нед. от начала лечения барицитинибом отмечается сокращение площади высыпаний, уменьшение отека и гиперемии, улучшение общего состояния кожи, пациент отмечает ослабление зуда на 80% (рис. 6).

Спустя 4 нед. лечения барицитинибом отмечена значительная положительная динамика со стороны кожного покрова, постепенное разрешение папулосквамозных элементов с вторичной гипо- и гиперпигментацией, уменьшение шелушения, отечности и инфильтрации. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия за счет купирования зуда на 90% и отсутствия болезненности кожного покрова (рис. 7).

Динамика индексов оценки тяжести течения АтД представлена на рис. 8. Оценивая динамику индекса SCORAD, можно сделать вывод, что через неделю индекс снизился на 40%, а через 1 мес. – на 75%, т. е. удалось добиться значения SCORAD75, который говорит о высокой эффективности лечения. Индекс EASI спустя 1 нед. лечения

● **Рисунок 6.** Пациент Т. Клиническая картина спустя 1 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 6.** Patient T. Clinical picture 1 week after treatment with baricitinib



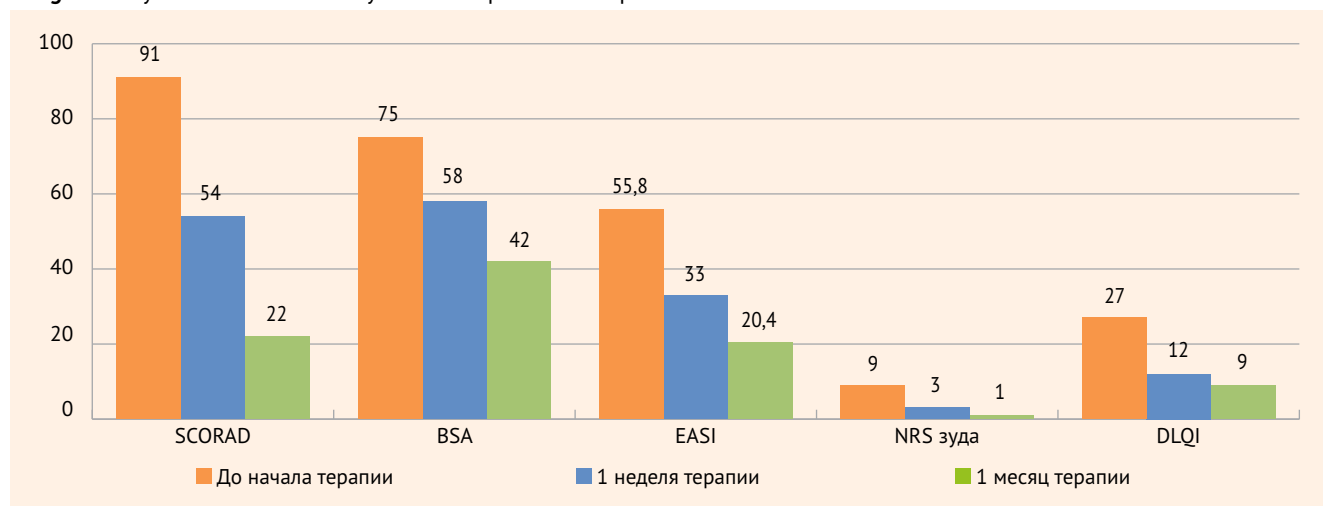
● **Рисунок 7.** Пациент Т. Клиническая картина спустя 4 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 7.** Patient T. Clinical picture 4 weeks after starting baricitinib treatment



● **Рисунок 8.** Динамика индексов оценки тяжести течения atopического дерматита пациента Т.

● **Figure 8.** Dynamics of the severity indices of patient T. atopical dermatitis



барицитинибом снизился на 60%, спустя месяц лечения барицитинибом сохранялся результат снижения на 63%.

Отмечается хорошая переносимость терапии барицитинибом, нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной систем не отмечалось. Целевые значения АД, ЧСС – без отрицательной динамики. Лабораторный контроль не показал каких-либо отклонений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата барицитиниб в терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения. За 1-й мес. терапии достигнут быстрый результат в отношении снижения индекса SCORAD и EASI. Лечение барицитинибом привело к быстрому и стабильному положительному

результату, пациенты отмечали уменьшение зуда и болезненности уже на первой неделе лечения, что значительно улучшает качество жизни пациента и нормализует сон. При выборе препарата для терапии АД у взрослых пациентов важным моментом является профиль безопасности и возможность назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями без риска тяжелых осложнений.

Спустя месяц лечения барицитинибом у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, язвенная болезнь 12-перстной кишки, осложнений выявлено не было, лечение АД барицитинибом не оказало отрицательного влияния на течение сопутствующих заболеваний и не вызвало их декомпенсации и обострения.



Поступила / Received 18.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

Список литературы / References

- Melo A., Carrascosa J., Torres T. Baricitinib for the treatment of atopic dermatitis. *J Derm Treatment*. 2021;1–10. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1967268>.
- Yang Ting-Lin B., Kim B.S. Clinical Review: Pruritus in Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.016>.
- Hay RJ., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527–1534. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>.
- Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E.L. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–1293. <https://doi.org/10.1111/all.13401>.
- Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>.
- Rodrigues M., Torres T. The Changing Landscape of Atopic Dermatitis – Focusing on JAK Inhibitors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(1):45–48. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.120>.
- Damsky W., King B. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>.
- Gonzales A.J., Bowman J.W., Fici G.J., Zhang M., Mann D.W., Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL(R)) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):317–324. <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>.
- Тихомиров Т.А., Федорова Н.И., Короткий В.Н., Тихомиров А.А., Дмитренко О.А. Микробиологические особенности воспалительного процесса в различных экотопх у детей, страдающих atopическим дерматитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;3(3):43–47. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615343-47>.
- Tikhomirov T.A., Fedorova N.I., Korotkiy V.N., Tikhomirov A.A., Dmitrenko O.A. Microbiological features of inflammatory process in various ecotopes in children with atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;3(3):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615343-47>.
- Szalas K., Trzeciak M., Nowicki R. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11):1743. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111743>.
- Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Ушакова Д.В., Ойоткинова О.Ш. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.
- Svechnikova E.V., Marshani Z.B., Ushakova D.V., Ojnotkinova O.Sh. Dupilumab in the clinical practice: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):768–775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.
- Silverberg J.L., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Atopic dermatitis in US adults: from population to health care utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1524–1532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.005>.
- Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>.
- Traidl S., Freimooser S., Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergologie Select*. 2021;5(1):293–304. <https://doi.org/10.5414/ALX02272E>.
- Politiek K., van der Schaft J., Coenraads P.J., de Bruin-Weller M.S., Schuttelaar M.L.A. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):201–203. <https://doi.org/10.1111/bjd.13961>.
- Eichenfield L., Stein Gold L. Addressing the Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis: Advances in Topical and Systemic Treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):45–48. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2017.012>.
- Reich K., Kabashima K., Peris K., Silverberg J., Eichenfield L., Bieber T. et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1–11. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3260>.
- Reich K. Long-term safety of guselkumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Integrated data through Week 156 of the Phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. Abstract FC02.01. EADV Congress, 9–13 October, 2019. *EMJ Dermatol*. 2019;7(10 Suppl):10–16. Available at: <https://www.emjreviews.com/dermatology/symposium/latest-highlights-from-guselkumab-in-psoriasis-from-eadv-2019>.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; elene-elene@bk.ru

Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Евдокимов Евгений Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; evdokimovevg@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Evgeniy Yu. Evdokimov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Clinical Department of the Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; evdokimovevg@yandex.ru

Эффективность добавления к стандартной терапии подростков с тяжелыми формами акне системных глюкокортикоидов: рандомизированное контролируемое исследование

Л.С. Круглова, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, kruglovals@mail.ru

Н.В. Грязева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, tyrnrik@yandex.ru

А.В. Тамразова, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Резюме

Введение. Препаратом первого выбора в лечении тяжелых форм вульгарных акне является изотретиноин. Снизить вероятность развития «ретиноевого» дерматита и обострения акне на начальных этапах терапии изотретиноином помогает комбинирование системных ретиноидов с дюранными кортикостероидами.

Цель. Определить эффективность комбинированного использования изотретиноина и дюрантного кортикостероида при лечении тяжелых форм вульгарных акне.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном параллельном рандомизированном контролируемом неслепом исследовании приняли участие 26 пациентов с «тяжелой» и «очень тяжелой» степенью по шкале IGA, которые были разделены на 2 группы с помощью блочной рандомизации. 13 пациентов (группа А) получали комбинированную терапию изотретиноином 0,5 мг/кг/сут (кумулятивная доза от 120–150 мг/кг) 8 мес. и внутримышечные инъекции бетаметазона дипропионата (2 мг) + бетаметазона натрия фосфата (5 мг) по 1 мл 2 раза в первый месяц. 13 пациентов (группа Б) получали монотерапию изотретиноином 0,5 мг/кг/сут (кумулятивная доза от 120–150 мг/кг) 8 мес. Исследование длилось 8 мес. и состояло из 4 визитов (1-й визит, 1, 4 и 8-й мес.), при каждом посещении был произведен фотоконтроль, подсчет количества воспалительных и невоспалительных элементов, определен индекс ДИА, ДИКЖ и степень по шкале IGA.

Результаты. Количество пациентов, достигших двухбального снижения степени тяжести по шкале IGA («чистая» или «почти чистая кожа») через 8 мес. в группе А было выше, чем в группе Б (76% против 30%). Снижение количества узлов было значительно выше в группе А (89,2% против 22,3%). В группе А не было зафиксировано обострений на фоне приема изотретиноина, в группе Б – 38% пациентов. Также мы выявили зависимость между достижением двухбального снижения степени по шкале IGA через 8 мес. и наличием обострений на фоне приема изотретиноина ($p = 0,012$). При анализе ДИКЖ между двумя группами нам не удалось выявить статистически значимых различий.

Выводы. Комбинированная терапия изотретиноином и дюранным кортикостероидом снижает количество обострений, демонстрирует пациентам видимый эффект уже через месяц, тем самым повышая комплаентность, улучшая качество жизни и снижая риск образования рубцов.

Ключевые слова: тяжелые формы акне, нодулярные акне, изотретиноин, дюранный кортикостероид, бетаметазон

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Эффективность добавления к стандартной терапии подростков с тяжелыми формами акне системных глюкокортикоидов: рандомизированное контролируемое исследование. *Медицинский совет*. 2022;16(6):202-209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-202-209>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of adding systemic glucocorticosteroids to standard therapy in adolescents with severe acne: a randomized controlled trial

Larisa S. Kruglova, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, kruglovals@mail.ru

Natalia V. Gryazeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, tyrnrik@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Isotretinoin is the first-choice drug in the treatment of severe forms of acne vulgaris. The combination of systemic retinoids with durant corticosteroids helps to reduce the likelihood of developing “retinoic” dermatitis and exacerbation of acne in the initial stages of isotretinoin therapy.

Purpose of the study. Determination of the effectiveness of the combined use of isotretinoin and a durant corticosteroid in the treatment of severe forms of acne vulgaris.

Materials and methods. Twenty six patients with "severe" or "very severe" grade on the IGA scale were included in this randomised, controlled comparative study. Thirteen patients (group A) were treated with isotretinoin 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and 2 injections of betamethasone dipropionate + betamethasone sodium phosphate at dose 1 ml (2 mg + 5 mg/1 ml) at first month (1 injection per two weeks) and thirteen patients (group B) were treated with combined therapy with isotretinoin at a dose of 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and assessment was based on the IGA scale, counting the number of inflammatory and non-inflammatory elements, indicators DIA (dermatological index of acne) and DLQI and was done at baseline, 1, 4 and 8 months of treatment.

Results. At month 8, compared to group B, group A showed more significant decrease in IGA score and 76% patients achieved "clear" or "almost clear skin" degree (76% vs. 30%). The reduction in the number of inflammatory and non-inflammatory elements showed a marked clinical improvement in group A (89.2% vs 22.3 % for nodules). The decrease in DIA was 88.3% in group A and 71.3% in group B. Exacerbations of acne were recorded in 0% (group A) vs 38.0% (group B) of patients. We also found a relationship between the achievement of a 2-point reduction in the degree on the IGA scale after 8 months and the presence of exacerbations while taking isotretinoin ($p = 0.012$). Analyzing the DLQI between the two, we were unable to identify statistically significant differences.

Conclusions. Combines use of long acting steroid with isotretinoin provides synergic effect while minimizing the side effect of isotretinoin (decreases the number of exacerbations), demonstrates a visible effect to patients within a month, thereby increasing compliance, improving the quality of life and reducing the risk of scarring.

Keywords: severe acne, nodular acne, isotretinoin, durant corticosteroid, betamethasone

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Efficacy of adding systemic glucocorticosteroids to standard therapy in adolescents with severe acne: a randomized controlled trial. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-202-209>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акне – это распространенное хроническое воспалительное заболевание пилосебоциального комплекса, сопровождающееся появлением открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. Вульгарные угри поражают до 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет и являются причиной ежегодного обращения к дерматологу более 3% подростков [2].

В исследованиях отмечается постоянный рост заболеваемости вульгарными угрями, что обусловлено более ранним половым созреванием, широким распространением западной диеты, генетическим дрейфом, загрязнением окружающей среды и другими экспозом- факторами [3].

В развитии акне пусковая роль принадлежит количественному и качественному изменению кожного сала в период полового созревания, возникающему под воздействием как гормональных (во многом генетически обусловленных), так и негативных экспозом- факторов [4]. Нарушение микробного равновесия на коже, а также переход к анаэробной среде, обусловленные гиперкератинизацией пилосебоциальной единицы, способствуют усиленному размножению штаммов *Cutibacterium acnes*, которые, в свою очередь, активируют врожденный иммунитет через экспрессию провоспалительных цитокинов [5].

Клиническая картина акне разнообразна и варьирует от легких комедональных до тяжелых нодулярных форм и, как правило, не представляет трудностей в диагностике.

Наиболее значимой проблемой в лечении пациентов с акне является неправильная оценка данного состояния как врачами, так и пациентами. Издавна бытующее мнение, что вульгарные акне – это «нормальное» состояние в подростковом возрасте, приводят к позднему и в большинстве случаев нерациональному лечению.

Пациенты зачастую откладывают посещение дерматолога на срок до 1 года после появления симптомов акне, рассматривая вульгарные угри как недолговечное, саморазрешающееся состояние, которое не требует лечения [6]. С другой стороны, специалисты области здравоохранения зачастую недооценивают влияние акне на психологическое состояние пациента. В исследовании J. Tan et al., заключавшемся в опросе пациентов и клиницистов, было выявлено значительное различие в оценке влияния акне на качество жизни [7]. Активное общение в интернет-пространстве, где фотографии стали неотъемлемой частью жизни подростков, учеба и трудоустройство на работу, занятия спортом, социальные активности обуславливают необходимость эффективной и адекватной терапии вульгарных акне.

При длительном течении заболевания нередко у пациентов с вульгарным акне наблюдается феномен «стигматизации», который проявляется ощущением неприятия больного акне окружающими людьми [8, 9]. Разумеется, во многом переживания пациента усиливаются собственными фобиями и домыслами, но «стигматизация» больных с акне подтверждена научными исследованиями. Так, две трети респондентов в исследовании C. Stamu-O'Brien et al. при просмотре фотографий людей с акне в первую очередь обратили внимание на состояние кожи, а при демонстрации подростков без акне наибольшее внимание респондентов привлекали глаза [10]. При приеме на работу опытные менеджеры оценили соискателей со следами постакне значительно ниже, чем кандидатов с чистой кожей. Воспалительные элементы на лице ассоциируются с небрежностью и пренебрежением гигиеническими процедурами: чем более выражены были клинические проявления болезни, тем хуже оценивали человека. И несмотря на то что современные тенденции общества склоняются в сторону все большей

толерантности и принятия любого образа, наличие на лице выраженных косметических дефектов, особенно сопровождающихся пустулизацией, заставляет пациента избегать людей и чувствовать себя отверженным [11].

На долю тяжелых акне, к которым относятся нодулярные, конглобатные и фульминантные формы, приходится до 10% от общей заболеваемости данным дерматозом, и именно эти формы, несмотря на относительно невысокую распространенность, оказывают наиболее сильное психологическое воздействие на молодых людей [2, 4]. Поражение косметически значимых зон приводит к высокому уровню стресса, развитию социофобии, сексуальной дисфункции, сокращению дальнейших возможностей трудоустройства, стигматизации, депрессии и суицидальным мыслям [12].

Помимо выраженных клинических проявлений, тяжелые формы практически всегда разрешаются рубцеванием [13]. Формирование рубцов также относится к главным «страхам» пациентов с акне, особенно это характерно для женщин [14]. Помимо генетических и демографических факторов (преобладание рубцов у лиц мужского пола), на формирование симптомокомплекса постакне влияет степень воспалительной реакции, тяжесть угрей, травматизация и время от манифестации заболевания до начала адекватной терапии [14–16].

На сегодняшний день изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) является единственным средством для терапии тяжелых форм акне, чья эффективность доказана миллионами вылеченных пациентов [17]. Основным механизмом действия данного препарата является снижение производства сальными железами себума, что приводит к снижению колонизации *S. acnes* и прерывает последующий каскад воспалительных реакций, ведущих к образованию вульгарных угрей [17, 18].

Однако, несмотря на многолетний опыт применения и доказанную эффективность изотретиноина, терапия тяжелых форм акне имеет ряд проблем:

Со стороны специалистов здравоохранения:

Безопасность. Многие дерматологи откладывают терапию изотретиноином или назначают его в заниженных дозах, опасаясь развития побочных эффектов [19]. Так как тератогенность является дозозависимым эффектом, то беременность или ее планирование являются основным противопоказанием для назначения ретиноидов [20]. Другие побочные эффекты, такие как ретиновый хейлит, сухость кожных покровов, ксерофтальмия, ретиновый дерматит, носовое кровотечение, развиваются вследствие снижения активности сальных желез, являются дозозависимыми и хорошо корректируются средствами адъювантной терапии. Транзиторное повышение активности печеночных ферментов также может встречаться у пациентов, принимающих изотретиноин, однако в большинстве случаев не является выраженным и не служит поводом для прекращения данной терапии [21]. Другие осложнения встречаются намного реже или вовсе не имеют доказанной связи с приемом ретиноидов [20, 21]. Парадоксальным осложнением является обострение акне на 1–2-м мес. терапии изотретиноином, которое приводит к значительному ухудшению клинической картины [22]. Факторами

риска для подобных обострений являются тяжелые формы акне, семейная предрасположенность и мужской пол [23]. Данное осложнение купируется добавлением к основной терапии кортикостероидов, и после этого терапия ретиноидами может быть продолжена, однако основная опасность подобного воспаления заключается в образовании новых глубоких элементов, которые повышают риск образования рубцов после их разрешения.

Со стороны пациентов:

Самолечение. Развитие социальных сетей активно способствует распространению домыслов и мифов про вульгарное акне. Откровенная глупость соседствует с рекламными постами, опираясь на «проверенные» народные средства. Все это приводит к тому, что подростки обращаются за медицинской помощью намного позже, отдавая предпочтение экспериментам и самолечению [10, 24].

Комплаенс. Конечная цель любой назначенной медикаментозной терапии – достижение определенных желаемых результатов у соответствующих пациентов. Однако, несмотря на правильно подобранную терапию, результаты лечения могут быть недостижимы, если пациенты не соблюдают назначения дерматолога. К сожалению, нарушения врачебных рекомендаций наиболее часто встречаются именно среди лиц подросткового возраста. Снижение комплаенса связывают с длительностью лечения, неудачным выбором лекарственных форм, количеством назначенных препаратов, наличием побочных эффектов и низкой скоростью «ответа заболевания» на назначенную терапию [25].

Несмотря на то что эффективные схемы лечения тяжелых форм акне существуют уже несколько десятилетий, они до сих пор не до конца отвечают современным требованиям и ожиданиям молодых пациентов, что в итоге приводит к прерыванию и недостижению терапевтического результата. Наличие данных особенностей обуславливают актуальность поиска новой комбинированной терапии тяжелых форм акне, способной уменьшить силу воспалительной реакции, предотвратить появление обострений в первый месяц терапии, сохраняя приверженность пациентов к непрерывному лечению, тем самым снижая вероятность формирования рубцов.

Цель исследования – определить эффективность комбинированной терапии изотретиноином и системным дюранным кортикостероидом (бетаметазона дипропионат + бетаметазона натрия фосфат).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым проспективным параллельным рандомизированным контролируемым неслепым (открытым). Длительность исследования составляла 8 мес. и включала 26 пациентов (18 мужского пола и 8 женского пола) с тяжелыми формами акне. Тяжесть течения акне определялась согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов от 2020 г.

На этапе отбора пациентов был выполнен визуальный осмотр и назначен биохимический анализ крови (АЛТ,

АСТ, креатинин, триглицериды, щелочная фосфатаза, уровень глюкозы, уровень бета-ХГЧ для девочек). В исследование были включены пациенты с «тяжелой» и «очень тяжелой» степенью по шкале IGA (Investigator's Global Assessment scale). Рандомизация осуществлялась с использованием блоков для достижения равного количества пациентов в каждой из групп. Размер блока соответствовал 26, а коэффициент распределения 1:1.

В первый день исследований (Д1) всем пациентам был произведен осмотр с подсчетом количества воспалительных и невоспалительных элементов, фотоконтроль для визуализации результатов лечения, определение дерматологического индекса акне (ДИА), подсчет дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и назначено лечение: группа А (n = 13) получала комбинированную терапию изотретиноином и системным кортикостероидом, группа Б (n = 13) – стандартную терапию изотретиноином.

В ходе последующих посещений (Д2 – через 1 мес., Д3 – через 4 мес., Д4 – через 8 мес.) был также проведен визуальный осмотр с фотоконтролем, подсчитано количество воспалительных и невоспалительных элементов и ДИКЖ. Биохимический анализ крови был произведен в первый день исследования, через 1 мес. и через 4 мес. для контроля безопасности терапии.

Гипотеза исследования (положение, что комбинированная терапия тяжелых форм акне более эффективна по сравнению со стандартной) проверялась при помощи статистического анализа полученных результатов.

Критерии включения:

- Возраст от 12 до 17 лет включительно
- Тяжелая и очень тяжелая степень акне по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне IGA (Investigator's Global Assessment scale)
- Результаты общего и биохимического анализа крови в пределах нормы
- Отсутствие беременности, подтвержденное отрицательным анализом крови (бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л) и отказ от планирования таковой
- Наличие подписанного пациентом или законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и на последующее опубликование данных с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Критерии не включения:

- Наличие сопутствующих патологий, являющихся противопоказаниями для назначения изотретиноина или системных кортикостероидов.

Критерии исключения:

- Выявление нежелательных реакций, требующих отмены препаратов, используемых в исследовании.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (протокол № 03у/2020 от 09.06.2020 г.). Все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие.

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» с июня 2020 г. по сентябрь 2021 г. и состояло из четырех визитов: в пер-

вый день исследования (Д1 – до лечения), через 1 мес. (Д2), через 4 мес. (Д3) и через 8 мес. (Д4) от начала терапии.

В ходе исследования группа А получала изотретиноин 0,5–0,7 мг/кг/сут перорально (кумулятивная доза 120–150 мг/кг) в течение 8 мес. и внутримышечные инъекции бетаметазона дипропионата (2 мг) + бетаметазона натрия фосфата (5 мг) по 1 мл 1 раз в 14 дней в течение 1 мес. Данный тип кортикостероида был выбран ввиду содержания водорастворимой фракции (быстродействующая форма) и микрокристаллической фракции (депо-форма), которые способствуют оказанию выраженного противовоспалительного эффекта с первых суток, а также его пролонгации для предупреждения обострения акне, которые возникают, как правило, на стадии инициации терапии изотретиноином. Группа Б получала терапию изотретиноином в дозе 0,5–0,7 мг/кг/сут перорально (кумулятивная доза 120–150 мг/кг) в течение 8 мес. Также всем пациентам для уменьшения распространенных побочных эффектов изотретиноина были даны рекомендации по использованию средств адъювантной терапии для увлажнения и очищения кожи лица (рис. 1).

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования было достижение двухбалльного снижения степени IGA за 8 мес.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными исходами исследования являлось наличие или отсутствие обострений акне на фоне терапии изотретиноином, динамика снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов и ДИКЖ в ходе исследования.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии осуществлялась во время каждого из четырех визитов посредством визуального осмотра пациента, подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов на лице, заполнения пациентами опросников ДИКЖ. Также во время осмотра фиксировалось наличие или отсутствие обострения клинической картины. Исходя из количества патологических элементов на лице, была установлена степень тяжести акне по шкале IGA. Все данные были занесены в программу MS Excel (версия 2104).

Для контроля активности печеночных ферментов был трижды произведен биохимический анализ крови.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatTech, версия 1.2.0 (Статтех, Россия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения независимых групп по количественному показателю использовали U-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга было отобрано 26 пациентов (18 мужского и 8 женского пола), возраст самого младшего составлял 12 лет, а самого старшего – 17. В группу А вошли 8 пациентов с «тяжелой» и 5 пациентов с «очень

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



тяжелой», а в группу В – 10 пациентов с «тяжелой» и 3 с «очень тяжелой» степенью тяжести акне по шкале IGA. Среднее значение индекса ДИА соответствовало 11,2 в группе А и 10,8 – в группе В. Среднее значение ДИКЖ соответствовало $19,6 \pm 7,4$ для группы А и $18,9 \pm 8,1$ для группы В (табл. 1).

Основные результаты исследования

Нами был проведен анализ достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от метода лечения. Таким образом, к 8-му мес. исследования в группе А у 10 пациентов (76%) наблюдалось двухбалльное снижение степени по шкале IGA, в то время как в группе В подобное снижение было у 4 пациентов (30%). Согласно полученным данным при оценке достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от метода лечения были установлены существенные различия ($p = 0,047$). Шансы отсутствия двухбалльного снижения в группе А были ниже в 7,5 раза по сравнению с группой В, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,13; 95% ДИ: 0,02–0,76).

Дополнительные результаты исследования

Нами также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,039$) при анализе показателя «наличие обострений» в зависимости от выбранного метода лечения в группе А и В. В группе А обострений не наблюдалось, в то время как в группе В ухудшение клинической картины было зарегистрировано у 5 пациентов (38%).

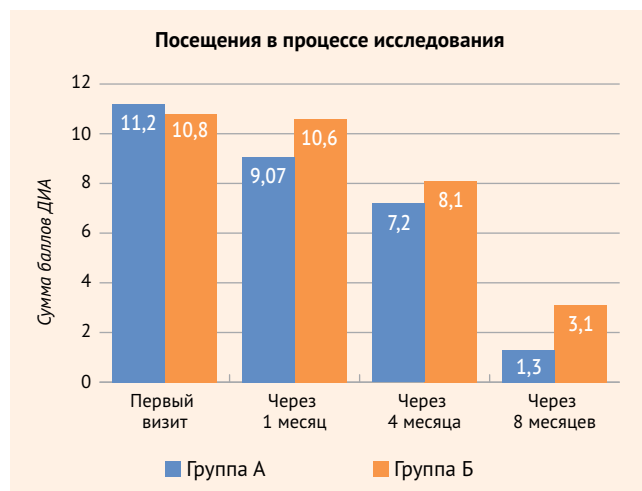
В результате сопоставления суммы баллов ДИА в группе А (снижение на 88,3%) и группе В (снижение на 71,3%) через 8 мес. в зависимости от метода лечения, представленной на рис. 2, были выявлены существенные различия ($p = 0,011$). При сравнении суммы баллов ДИА до лечения, через 1 мес. и через 4 мес. в зависимости от метода лечения в группе А и группе В нам не удалось выявить статисти-

● **Таблица 1.** Характеристика участников исследования
● **Table 1.** Characteristics of study participants

Показатели	Изотретиноин	Изотретиноин + системные ГКС
Пол (женский), абс., (%)	6 (60)	4 (40)
Пол (мужской), абс., (%)	7 (44)	9 (56)
Возраст, годы	15 ± 2	16 ± 1
Тяжесть акне, абс.		
тяжелая форма	10	8
очень тяжелая форма	3	5
ДИА, баллы (среднее)	10,8	11,2
ДИКЖ, (среднее)	18,9	19,6
Среднее количество невоспалительных элементов	32,7	31,3
Кол-во папул (среднее)	18,6	18,1
Кол-во пустул (среднее)	21,6	20,7
Кол-во узлов (среднее)	3,6	3,7

Примечание. ГКС – глюкокортикоиды, ДИА – дерматологический индекс акне, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни.

- **Рисунок 2.** Динамика изменения дерматологического индекса акне (ДИА) на фоне проводимой терапии
- **Figure 2.** The dynamics of changes in the dermatological acne index (DAI) against the background of ongoing therapy

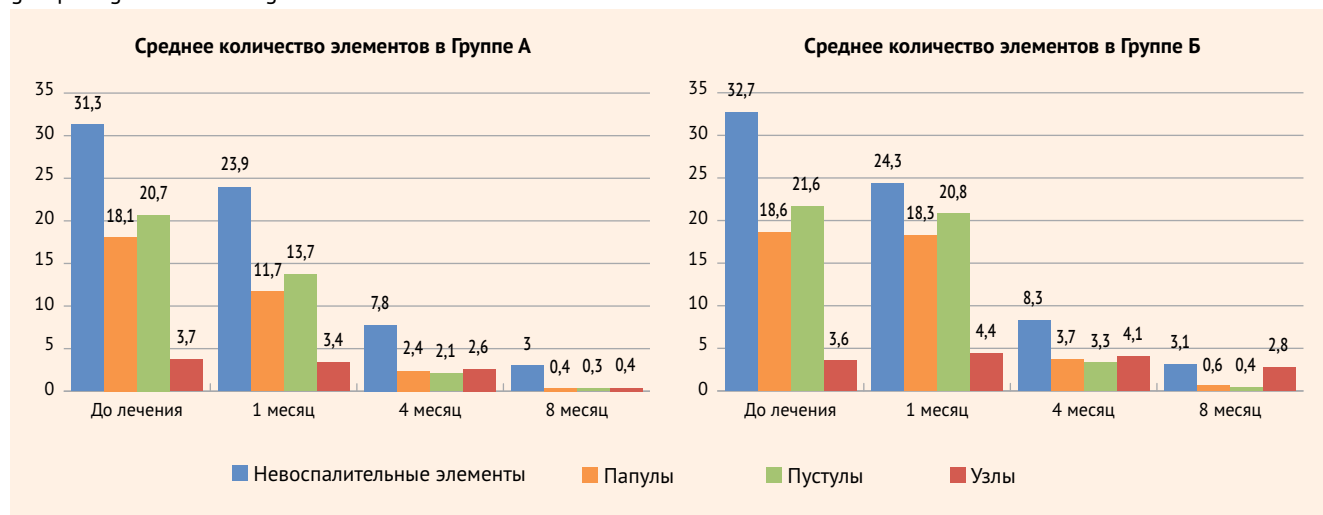


стически значимых различий ($p = 0,834$, $p = 0,056$, $p = 0,07$ соответственно).

При сравнении среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в группе А и группе Б, представленных на рис. 3, были выявлены статистические различия в количестве папул и пустул спустя 1 мес. лечения ($p < 0,001$). Количество узлов на 4-м и 8-м мес. лечения в группе А также было ниже, чем в группе Б ($p < 0,001$). Количество узлов на 8-м мес. терапии в группе А снизилось на 89,2%, а в группе Б – на 22%. При анализе невоспалительных элементов не было выявлено статистически значимых различий.

Также был проведен анализ зависимости достижения двухбалльного снижения степени тяжести акне по шкале IGA в зависимости от наличия обострения акне в ходе терапии изотретиноином, представленный в табл. 2, и выявлены статистически значимые различия ($p = 0,012$).

- **Рисунок 3.** Динамика изменения среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в группе А и группе Б на фоне проводимой терапии
- **Figure 3.** The dynamics of changes in the average number of inflammatory and noninflammatory elements in group A and group B against the background of treatment



- **Таблица 2.** Анализ достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от наличия обострений акне
- **Table 2.** Analysis of the achievement of a two-point decrease according to the IGA scale depending on the presence of acne exacerbations

Показатель	Категории исхода/Единицы измерения	Достижение двухбалльного снижения по шкале IGA		p
		Наличие двухбалльного снижения	Отсутствие двухбалльного снижения	
Наличие обострений, абс., (%)	Отсутствие обострений	14 (66,67)	7 (33,33)	0,012*
	Наличие обострений	–	5 (100)	

При проведении анализа средней величины ДИКЖ в группе А и группе Б не удалось выявить значимых различий ($p = 0,681$, $p = 0,216$, $p = 0,09$, $p = 0,088$ соответственно).

Нежелательные явления

В ходе исследования у 26 пациентов (100%) наблюдался хейлит, у 8 (30%) – ретиноевый дерматит, 3 (11%) пациента сообщали о симптомах ксерофтальмии. Данные осложнения нивелировались средствами адъювантной терапии. У 7 (26%) пациентов наблюдалось транзитное повышение печеночных ферментов не более чем на 10% от нормальных значений. Осложнений, связанных с приемом системных кортикостероидов, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования нами было выявлено, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (группа А), не было зафиксировано обострений акне, практически все пациенты достигли как минимум двухбалльного снижения степени тяжести по шкале IGA за 8 мес. лечения, снижение индекса ДИА

к 8-му мес. было значительнее, чем в группе Б за счет регресса узлов. На первом месяце лечения в группе А было выявлено существенное снижение количества воспалительных элементов, в то время как в группе Б даже у тех пациентов, у которых не было обострения, данное снижение произошло позже.

В группе А, в которой применялась комбинированная терапия, не было зарегистрировано ни одного случая обострения угрей, хотя подобное может встречаться у пациентов с акне, получавших монотерапию изотретиноином. По данным литературы, обострение среднетяжелых и тяжелых форм акне за весь период лечения изотретиноином наблюдалось в среднем у 28% пациентов [22, 26, 27]. В нашем исследовании у группы Б, в которой проводилась монотерапия изотретиноином, данный показатель был выше (38%), что может быть связано с отбором пациентов только с тяжелыми формами акне, при которых риск обострений значительно повышается. В работах, опубликованных М. Chivot, посвященных парадоксальным обострениям акне на фоне терапии изотретиноином, было рекомендовано снижение дозы изотретиноина или добавление кортикостероидов для купирования данной побочной реакции. Однако даже купированное впоследствии обострение может привести к образованию новых воспалительных элементов, что продлит сроки терапии акне [22].

Мы не нашли различий в значениях ДИКЖ у пациентов в группах А и Б. Объяснением данного факта могут служить особенности психического ответа подростков, которые зависят не только от объективных проявлений болезни (изменения самочувствия или внешнего вида), но и от восприимчивости и уязвимости психики пациента, преморбидных особенностей личности и характеристик окружающего его социума [28]. Данные проведенных ранее исследований оценки качества жизни также не могут дать однозначных результатов, оценивающих соотношение тяжести заболевания и индивидуального восприятия пациента [28].

Ограничения исследования. Для более достоверных результатов требуются дальнейшие исследования с увеличением количества пациентов, сроков исследования, регистрации и анализа проявлений симптомокомплекса поставке с учетом времени от манифестации заболевания до начала терапии.

Также необходимы более точные шкалы оценки пациентами самой терапии, такие как ComРАQ, где 5 вопросов из 20, помимо симптомов, психологического состояния и социальной активности, посвящены вопросам об отношении к лечению [29]. На данный момент анкета проходит внешнюю проверку перед регистрацией для практического использования.

ВЫВОДЫ

Терапия тяжелых форм акне, несмотря на имеющееся этиотропное лечение, до сих пор вызывает ряд трудностей, связанных с длительностью, наличием большого количества побочных эффектов, в т.ч. и обострений основного заболевания, а главное, ее результат не всегда отвечает ожиданиям пациентов. В реалиях современного мира, стремящегося к толерантности и бодипозитиву, дети с тяжелыми формами вульгарных угрей или с симптомами поставке испытывают стигматизацию со стороны общества. Данные факты обуславливают оптимизацию выбора терапии тяжелых форм акне, обеспечивающей не только максимально быстрое разрешение высыпаний, но и способствующей более предсказуемому течению лечения.

Комбинированная терапия с использованием изотретиноина и дюранных кортикостероидов снижает количество обострений, а также ускоряет регресс глубоких элементов, тем самым воздействуя на основные факторы риска образования симптомокомплекса поставке и улучшая качество жизни пациентов.



Поступила / Received 06.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2021

Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы / References

1. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., Lucky A.W., Shalita A.R., Siegfried E.C. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.048>.
2. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(1 Suppl):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
3. Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
4. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:13–25. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832>.
5. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q., Wang X., Xiang L.F., Xia L. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821–832. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x>.
6. Anderson K.L., Dothard E.H., Huang K.E., Feldman S.R. Frequency of Primary Nonadherence to Acne Treatment. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):623–626. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.5254>.
7. Tan J., Frey M.P., Thiboutot D., Layton A., Eady A. Identifying the Impacts of Acne: A Delphi Survey of Patients and Clinicians. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(3):259–266. <https://doi.org/10.1177/1203475420907088>.
8. Davern J., O'Donnell A.T. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0205009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205009>.
9. Roosta N., Black D.S., Peng D., Riley L.W. Skin disease and stigma in emerging adulthood: impact on healthy development. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(6):285–290. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09053>.
10. Stamu-O'Brien C., Jafferany M., Carniciu S., Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080–1083. <https://doi.org/10.1111/jocd.13765>.
11. Samuels D.V., Rosenthal R., Lin R., Chaudhari S., Natsuaki M.N. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):532–541. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.040>.
12. Kaymak Y., Taner E., Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x>.
13. Tan J.K., Tang J., Fung K., Gupta A.K., Richard Thomas D., Sapra S. et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(4):156–160. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09037>.
14. Chuah S.Y., Goh C.L. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(3):153–158. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.167272>.
15. Goodman G. Acne and acne scarring – the case for active and early intervention. *Aust Fam Physician.* 2006;35(7):503–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820822>.

16. Agrawal D.A., Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthet Surg.* 2020;13(3):210–216. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_177_19.
17. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Barona Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
18. King K., Jones D.H., Daltrey D.C., Cunliffe W.J. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107(5):583–590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00410.x>.
19. Evaristo L.S.B.F., Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(4):363–368. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.054405072019>.
20. Bauer L.B., Ornelas J.N., Elston D.M., Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1435–1442. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629>.
21. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162–169. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>.
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):13–19. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506010-00002>.
23. Demircay Z., Kus S., Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol.* 2008;18(4):452–456. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573721>.
24. Tan J.K., Vasey K., Fung K.Y. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):439–445. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.111340>.
25. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–286. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1458>.
26. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;11(2):117–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9784036>.
27. Pandey D., Agrawal S. Efficacy of Isotretinoin and Antihistamine versus Isotretinoin Alone in the Treatment of Moderate to Severe Acne: A Randomised Control Trial. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019;17(65):14–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734672>.
28. Gupta A., Sharma Y.K., Dash K.N., Chaudhari N.D., Jethani S. Quality of life in acne vulgaris: Relationship to clinical severity and demographic data. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):292–297. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.173593>.
29. McLellan C., Frey M.P., Thiboutot D., Layton A., Chren M.M., Tan J. Development of a Comprehensive Quality-of-Life Measure for Facial and Torso Acne. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(3):304–311. <https://doi.org/10.1177/1203475418756379>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Круглова Л.С.

Написание текста – Тамразова А.В.

Сбор и обработка материалов – Грязева Н.В.

Анализ материала – Тамразова А.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Larisa S. Kruglova

Text development – Anait V. Tamrazova

Collection and processing of materials – Natalia V. Gryazeva

Material analysis – Anait V. Tamrazova

Информация об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; kruglovals@mail.ru

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; tynrik@yandex.ru

Тамразова Анаит Вардановна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; anaittamrazova@gmail.com

Information about the authors:

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; kruglovals@mail.ru

Natalia V. Gryazeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; tynrik@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; anaittamrazova@gmail.com

Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности

Ю.А. Кандрашкина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Е.А. Орлова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

А.Ф. Штах², <https://orcid.org/0000-0003-1405-8636>, alexstach@mail.ru

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

² Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

Резюме

Введение. Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое наследственное рецидивирующее заболевание кожи. Дерматоз является наиболее часто встречающейся патологией у беременных женщин среди кожных и аллергических заболеваний. По некоторым данным, обострение дерматоза при гестации ухудшают течение беременности, родов и послеродового периода.

Цель исследования. Изучить особенности течения АД у беременных женщин.

Материалы и методы. Было проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в котором приняли участие 55 беременных женщин с диагнозом «АД» в стадии обострения. Для оценки степени тяжести применялся индекс SCORAD. Для выявления нарушений психоэмоционального статуса использовались шкалы депрессии и тревоги Бека. Для оценки влияния заболевания на жизнедеятельность – дерматологический индекс качества жизни. Для анализа кожного зуда использовалась шкала зуда 5D.

Результаты. Среди беременных женщин впервые выявленный во время беременности АД был зафиксирован у 20 (36,4%) женщин, у 23 (41,8%) обострение наступило на фоне беременности после длительной ремиссии, у 12 (21,8%) зафиксировано ежегодное обострение в весенний и осенний сезон. Роль наследственного фактора зарегистрирована у 28 пациенток (50,9%). Среди включенных в исследование беременных с АД только 5 (9,1%) нуждались в стационарном лечении по поводу обострения заболевания, 50 (90,9%) наблюдались амбулаторно. Тяжелая степень зафиксирована у 7 беременных пациенток (12,7%), средняя степень тяжести – у 32 (58,2%), легкая степень – у 16 (29,1%).

Выводы. Результаты наших исследований могут служить основой для новых направлений научно-исследовательских работ в плане изучения этиопатогенетических, клинических аспектов АД у беременных женщин.

Ключевые слова: атопический дерматит, беременность, стресс, кожный зуд, SCORAD

Для цитирования: Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Штах А.Ф. Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности. *Медицинский совет.* 2022;16(6):210–215. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-210-215>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy

Julia A. Kandrashkina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Alexander F. Shtach², <https://orcid.org/0000-0003-1405-8636>, alexstach@mail.ru

¹ Penza Institute of Advanced Medical Training; 8a, Stasov St., Penza, 440066, Russia

² Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

Abstract

Introduction. Atopic dermatitis (AD) is a chronic hereditary recurrent skin disease. Dermatoses is the most common pathology in pregnant women among skin and allergic diseases. According to some reports, exacerbations of dermatosis during gestation worsen the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Purpose of the study. To study of the features of the course of AD in pregnant women.

Materials and methods. An open, comparative, prospective study was conducted in which 55 pregnant women with a diagnosis of AD in the acute stage took part. The SCORAD index was used to assess the severity. Beck's Depression and Anxiety Scales were used to identify violations of the psychoemotional status. To assess the impact of the disease on vital activity – the dermatological index of the quality of life. The pruritus-5 D scale was used to analyze pruritus.

Results. Among pregnant women, AD, newly diagnosed during pregnancy, was recorded in 20 (36.4%) women, in 23 (41.8%) – an exacerbation occurred during pregnancy after prolonged remission, in 12 (21.8%) – recorded annual aggravation in the spring and autumn seasons. The role of the hereditary factor was registered in 28 patients (50.9%). Among the pregnant women with AD included in the study, only 5 (9.1%) needed inpatient treatment for exacerbation of the disease, 50 (90.9%) were observed on an outpatient basis. Severe degree was recorded in 7 pregnant patients (12.7%), moderate severity – in 32 (58.2%), mild degree – in 16 (29.1%).

Conclusion. The results of our research can serve as a basis for new directions of research work in terms of studying the etio-pathogenetic and clinical aspects of AD in pregnant women.

Keywords: atopic dermatitis, pregnancy, stress, pruritus, SCORAD

For citation: Kandrashkina Ju.A., Orlova E.A., Shtach A.F. Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):210–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-210-215>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) представляет собой наследственное хроническое рецидивирующее заболевание кожи, в механизме развития которого лежит нейро-иммунно-аллергическое воспаление. В основе патогенеза АД находится сложная комбинация генетических, нейροиммунных, аллергических и психосоматических факторов. Клинически дерматоз характеризуется экзематозными высыпаниями и выраженным кожным зудом в сочетании с другими проявлениями атопии [1–4].

Распространенность АД среди взрослого населения, по данным литературы, составляет от 20 до 40%. Дерматоз значимо снижает качество жизни взрослого населения [5–7].

АД является наиболее часто встречающейся патологией среди кожных и аллергических заболеваний у беременных женщин [8, 9]. Также отмечается увеличение числа больных АД среди беременных пациенток.

Несмотря на то что дебют заболевания чаще всего приходится на детский возраст, нередко дерматит впервые регистрируется при наступлении беременности, при этом большинство случаев приходится на ее первую половину. По данным литературы, на фоне беременности АД регистрируется в 50–61% [10, 11].

Следует отметить, что АД может оказывать негативное влияние на беременную женщину и плод. Кроме того, осложнения во время гестации, в процессе родов и в послеродовом периоде у женщин с наличием данного дерматоза встречаются чаще, чем у здоровых пациенток [11–13].

АД у беременных представляет наибольшую сложность в связи с тем, что практически не изучены причины ухудшения, патогенетические особенности дерматита при гестации, отсутствуют четкие рекомендации по лечению. Ухудшение течения АД на фоне беременности может быть связано со многими факторами: физиологической иммуносупрессией, изменением гормонального фона с преобладанием синтеза прогестерона, способствующих снижению противомикробной защиты, стрессовыми реакциями, изменением режима питания и другими причинами [10, 11, 14]. Однако отечественные и зарубежные работы, проведенные в отношении изучения данных вопросов, малочисленны.

Патофизиологические реакции, такие как интенсивный кожный зуд и экзематозные высыпания, оказывают влияние на психоэмоциональное состояние беременных женщин, что, в свою очередь, представляет серьезную проблему для течения беременности, родов и послеродового периода [15, 16].

Согласно современным исследованиям, значимую роль в патогенезе АД играет психологический стресс, в 40–86% случаев являясь пусковым триггером обострения или манифестации [17, 18]. В то же время наличие дерматоза также является для большинства пациентов стрессом. Исследователи рассматривают АД как тяжелый психологический стресс в 62,3–81,3% наблюдений. Стресс запускает порочный цикл – «психогенное воздействие – обострение или дебют кожного заболевания – снижение качества жизни – усугубление психосоматического состояния». В результате АД начинает принимать хроническое, плохо контролируемое течение. В соответствии с другой концепцией психогенные воздействия являются звеном в каскаде иммунологических реакций развития воспаления в коже, что дополнительно способствует обострению АД. Кроме того, стресс может быть причиной нарушения защитной функции кожного покрова, т.к. повышается выработка эндогенных глюкокортикоидов, что способствует деструкции кожного барьера и снижению его антимикробной защиты [5, 19].

Беременные женщины подвержены эмоциональным переживаниям, в т.ч. повышенной тревожности. По данным литературы, выделяют несколько основных причин для развития данного психосоматического состояния. Наибольшее беспокойство представляет страх по поводу возможного развития врожденных пороков плода или прерывания беременности, перед болью во время родов и осложнениями в послеродовом периоде, в т.ч. осложнениями со стороны ребенка. Немаловажным является и чувство страха, связанного с финансовым вопросом и наличием необходимых условий для будущего ребенка. Отдельно можно рассматривать тревожность в связи с применением лекарственных средств во время беременности.

Большинство женщин, имевших в своей жизни хотя бы одну беременность, отмечают, что данный период характеризуется повышенным уровнем переживаний и большим спектром эмоций. Следовательно, это состояние может быть причиной ситуативной тревожности [20].

Одним из основных клинических проявлений АД считается кожный зуд. Распространенность симптома, по некоторым данным, варьирует от 81 до 100% [21]. В настоящее время зуд при АД рассматривается специалистами как психосоматическая проблема. Предполагается, что в основе возникновения зуда лежит нейрогенный механизм. Считается, что зуд при АД выполняет две важные функции: защитную и функцию активатора болевых рецепторов, что способствует угнетению повреждающих агентов кожного покрова. Долгое время

синонимом АД был термин «нейродермит», что подтверждает роль нейрогенного фактора в патогенезе дерматоза. К триггерам зуда относятся механические, химические, а также эмоциональные раздражители. Известно, что при возникновении зуда в головном мозге активируются чувствительные, афферентные и моторные участки. Однако механизмы возникновения зуда требуют дальнейшего изучения [22].

Часто АД ассоциирован с рядом других патологических состояний, например с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, а также патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11].

При беременности происходит ряд физиологических изменений, одним из которых является функциональная перестройка ЖКТ. Данное состояние оказывает угнетающее действие на секрецию и кислотность желудочного сока. Практически все отделы ЖКТ подвержены состоянию гипотонии, что, во-первых, обусловлено нейрогормональными изменениями, в частности воздействием прогестерона на гладкую мускулатуру кишечника и желудка, а во-вторых, смещением топографо-анатомического взаимоотношения органов в брюшной полости в связи с увеличением матки [23]. Кроме того, на фоне гестации достаточно часто женщины имеют нерегулярный стул или запоры, что приводит к хронической эндогенной интоксикации, ухудшающей течение беременности и тяжесть АД [10].

Также изменения гормонального состояния беременной женщины могут влиять на активность некоторых медиаторов, которые участвуют в развитии аллергического воспаления. По мнению некоторых авторов, беременность можно рассматривать как триггер для обострения аллергических заболеваний. Доказательством данной гипотезы является подтвержденный факт усиления адсорбирования эндотоксинов из эндометрия, что ведет к развитию аллергической воспалительной реакции. Кроме того, этому способствует и изменение баланса цитокинов во время гестации [24].

Цель исследования – изучить особенности течения АД у беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в котором приняли участие 55 беременных женщин с диагнозом «АД» в стадии обострения. Среди обследуемых женщин 35 (63,6%) наблюдались по поводу первой беременности, 16 (29,1%) – по поводу второй и 4 (7,3%) – по поводу третьей. В первом триместре беременности было обследовано 16 женщин, во втором – 26 и в третьем – 13.

Работа выполнена на клинической базе кафедры аллергологии и иммунологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом»).

Протокол исследования одобрен ЛЭК при ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, №13 от 20.11.2020.

Диагноз «АД» устанавливался на основании совокупности диагностических критериев, представленных в Клинических рекомендациях по АД 2020 г. [25].

Для оценки степени тяжести применялся индекс SCORAD. Для выявления нарушений психоэмоционального статуса использовались шкалы депрессии и тревоги Бека. Для оценки влияния АД на жизнедеятельность – дерматологический индекс качества жизни. Для анализа основного и доминирующего симптома АД – кожного зуда использовалась шкала зуда 5D.

При наличии сопутствующей патологии проводились консультации смежных специалистов.

Критериями включения в исследование являлись: обострение АД, беременность, возраст от 18 до 45 лет, информированное согласие испытуемых.

Критерии исключения: крайне тяжелая степень тяжести АД, психические заболевания, туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе, тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания, патологическое течение беременности, нежелание участвовать в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и программы SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены некоторые особенности клинического течения АД у беременных женщин. Средний возраст больных с диагнозом «АД», включенных в исследование, составил 29 ± 3 года, что свидетельствует о преобладании лиц молодого возраста.

Степень тяжести течения дерматоза рассчитывалась как сумма баллов при оценке клинической картины заболевания. Оценивались распространенность поражений на поверхности кожи, эритема (гиперемия), отек/папулообразование, мокнутие/корки, эксфолиация, лихенификация, сухость и субъективные признаки – зуд и нарушение сна.

Среднее значение индекса SCORAD для группы наблюдения составило $15,27 \pm 0,37$ балла для легкого, $33,67 \pm 0,54$ балла – для среднетяжелого, $42,4 \pm 0,64$ балла – для тяжелого АД. Распределение по степени тяжести АД представлено в таблице.

Анализ показателей степени тяжести выявил преобладание среднетяжелого течения дерматита: тяжелая

● **Таблица.** Распределение пациентов с atopическим дерматитом по степени тяжести

● **Table.** Distribution of patients with atopical dermatitis according to severity

Диагноз	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АД, беременные женщины, (n = 55)	16	29,1	32	58,2	7	12,7

степень (SCORAD выше 40 баллов) отмечена у 7 беременных пациенток (12,7%), средняя степень тяжести (SCORAD 20–40 баллов) – у 32 (58,2%), легкая степень (SCORAD до 20 баллов) – у 16 (29,1%). При этом среднетяжелое течение доминировало на всем протяжении беременности. Тяжелое течение АД чаще регистрируется в первом триместре беременности. В первом триместре из 16 пациенток тяжелая степень зафиксирована у 5 (31,3%), средняя степень – у 7 (43,7%), легкая степень – у 4 (25%). Во втором триместре тяжелая степень – у 2 (7,7%), средняя степень – у 16 (61,5%), легкая степень – у 8 (30,8%). В третьем триместре – тяжелая степень не встречалась, средняя степень – у 8 (61,5%), легкая степень – у 5 (38,5%).

Проведенный анализ длительности обострения у беременных женщин с АД показал, что значения колебались от 4 до 20 нед. (медиана – 6 нед., среднее значение – $6,9 \pm 1,5$ нед.).

Среди беременных женщин впервые выявленный во время беременности АД был зафиксирован у 20 (36,4%), у 23 (41,8%) обострение наступило на фоне беременности после длительной ремиссии, у 12 (21,8%) зафиксировано ежегодное обострение в весенний и осенний сезон.

Роль наследственного фактора зарегистрирована у 28 пациенток (50,9%).

Среди включенных в исследование беременных с АД только 5 (9,1%) нуждались в стационарном лечении по поводу обострения заболевания, 50 (90,9%) наблюдались амбулаторно.

Обострения в первом триместре беременности были выявлены в 16 (29,1%) случаях, во втором триместре – в 26 (47,3%), в третьем триместре – в 13 (23,6%), что свидетельствует о том, что именно второй триместр является наиболее критичным для ухудшения течения дерматита.

Преобладающими триггерами обострения АД были: психологический стресс – отмечен у 35 (63,6%) женщин, погрешность в питании – у 10 (18,2%), изменение метеорологических условий – у 10 (18,2%). Полученные данные свидетельствуют о значимости психологического стресса как наиболее значимого фактора обострения АД у беременных женщин.

Анализ значений шкалы депрессии Бека показал: отсутствие депрессивных симптомов у 48 (87,3%) женщин, легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика отмечена у 7 (12,7%) пациенток.

Оценка шкалы тревоги Бека: высокой уровень тревоги зафиксирован не был (свыше 36 баллов), тревожность средней интенсивности (22–35 баллов) отмечена у 27 беременных пациенток (49,1%), незначительный уровень тревоги (1–21 балл) – у 18 (32,7%), отсутствие тревожных расстройств (0 баллов) – у 10 (18,2%).

Согласно данным шкал депрессии и тревоги Бека, можно констатировать, что у беременных преобладают преимущественно легкие депрессивные симптомы и повышенная тревожность, которые могут быть связаны как с самим фактом беременности, так и обострением основного заболевания.

Было выявлено 12 пациенток с ежегодными обострениями, у них отмечалось от 1 до 3 обострений в год (медиана – 2 обострения в год, среднее значение – $2,01 \pm 0,6$).

У всех больных высыпания сопровождались кожным зудом различной степени интенсивности, и в большинстве случаев он являлся основным и наиболее значимым симптомом. Зуд существенно снижал качество жизни и приводил к нарушениям сна.

Согласно шкале зуда 5D, у 32 пациенток (58,2%) отмечался постоянный зуд, у 10 (18,2%) регистрировался зуд продолжительностью 18–23 ч в сутки, у 9 (16,4%) – 12–18 ч, у 2 (3,6%) – 6–12 ч, у 2 (3,6%) – менее 6 ч.

Анализ уровня интенсивности зуда показал: нестерпимый зуд отмечен у 5 пациенток (9,1%), выраженный – у 35 (63,6%), средний – у 10 (18,2%), умеренный – у 5 (9,1%). Тенденцию к усилению кожного зуда за последние 2 нед. зафиксировали у 29 (52,7%) женщин, снижение данного показателя – у 10 (18,2%), без изменений – у 16 (29,1%).

В ходе обследования было выявлено, что наиболее типичной локализацией зуда у беременных женщин является область кистей рук, груди, предплечья и живота (76%), реже затрагивалась область плеч, ягодиц, головы (24%).

Влияние зуда на качество жизни оценивалось по изменению сна и отдыха. У беременных женщин отмечалось частое беспокойство в ночное время, которое зафиксировано у 30 (54,5%) пациенток, также имелась тенденция к более длительному процессу засыпания, выявленная у 25 (45,5%) женщин. Зуд оказывал значительное влияние на отдых, которое было зафиксировано у 27 (49,1%) женщин, и только у 18 (32,7%) влияние было незначительным, лишь у 10 (18,2%) пациенток зуд не оказывал воздействия на эту сферу жизни. Стоит отметить, что интенсивность зуда усиливалась в вечернее и ночное время.

Дерматологический индекс качества жизни позволил оценить влияние кожных проявлений АД на качество жизни и самооценку человека. Умеренное снижение качества жизни (6–10 баллов) отметили 10 (18,2%) беременных пациенток, выраженное снижение качества жизни (11–20 баллов) – 32 (58,2%), чрезвычайно сильное влияние (21–30 баллов) – 13 (23,6%). Таким образом, АД доставляет пациенткам существенный дискомфорт, снижает качество жизни и трудоспособность.

Интерес представлял анализ сопутствующей патологии у больных с АД. Сопутствующие заболевания зафиксированы у 45 пациенток (81,8%). В 40 случаях (72,7%) отмечались различные формы патологии ЖКТ, такие как хроническое течение гастрита, холецистита, панкреатита. Большинство беременных предъявляли жалобы на частые запоры, выявленные у 39 (70,9%) женщин. Сочетание АД с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, отмечено у 22 (40%) женщин.

Кроме того, стоит отметить, что у пациенток часто отмечались различные варианты патологии беременности, выявленные у 41 (74,5%) женщины. Наиболее частые: ранний токсикоз, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности, при этом

у некоторых женщин имелась сочетанная патология беременности. Также отмечена тенденция к более тяжелому течению АД при данном состоянии.

Выводы

Вопрос изучения особенностей клинического течения АД у беременных женщин является актуальным, т. к. беременность можно рассматривать в качестве значимого фактора, способствующего обострению и первичной манифестации АД. Анализ совокупности полученных данных определяет необходимость поиска патогенетических

механизмов этой взаимосвязи и разработки профилактических мер в отношении беременных женщин. Исследования в этой области позволяют улучшить прогноз течения беременности и родов, а также обеспечить своевременное лечение беременных женщин с данной патологией. Результаты наших исследований могут служить основой для новых направлений научно-исследовательских работ в плане изучения этиопатогенетических, клинических аспектов АД у беременных женщин.



Поступила / Received 20.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.03.2022

Принята в печать / Accepted 11.03.2022

Список литературы / References

- Kido-Nakahara M., Furue M., Ulzii D., Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):113–122. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.007>.
- Иванов О.Л., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит: современные представления. *РМЖ.* 2007;(19):1362. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Atopicheskiy_dermatit_sovremennyye_predstavleniya/.
- Ivanov O.L., Lvov A.N., Michenko A.V. Atopic dermatitis: modern concepts. *RMJ.* 2007;(19):1362. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Atopicheskiy_dermatit_sovremennyye_predstavleniya/.
- Волкова Е.Н. Атопический дерматит. *Лечащий врач.* 2006;(9):23–29. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2006/09/4534306>.
- Volkova E.N. Atopic dermatitis. *Lechaschi Vrach.* 2006;(9):23–29. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2006/09/4534306>.
- Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения. СПб.; 2018. 64 с. Режим доступа: <https://vrachnauchebe.ru/wp-content/uploads/2019/01/Mirzoyan-V-L-Raznatovskii-K-I-Monakhov-K-N-Atopicheskii-dermatit-Algoritmy-diagnostiki-i-lecheniya.pdf>.
- Mirzoyan V.L., Raznatovsky K.I., Monakhov K.N. Atopic dermatitis. *Diagnostic and treatment algorithms: a tutorial.* St Petersburg; 2018. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://vrachnauchebe.ru/wp-content/uploads/2019/01/Mirzoyan-V-L-Raznatovskii-K-I-Monakhov-K-N-Atopicheskii-dermatit-Algoritmy-diagnostiki-i-lecheniya.pdf>.
- Иванов С.В., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит и психические расстройства: психосоматические соотношения. *Лечащий врач.* 2009;(10):9–14. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10842112>.
- Ivanov S.V., Lvov A.N., Michenko A.V. Atopic dermatitis and mental disorders: psychosomatic relationships. *Lechaschi Vrach.* 2009;(10):9–14. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10842112>.
- Трофимова И.Б. Атопический дерматит. *Лечебное дело.* 2004;(3):9–15. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/atopicheskiy-dermatit>.
- Trofimova I.B. Atopic dermatitis. *Lechebnoe Delo.* 2004;(3):9–15. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/atopicheskiy-dermatit>.
- Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.
- Зайков С.В. Аллергические заболевания у беременных. *Новости медицины и фармации.* 2009;(295).
- Zaykov S.V. Allergic diseases in pregnant women. *News of Medicine and Pharmacy.* 2009;(295). (In Russ.)
- White S., Phillips R., Neill M.M., Kelly E. Pregnancy-specific skin disorders. *Skin Therapy Lett.* 2014;19(5):7–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405676>.
- Домбровская Д.К., Кравченко Э.В. Атопический дерматит и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012;(5):112–114. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/atopicheskiy-dermatit-i-beremennost>.
- Dombrovskaya D.K., Kravchenko E.V. Atopic dermatitis and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;(5):112–114. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/atopicheskiy-dermatit-i-beremennost>.
- Судуткина Л.Н., Байтяков В.В. Клинико-anamnesticheskie aspekty atopicheskogo dermatita u beremennykh. *Практическая медицина.* 2014;(8):69–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-aspekty-atopicheskogo-dermatita-u-beremennykh>.
- Sudutkina L.N., Baiatyakov V.V. Clinicoanamnestic aspects of atopic dermatitis in pregnant. *Practical Medicine.* 2014;(8):69–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-aspekty-atopicheskogo-dermatita-u-beremennykh>.
- Передкова Е.В., Себекина О.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;(37):18–26. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vliyaniye-beremennosti-na-techenie-allergicheskikh-zabolevaniy.html?sphrase_id=85098.
- Peredkova E.V., Sebekina O.V. Influence of pregnancy on the course of allergic diseases. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;(37):18–26. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vliyaniye-beremennosti-na-techenie-allergicheskikh-zabolevaniy.html?sphrase_id=85098.
- Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Невозинская З.А. Специфика ухода за кожей при дерматозах во время беременности. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2017;(2):42–44. Режим доступа: <https://journal.ladair.ru/download/1307/>.
- Korsunskaya I.M., Dvoryankova E.V., Nevozhinskaya Z.A. Skincare for dermatoses of pregnancy. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2017;(2):42–44. (In Russ.) Available at: <https://journal.ladair.ru/download/1307/>.
- Лоншакова-Медведева А.Ю., Монахов К.Н., Суворов А.Н., Лаврова О.В. Микробиота кожи у беременных, страдающих атопическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал.* 2016;(2):222–229. Режим доступа: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/2906/2516>.
- Lonshakova-Medvedeva A.Yu., Monakhov K.N., Suvorov A.N., Lavrova O.V. The skin microbiota in pregnant women suffering from atopic dermatitis. *Kazan Medical Journal.* 2016;(2):222–229. (In Russ.) Available at: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/2906/2516>.
- Sävervall C., Sand F.L., Thomsen S.F. Dermatological Diseases Associated with Pregnancy: Pemphigoid Gestationis, Polymorphic Eruption of Pregnancy, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, and Atopic Eruption of Pregnancy. *Dermatol Res Pract.* 2015;2015:979635. <https://doi.org/10.1155/2015/979635>.
- Heilskov S., Deleuran M.S., Vestergaard C. Immunosuppressive and Immunomodulating Therapy for Atopic Dermatitis in Pregnancy: An Appraisal of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(6):1215–1228. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00457-w>.
- Senra M.S., Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170(1 Suppl.):38–43. <https://doi.org/10.1111/bjd.13084>.
- Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2131. <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>.
- Львов А.Н. К вопросу о психосоматических заболеваниях в дерматологии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;(6):272–274. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26644058>.
- Lvov A.N. On the question of psychosomatic diseases in dermatology. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2004;(6):272–274. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26644058>.
- Андрienko О.А. Исследование тревожности у беременных женщин разных возрастных групп. *Символ науки.* 2016;(5):224–225. Режим доступа: <https://os-russia.com/SBORNIKI/SN-2016-05-3.pdf>.
- Andrienko O.A. Study of anxiety in pregnant women of different age groups. *Simvol nauki.* 2016;(5):224–225. (In Russ.) Available at: <https://os-russia.com/SBORNIKI/SN-2016-05-3.pdf>.
- Van Os-Medendorp H., Eland-de Kok P.C., Gryphonck M., Bruijnzeel-Koomen C.A., Ros W.J. Prevalence and predictors of psychosocial morbidity in patients with chronic pruritic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;20(7):810–817. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01647.x>.

22. Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы. *PMЖ*. 2016;(10):606–612. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnny_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/. Bobko S.I., Tsykin A.A. Pruritus: current state of the art. *RMJ*. 2016;(10):606–612. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnny_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/.
23. Richter J.E. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. Pregnancy in Gastrointestinal disorders. *American College of Gastroenterology*. 2018;18–25.
24. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Особенности ведения пациенток с обострением атопического дерматита на фоне беременности. *Фарматека*. 2018;(1):47–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51>.
- Monakhov K.N., Kholodilova N.A. Features of the management of patients with exacerbation of atopic dermatitis. *Farmateka*. 2018;(1):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51>.
25. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. Клинические рекомендации по атопическому дерматиту 2020 г. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf?ysclid=l1d7s2dfqr. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Clinical guidelines for atopic dermatitis 2020*. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf?ysclid=l1d7s2dfqr.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Штах А.Ф.

Написание текста – Кандрашкина Ю.А.

Обзор литературы – Кандрашкина Ю.А.

Анализ материала – Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А.

Contribution of authors:

Study concept and design – Alexander F. Shtakh

Text development – Julia A. Kandrashkina

Literature review – Julia A. Kandrashkina

Material analysis – Julia A. Kandrashkina, Ekaterina A. Orlova

Информация об авторах:

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru

Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; lisaol@yandex.ru

Штах Александр Филиппович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; alexstach@mail.ru

Information about the authors:

Julia A. Kandrashkina, Postgraduate Student of the Department of Allergology and Immunology, Penza Institute of Advanced Medical Training; 8a, Stasov St., Penza, 440066, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Allergology and Immunology, Penza Institute of Advanced Medical Training; 8a, Stasov St., Penza, 440066, Russia; lisaol@yandex.ru

Alexander F. Shtakh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; alexstach@mail.ru

Современный взгляд на лечение псориатической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения

Е.В. Свечникова , <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

Резюме

В статье представлен современный взгляд на патогенез псориаза, рассмотрен подход к ведению пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, сформулированы основные особенности лечения генно-инженерными биологическими препаратами разных групп: ингибиторами ФНО-альфа, IL-17, IL-23. Также проанализированы данные литературы об основных особенностях, показаниях, противопоказаниях и побочных эффектах, связанных с применением генно-инженерных препаратов. Изучен опыт лечения, описанный в отечественных и зарубежных научных изданиях. Были рассмотрены подходы к лечению пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза в сочетании с сопутствующими коморбидными патологиями, также были оценены особенности лечения генно-инженерными биологическими препаратами из разных групп. Кроме того, в работе приведены результаты собственных наблюдений, полученных при лечении пациентов с распространенным псориазом и сопутствующей коморбидной патологией такими биологическими препаратами, как секукинумаб (10 пациентов), наталиумаб (5 пациентов), гуселькумаб (7 пациентов). Приведены схемы обследования пациентов, режимы дозирования каждого препарата, оценена эффективность, переносимость и проанализированы полученные осложнения во время лечения каждым препаратом, оценены скорость и устойчивость терапевтического эффекта каждого из них. С появлением новых данных о патогенезе и лечении псориаза появились дополнительные возможности для пациентов получать своевременную помощь, длительно поддерживать заболевание в стадии ремиссии и повышать качество жизни, независимо от выраженности и стадии патологического процесса, а также от особенностей анамнеза и наличия коморбидных состояний.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидные заболевания, генно-инженерная биологическая терапия

Для цитирования: Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Современный взгляд на лечение псориатической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis

Elena V. Svechnikova , <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

Abstract

The article presents a modern view on the pathogenesis of psoriasis, considers an approach to management of patients with extensive moderate to severe psoriasis, sets out the key features of treatment with genetically engineered biological drugs of different groups: TNF-alpha, IL-17, IL-23 inhibitors. Literature data on the key features, indications, contraindications, and side effects associated with the use of genetically engineered drugs have also been analysed. The experience of using therapies described in domestic and foreign research publications was examined. Approaches to the treatment of patients with moderate to severe psoriasis combined with concomitant comorbid pathologies were discussed, and the features of treatment with genetically engineered biological drugs of different groups were also evaluated. In addition, the publication contains the results of our

own observations obtained in the treatment of patients with extensive psoriasis and concomitant comorbid pathology using such biological drugs as secukinumab (10 patients), netakimab (5 patients), guselcumab (7 patients). The schemes of patient investigation, dosage regimens for each drug are given, their efficacy and tolerability are evaluated, and complications acquired during treatment with each drug are analysed, the speed and stability of the therapeutic effect provided by each of them are evaluated. In connection with the emergence of new data on the pathogenesis and treatment of psoriasis, patients have increasing opportunities to receive timely care, maintain disease remission for a long time and improve the quality of life regardless of the severity and stage of the pathological process, as well as of the history and presence of comorbid conditions.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbid diseases, genetically engineered biological therapy

For citation: Svechnikova E.V., Zhufina S.E. A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):216–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – заболевание известное человечеству не одно столетие, но до настоящего момента оно является не полностью изученным и не найдено лекарство для полного его излечения. 100 лет назад псориаз признали неизлечимым, рецидивирующим, ремиттирующим состоянием кожи, при соответствующей терапии которого возможно добиться ремиссии. В настоящее время в связи с изучением патогенеза дерматоза значительно изменился подход к выбору метода терапии псориаза. Если раньше псориаз рассматривался как изолированное кожное заболевание, то в настоящее время данное утверждение считается устаревшим. Установлено, что его патогенез связан с иммуноопосредованными системными механизмами. Выявлена связь псориаза с другими заболеваниями, в первую очередь, с псориатическим артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, депрессией и др. психоэмоциональными нарушениями. При подборе метода лечения учитывают фенотип псориаза и историю предшествующего лечения, клиническую тяжесть и психосоциальное воздействие, наличие псориатического артрита и других сопутствующих заболеваний, планы зачатия и индивидуальные предпочтения и цели лечения. Эффективный подход к лечению, признающий многогранный характер болезни, должен быть гибким и индивидуальным, поскольку это хроническое заболевание, и потребности пациентов меняются с течением времени [1].

Эволюция методов лечения псориаза за последнее столетие показала высокий уровень более глубокого исследования патогенеза заболевания. Появление возможности применения в клинической практике генно-инженерной биологической терапии в корне перевернуло подход к ведению пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также в данной группе пациентов стало реальным достижение цели «чистая кожа» (PASI 90 и PASI 100) [2].

С 2000-х годов можно начать отсчет периода, когда стали активно проводиться клинические исследования первых биологических препаратов для лечения псориаза, и стало возможным их применение в клинической практике. Генно-инженерные биологические препараты

(ГИБП) – белковые молекулы, механизм действия которых направлен на определенные компоненты иммунной системы, которые участвуют в патогенезе псориаза: ФНО- α , ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-23, Т- и В-лимфоциты. Таким образом, ряд ГИБП являются селективными ингибиторами синтеза провоспалительных цитокинов и активности лимфоцитов, они оказывают избирательное воздействие на механизмы иммунной системы без влияния на клетки других органов и систем. При выборе метода лечения пациента с псориазом применяется поэтапный подход с учетом тяжести и характера течения заболевания, наличия сопутствующих и коморбидных патологий, поражения суставов, анамнеза, переносимости и эффективности базисной терапии. Топические препараты рекомендованы пациентам с легкой степенью заболевания и локальным поражением кожного покрова. При низкой эффективности, частых рецидивах, при наличии поражений кожи на «сложных» участках, таких как складки, гениталии, волосистая часть головы, ногтевые пластины, ладони и подошвы, где высыпания с трудом поддаются лечению топическими средствами и могут значительно ухудшать качество жизни пациента, больных переводят в группу со средней или тяжелой степенью тяжести псориаза. В таком случае необходимо рассматривать другие методы терапии (фототерапия или базисная противовоспалительная терапия метотрексатом, циклоспорином, ацитретинном). Для назначения биологических препаратов или препаратов из группы «малых молекул» может послужить низкая эффективность базисной терапии или ее плохая переносимость. Однако у 11–35% пациентов, получающих ГИБП впервые, препарат может быть неэффективен, в течение первого года лечения могут развиваться побочные эффекты. Но в настоящее время мы имеем возможность подобрать более подходящий препарат для продолжения лечения и достижения поставленных целей [3].

Исследование механизма действия циклоспорино А в лечении псориаза подтвердило, что псориаз относится к заболеваниям, опосредованным Т-клеточными иммунными нарушениями. Исходя из этого, первые биопрепараты, разработанные для лечения псориаза, были нацелены на Т-лимфоциты. Алефасепт (Alefacept) стал первым биологическим препаратом для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести, он был

одобрен FDA в 2003 г. Он представлял собой полностью человеческое моноклональное антитело, связывающееся с CD 2 лимфоцитами, и обладал двойным механизмом действия: блокировал взаимодействие между антигеном, ассоциированным с функцией лейкоцитов (LFA)-3 и CD 2, и тем самым препятствовал активации и пролиферации Т-клеток, и вызывал апоптоз активированных Т-клеток памяти. По результатам III фазы клинических испытаний алефасепт показал хорошую переносимость и безопасность, однако он имел низкие показатели эффективности: PASI 75 достигали лишь 33% пациентов, а ремиссия с показателем не выше PASI 50 сохранялась в течение 7–10 мес. В 2011 г. препарат был снят с производства в виду своей низкой эффективности и появлением альтернативных биологических препаратов [4].

В Великобритании в 2003 г. для лечения псориаза был одобрен эфализумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1, направленное против CD11a, α -субъединицы LFA-1. Препарат показал эффективность PASI 75 лишь в 30%, однако выявленное осложнение в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при длительном применении эфализумаба привело к выведению препарата с рынка к 2009 г. [5].

Признание такого цитокина как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) ключевым эффекторным звеном в патогенезе хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний (этанерцепт – рекомбинантный человеческий белок к TNF-рецептору) стал первым ингибитором ФНО- α , одобренным в 2004 г. для терапии псориаза и псориатического артрита. В 2005 г. был зарегистрирован еще один препарат из этой группы – адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело IgG1). С 2006 г. одобрен инфликсимаб (химерное мышино-человеческое моноклональное антитело IgG1) для лечения тяжелого псориаза. Позже были разработаны цертолизумаб пегол и голимумаб. Терапия данными препаратами расширила терапевтические возможности для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом и значительно повысила качество жизни пациентов.

Все препараты показали высокую эффективность в отношении псориаза и псориатического артрита, которую до того момента не удавалось получить, применяя лекарственные препараты из имеющегося арсенала. Наиболее эффективным препаратом, особенно в отношении псориатического артрита, по результатам метаанализа был признан инфликсимаб, однако с ним связана большая вероятность развития таких нежелательных явлений, как серьезные инфекции и инфузионные реакции. Всем препаратам данной группы присущи редкие, но потенциально тяжелые побочные эффекты: рассеянный склероз, застойная сердечная недостаточность, оппортунистические инфекции, туберкулез и красная волчанка. Эффект «ускользания» для данной группы препаратов связан с появлением нейтрализующих антител, что приводит к снижению клинического ответа. По последним данным также стало известно, что анти-ФНО- α агенты могут вызывать псориатические высыпания или усугу-

блять течение ранее выявленного псориаза у 0,6–5,3% пациентов. По данным современной литературы, наиболее часто провоцирует появление псориазоформных высыпаний инфликсимаб (52,6–62,5%), для остальных препаратов данной группы также был отмечен подобный побочный эффект: адалимумаб – 14,4–34%, этанерцепт – 12–29%, цертолизумаб пегол – 1% и голимумаб – 0,5% [6]. Одной особенностью и неоспоримым преимуществом обладает препарат цертолизумаб пегол: он демонстрирует минимальную плацентарную передачу от матери к младенцу и может применяться для лечения беременных или планирующих беременность женщин [7].

Устекинумаб (одобрен FDA в 2009 г.) – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Ингибируя биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, он предотвращает связывание p40 с рецептором ИЛ-12R β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Долгосрочная эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом оценивались в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PHOENIX 2 на протяжении 5 лет. Было показано, что к 244-й неделе были достигнуты следующие показатели индекса PASI для дозировки 45 мг и 90 мг: PASI 75 – 76,5 и 78,6%, и PASI 90 – 50,0 и 55,5%. На 264-й неделе частота событий, связанных с безопасностью, не увеличивалась, и в целом была сопоставима между группами дозирования и между пациентами с коррекцией дозировки и без нее. Препарат показал хорошую переносимость, безопасность и эффективность. Также на основании данного исследования был сделан вывод о том, что эффект лечения в виде PASI 75 не всегда удовлетворяет пациентов, что явилось толчком для разработки новых препаратов, которые будут более эффективны для достижения цели «чистая кожа» и сохранения более длительной ремиссии [8].

В настоящее время из группы ингибиторов ИЛ-23 для лечения псориаза, помимо устекинумаба, доступны гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб, их особенностью является то, что их действие нацелено на субъединицу p19 ИЛ-23. К 16 нед. терапии показатели ответа PASI 75/90/100 для гуселькумаба в дозе 100 мг составили 91,2, 73,3 и 37,4% соответственно, а для рисанкизумаба в дозе 150 мг – 90,8, 74,8 и 50,7%. На 28-й нед. частота ответа на тилдракизумаб в дозе 100 мг по PASI 75/90/100 составила 77, 54 и 23% соответственно. Препараты отличались хорошей переносимостью. Основными побочными эффектами были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль и усталость [9–11].

Гуселькумаб с 2017 г. был одобрен FDA для лечения псориаза средней тяжести и тяжелого течения и вошел в клиническую практику, а в 2019 г. был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов (старше 18 лет) с псориазом средней и тяжелой степени и псориатическим артритом. В клинических иссле-

дованиях эффективность и безопасность гуселькумаба сравнивали с адалимумабом (VOYAGE 1, VOYAGE 2), устекинумабом (NAVIGATE), секукинумабом (ECLIPSE), иксекизумабом (IXORA-R).

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 эффективность терапии оценивалась по индексам PASI, IGA, DLQI, ведению дневника признаков и симптомов псориаза (PSSD). Безопасность определялась путем сбора информации о нежелательных явлениях, контролем лабораторных показателей и определением уровня антител к гуселькумабу. По всем индексам для оценки эффективности гуселькумаб превзошел плацебо и адалимумаб: гуселькумаб превзошел ($p < 0,001$) плацебо на 16 нед. – 85,1 против 6,9% (по оценке IGA) и 73,3 против 2,9% (улучшение показателя PASI на 90% или больше от исходного уровня). Гуселькумаб также превосходил адалимумаб ($p < 0,001$) по IGA 0/1 и PASI 90 на 16 нед. (85,1 против 65,9% и 73,3 против 49,7%), на 24 нед. (84,2 против 61,7% и 80,2 против 53,0%) и 48 нед. (80,5 против 55,4% и 76,3 против 47,9%). На 24-й и 48-й нед. улучшение значения индекса DLQI по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших DLQI 0/1, были значительно выше для гуселькумаба по сравнению с адалимумабом ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших 0 баллов по шкале PSSD при приеме гуселькумаба и адалимумаба, составляла 36,3 и 21,6% на 24 нед., а значительно лучший ответ на гуселькумаб сохранялся на 48 нед. ($p < 0,001$) [12, 13].

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование NAVIGATE показало следующие результаты: индекс IGA 0/1 был выше у пациентов, рандомизированных для приема гуселькумаба по сравнению с устекинумабом (1,5 против 0,7, $p < 0,001$). Ответ с PASI 90 на 28 нед. был выше в группе гуселькумаба, чем в группе устекинумаба (48,1 против 22,6%, $p < 0,001$). Большая часть пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом, достигла PASI 90 (51,1 против 24,1%, $p < 0,001$) и PASI 100 (20,0 против 7,5%, $p < 0,001$), а также оценка DLQI 0/1 (38,8 против 19,0%) на 52 нед. [14].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, контролируемом компаратором, ECLIPSE индекс PASI 90 на 48 нед. у пациентов, получавших гуселькумаб, показал лучший результат, чем секукинумаб (84 против 70%, $p < 0,001$). PASI 75 на 48 нед. – 84,6% пациентов в группе гуселькумаба по сравнению с 80,2% пациентов в группе секукинумаба; PASI 100 к 48 нед. – 58,2% в группе гуселькумаба против 48,4% в группе секукинумаба; IGA 0 – 62,2% против 50,4% и IGA 0/1 – 85,0 против 74,9%. Было установлено, что положительный клинический эффект быстрее достигался в группе секукинумаба, но терапия гуселькумабом показала более высокую долгосрочную эффективность лечения [15].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах IXORA-R иксекизумаб был более эффективным, чем гуселькумаб на 1-й нед. лечения (среднее улучшение PASI по сравнению с исходным уровнем составило 34 против 17%). Через 12 нед. доля пациентов, достигших PASI 100 для иксекизумаба и гуселькумаба, составила 41 и 25% соответственно

($p < 0,001$). На 24-й неделе гуселькумаб и иксекизумаб дали одинаковые ответы PASI 100 (52 против 50%, $p = 0,41$) [16].

При изучении иммуноопосредованных воспалительных реакций при псориазе выявлена ассоциация с Т-лимфоцитами (Th). Обнаруженные аутоантигены, связанные с псориазом, – кателицидин LL37 и ADAMS-подобный белок – способствуют продуцированию IL-23 дендритными клетками, который впоследствии стимулирует Th17 к синтезу IL-17 [17]. Вскоре после открытия в качестве провоспалительного цитокина IL-17 он был признан вовлеченным в патогенез псориаза. Было показано, что IL-17 взаимодействует с интерфероном- γ , стимулируя продуцирование провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и IL-8 в кератиноцитах. Это ассоциируется с обнаружением клеток Th17 и Th1 в повышенном количестве в коже у больных с псориазом [18]. По этой причине современные терапевтические стратегии теперь сосредоточены на разработках новых агентов, ингибирующих IL-23 или IL-17. С 2015 г. три антагониста пути IL-17 были одобрены для лечения псориаза: секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб. Иксекизумаб и секукинумаб нацелены на IL-17A, а бродалумаб – на субъединицу рецептора IL-17RA. Иксекизумаб и секукинумаб применяются также при лечении псориатического артрита. Бимекизумаб – новый препарат в этом классе, который одновременно ингибирует как IL-17A, так и IL-17F. В настоящее время ожидаются результаты 3-й фазы клинических исследований.

Исследования 3-й фазы секукинумаба продемонстрировали благоприятную эффективность и профили безопасности. В исследовании CLEAR почти у 80% пациентов после лечения секукинумабом был достигнут ответ PASI 90 на 16 нед. по сравнению с 58% в группе, получавшей устекинумаб [19].

Секукинумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при полном спектре проявлений псориаза, включая псориатический артрит еще в 3-х рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях: FIXTURE ($n = 1306$), SCULPTURE ($n = 965$), ERASURE ($n = 738$).

В FIXTURE пациенты получали секукинумаб по стандартной схеме терапии до 52 нед., а вторая группа сравнения получала этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед., а затем 1 раз в нед. до 52 нед. или плацебо до 16 нед. В ERASURE пациенты получали секукинумаб в стандартном режиме дозирования до 52 нед. или плацебо до 16 нед. В исследовании SCULPTURE пациенты получали секукинумаб по рекомендованной производителем схеме до 12 нед., а затем исследуемые были рандомизированы в зависимости от тяжести заболевания и характера ответа на лечение либо к режимам с фиксированным интервалом, либо к повторному лечению по мере необходимости.

При анализе данных, полученных в результате вышеперечисленных исследований, удалось сделать вывод о том, что терапия секукинумабом привела к стойкой ремиссии псориаза и снизила общий уровень системного воспаления. Об этом говорят такие факты, как снижение веса у пациентов, получавших секукинумаб, что, в свою очередь, снижает нагрузку на сердечно-сосудистую систе-

му и уменьшает риск развития инсулинорезистентности и в целом благоприятно влияет на лечение псориаза. Уровни мочевой кислоты снизились за 52 нед. лечения секукинумабом как в общей популяции, так и у пациентов с повышенным исходным уровнем мочевой кислоты. Снижение уровня С-реактивного белка у пациентов, получавших секукинумаб, подтверждает снижение уровня системного воспаления при лечении данным препаратом, а его нейтральное влияние на уровень печеночных ферментов и показателей липидного обмена повышает его профиль безопасности [20].

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А), который находится непосредственно в тканях, в крови и в других биологических жидкостях. Препарат показал благоприятный профиль безопасности и эффективности у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилоартритом [21].

Были выявлены специфические нежелательные явления, связанные с ингибированием ИЛ-17: повышенный риск кожно-слизистого кандидоза и риск развития воспалительного заболевания кишечника, но нет увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, демиелинизирующими расстройствами, активным туберкулезом или реактивации латентного туберкулеза [22].

За последнее десятилетие наука сделала огромный прорыв в изучении патогенеза псориаза и, как следствие, был изменен подход к ведению больных псориазом и были разработаны новые лекарственные препараты, которые показывают высокую эффективность и несомненно повышают качество жизни пациентов. Очень важно, чтобы пациенты смогли своевременно получить необходимую помощь и лечение, имели доступ к разным методам терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В отделении дерматовенерологии и косметологии поликлиники №1 Управления делами Президента Российской Федерации генно-инженерные биологические препараты применяются с 2017 г. для лечения взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, страдающих псориатическим артритом. В настоящее время мы имеем возможность назначать препараты из группы ингибиторов ИЛ-17А (секукинумаб (Козэнтикс), иксекизумаб (Талс), нетакимаб (Эфлейра) и ингибиторов ИЛ-23 (гуселькумаб (Тремфея).

Перед началом лечения все пациенты проходят обследование, рекомендованное европейским гайдлайном по лечению больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами. В первую очередь определяем степень тяжести поражения кожи, ее придатков и суставов, для этого проводится подсчет дерматологических индексов (PASI, BSA/PGA) и оценивается степень влияния заболевания на уровень качества жизни пациента с помощью подсчета индекса DLQI. Собирая медицинский анамнез, важно уточнить наличие ранее выявлен-

ных злокачественных новообразований, инфекций (туберкулез и другие очаги хронических инфекций), болезни Крона и других хронических заболеваний, наличие аллергических реакций и прием медицинских препаратов (в т. ч. прием женщинами оральных контрацептивов). Проводится тщательный осмотр всех новообразований кожи и слизистых оболочек с целью исключения злокачественных опухолей. Проверяется необходимость вакцинации. Также необходимо исключить туберкулез легких, для чего проводится рентгенография органов грудной клетки, проба Манту или диаскин-тест, по необходимости рекомендуется консультация фтизиатра. Лабораторные обследования включают клинический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, С-реактивный белок, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин) и другие биохимические показатели крови с учетом сопутствующей патологии (общий холестерин и липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины и мочевая кислота), клинический анализ мочи и тест на беременность для женщин. Во время лечения проводится объективная оценка заболевания (подсчет индексов PASI/BSA/PGA, DLQI), регулярный медицинский осмотр с акцентом на злокачественные новообразования, инфекции, тестирование на туберкулез, лабораторный контроль перед началом лечения выполняется перед каждой инъекцией препарата [23].

Рассмотрим особенности лечения некоторыми генно-инженерными биологическими препаратами, которые мы смогли самостоятельно оценить в ходе ведения пациентов.

Секукинумаб (Козэнтикс) в настоящее время получают 10 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориатический артрит. Секукинумаб назначен в дозе 300 мг согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций, инициирующий курс составляет 5 еженедельных инъекций, в дальнейшем терапия продолжается 1 раз в 4 нед. Есть пациенты, получающие лечение более года. В результате анализа истории болезни пациентов, получающих секукинумаб более года, было сделано несколько выводов. Важным моментом является безопасность и высокая эффективность лечения секукинумабом. Из осложнений чаще всего встречались ОРВИ, протекающие в легкой степени, у одного пациента во время лечения был диагностирован окклюзивный тромбоз поверхностной вены левой верхней конечности, еще у одного пациента отмечалась бактериальная инфекция подмышечных и паховых складок, которая была купирована местной терапией. Повышение уровня печеночных ферментов отмечалось эпизодически во время лечения у тех пациентов, у которых изначально была тенденция к завышению данных показателей и у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией (нарушение углеводного и жирового обмена). Эффективность препарата высокая: уже после 1-й инъекции пациенты отмечали уменьшение зуда, полное или частичное купирование болей в суставах. В течение инициирующего курса заболевание переходило в стационарную

стадию и концу первого месяца лечения удавалось достигнуть результата PASI 90 и PASI 100. Особенно быстрый регресс высыпаний отмечался на коже волосистой части головы и в области половых органов, учитывая, что данная локализация псориатических бляшек считается трудно поддающейся лечению. Оценить рост здоровых ногтевых пластин удавалось уже через 1 мес. после начала лечения секукинумабом. Индекс качества жизни к концу инициации показывал минимальное влияние или полное отсутствие влияния заболевания на качество жизни пациента. На *рис. 1–5* отражена динамика кожного процесса нескольких пациентов. Представленные наблюдения демонстрируют высокую клиническую эффективность препарата Козэнтикс (секукинумаб) в терапии пациентов с тяжелым течением псориаза и псориатическим артритом [24–27].

Нетакимаб – новый отечественный препарат из группы ингибиторов IL-17A, который получают 5 пациентов в возрасте от 26 до 48 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориатический артрит. На сегодняшний момент мы смогли оценить динамику заболевания после 52-недельного курса лечения. Стоит отметить, что практически у всех пациентов были выявлены сопутствующие коморбидные псориазу патологии: нарушение углеводного и липидного обмена, ожирение, гипертоническая болезнь. Схема лече-

ния нетакимабом представляет собой курс инициации в виде еженедельных подкожных инъекций в дозировке 120 мг в течение 3 нед. и последующими инъекциями препарата 1 раз в 4 нед. в дозировке 120 мг п/к. Серьезных осложнений у пациентов на фоне лечения за период наблюдения отмечено не было, переносимость лечения у данной группы пациентов была хорошая. Лабораторный контроль проводился перед каждой инъекцией, у одного пациента в течение 1-го мес. лечения отмечался несколько повышенный уровень печеночных ферментов, что было связано с одномоментным началом приема протеина, при отмене которого уровень печеночных трансаминаз пришел в норму. Положительная динамика на фоне терапии наблюдалась уже после первой инъекции препарата в виде уменьшения болевого синдрома в суставах и отсутствия прогрессирования со стороны кожного процесса. В стационарную стадию заболевание переходило в течение курса инициации, а к 12-й нед. удалось достигнуть PASI 90–PASI 100. Один пациент отмечал сохранение эпизодических болей в суставах. Индекс качества жизни постепенно повышался, что говорит об уменьшении влияния заболевания на жизнь пациента, благоприятствовал этому также тот факт, что наблюдался быстрый регресс высыпаний на социально-значимых участках кожи (лицо, кисти, волосистая часть головы). За 12-недельный период лечения отмечалось начало роста здоровых ногтевых

- **Рисунок 1.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид со спины)
- **Figure 1.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (back view)



- **Рисунок 2.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид спереди)
- **Figure 2.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (frontal view)



● **Рисунок 3.** Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (грудь, живот)

● **Figure 3.** Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (chest, abdomen)



● **Рисунок 4.** Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (голова)

● **Figure 4.** Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (head)



● **Рисунок 5.** Динамика лечения секукинумабом пациента Г. с тяжелым распространенным псориазом

● **Figure 5.** Response to secukinumab treatment in patient G. with extensive severe psoriasis



До лечения

Через 1 нед.

Через 3 нед.



До лечения

Через 1 нед.

Через 3 нед.

Через 2 мес.

● **Рисунок 6.** Динамика лечения нетакимабом пациента с тяжелым распространенным псориазом

● **Figure 6.** Response to inetakimab treatment in a patient with extensive severe psoriasis



До лечения

12-я неделя терапии

До лечения

12-я неделя терапии

пластин. На рис. 6 отражена динамика лечения пациента, получавшего лечение препаратом нетакимаб [28].

Лечение препаратом гуселькумаб получают 7 пациентов в возрасте от 28 до 62 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориатический артрит. Режим дозирования: 1-я подкожная инъекция в дозировке 100 мг, 2-я подкожная инъекция осуществляется через 4 нед. после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. На настоящий момент мы смогли оценить динамику заболевания после 12-недельного курса лечения. При выборе препарата ГИБТ учитывалось наличие сопутствующих коморбидных состояний у пациента. В клинических исследованиях гуселькумаб

показал хорошие результаты именно для этой группы пациентов. Серьезных осложнений у пациентов на фоне лечения за период наблюдения отмечено не было, переносимость лечения хорошая. В стационарную стадию перевести псориаз удалось спустя 4 нед. от начала лечения, а стойкий эффект PASI 90 и PASI 100 отмечался к 12 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие новых звеньев патогенеза псориаза и, как следствие, разработка новых генно-инженерных препаратов для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и для пациентов, которым не подошла

базисная терапия, стали значимыми достижениями современной медицины. Врачи получили возможность качественно оказывать помощь пациентам с таким сложным социально-значимым заболеванием, как псориаз и в корне поменять подход к псориазу как к болезни, которая поражает не только изолированно кожный покров, а является системным аутоиммунным состоянием с поражением внутренних органов, которое может привести к серьезным последствиям для здоровья без своевременного лечения. Достижение цели «чистая кожа» в сочетании с высоким профилем безопасности лечения стало новым приоритетом для врачей и пациентов. Благодаря

ГИБП появилась возможность помочь пациентам бороться с психосоциальными последствиями псориаза. В приоритете теперь индивидуальный подход к ведению болезни, охватывающий принципы прогнозирования, профилактики, персонализированной терапии и участия пациентов в лечении. Однако в настоящее время наиболее актуальными проблемами являются доступность к данному виду лечения, необходимость раннего начала терапии и предотвращение осложнений.



Поступила / Received 25.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2022

Принята в печать / Accepted 12.03.2022

Список литературы / References

- Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00032. <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>.
- Kimball A.B., Gieler U., Linder D., Sampogna F., Warren R.B., Augustin M. Psoriasis: Is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):989–1004. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03705.x>.
- Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Barker J.N.W.N. et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–2640. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>.
- Jenneck C., Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):411–420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386357/>.
- Seminara N.M., Gelfand J.M. Assessing long-term drug safety: Lessons (re) learned from raptiva. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):16–19. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.01.001>.
- Li S.J., Perez-Chada L.M., Merola J.F. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2019;4(2):70–80. <https://doi.org/10.1177/2475530318810851>.
- Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>.
- Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szarapy P.O., Wasfi Y., Chan D. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371–1383. <https://doi.org/10.1111/bjd.13469>.
- Nogueira M., Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594. <https://doi.org/10.7573/dic.212594>.
- Witjes H., Khatri A., Diderichsen P.M., Mandema J., Othman A.A. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;107(2):435–442. <https://doi.org/10.1002/cpt.1624>.
- Blauvelt A., Sofen H., Papp K., Gooderham M., Tying S., Zhao Y. et al. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: A pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2305–2312. <https://doi.org/10.1111/jdv.15862>.
- Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E.M., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.-K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
- Reich K., Griffiths C.E.M., Gordon K.B., Papp K.A., Song M., Randazzo B. et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):936–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.040>.
- Langley R.G., Tsai T.-F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2017;178(1):114–123. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
- Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31773-8).
- Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., Jarell A., Reich K., Maari C. et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348–1358. <https://doi.org/10.1111/bjd.18851>.
- Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707>.
- Pfaff C.M., Marquardt Y., Fietkau K., Baron J.M., Lüscher B. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci Rep.* 2017;7(1):15631. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15892-7>.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T.-F., Tying S., Vanaclocha F., Kingo K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60–69.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>.
- Gerdas S., Pinter A., Papavassilis C., Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):533–541. <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>.
- Atzeni F., Carriero A., Boccassini L., D'Angelo S. Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Immunotargets Ther.* 2021;10:141–153. <https://doi.org/10.2147/ITT.S259126>.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
- Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G., Gisondi P., Paul C., Ormerod A.D. et al. European S₂-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):1951–1963. <https://doi.org/10.1111/jdv.14454>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Опыт применения секукинумаба у пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения и псориазическим артритом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(3):97–102. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Experience in the use of secukinumab in a patient with severe extensive psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2018;17(3):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Клинический случай: лечение пожилого пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаба. *PMJ.* 2018;8(II):113–117. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Klinicheskij_sluchay_lechenie_poghitogo_pacienta_srasprostrannennym_vulygarnym_psoiazom_tyagheologo_techeniya_genno-inghenernym_biologicheskim_preparatom_sekukinumab/.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Королева М.А. Клинические наблюдения: особенности ответа на лечение генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаба (Коззентикс) пациентов разных возрастных категорий с псориазом. *Вестник российской академии естественных*

- наук. 2019;(1):66–72. Режим доступа: https://raen.info/upload/redactor-files/maket_2019_01.pdf.
- Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Koroleva M.A. Clinical observations: peculiarities of response to the treatment of genetic engineering biological preparation of secukinumab (cosentics) of patients with psoriasis of different age categories. *Bulletin of Russian Academy of Natural Sciences*. 2019;(1):66–72. (In Russ.) Available at: https://raen.info/upload/redactor-files/maket_2019_01.pdf.
27. Жуфина С.Е., Фомин К.А., Свечникова Е.В. Анализ коморбидных состояний у пациентов с псориазом и переносимости лечения генно-инженерными биологическими препаратами и метотрексатом. *Фарматека*. 2021;28(8):20–26. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.20-26>.
- Zhufina S.E., Fomin K.A., Svechnikova E.V. Analysis of comorbid conditions and tolerability of treatment with genetically engineered biological drugs and methotrexate in patients with psoriasis. *Farmateka*. 2021;28(8):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.20-26>.
28. Мерзлякина Н.А., Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Современная терапия псориаза с позиции системного воспаления: опыт применения препарата Эфлейра. *Фарматека*. 2021;28(8):34–41. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.34-41>.
- Merzlikina N.A., Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Modern therapy of psoriasis from the point of view of systemic inflammation: experience of using the drug Efleira. *Farmateka*. 2021;28(8):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.34-41>.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenerologist, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Изменение структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе

С.Э. Аветисов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

И.А. Бубнова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>, bubnovai@mail.ru

З.В. Сурнина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

В.В. Аверич¹, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

К.Г. Саркисова, <https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>, kristina-sarkisova93@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Введение. В статье рассмотрена объективная оценка состояния морфофункционального статуса роговицы при кератоконусе после перенесенной процедуры кросслинкинга роговичного коллагена.

Цель исследования. Оценить изменения структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента – 30 глаз с КК I–III ст. в возрасте от 17 до 42 лет. Пациенты были обследованы до и после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена. Период послеоперационного наблюдения составил 12 мес. Для оценки локализации демаркационной линии пациентам выполняли оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза. При помощи лазерной конфокальной микроскопии проводили послойную оценку роговицы и нервных волокон роговицы с последующим анализом полученных конфокальных снимков с применением авторского алгоритма анализа.

Результаты и обсуждение. Полная эпителизация роговицы наступила на 3–5-й день после процедуры. Глубина залегания демаркационной линии, по данным ОКТ, в центре составляла в среднем 260 мкм, на периферии – 140 мкм. На первой неделе наблюдения отмечали выраженный отек наружной стромы, также в течение первого месяца отмечали снижение плотности и апоптоз кератоцитов. В период с 3-го по 12-й мес. послеоперационного наблюдения происходил регресс транзиторного лакунарного отека и восстановление плотности кератоцитов до исходного уровня. В первые три месяца визуализируется выраженное нарушение хода и структуры нервных волокон роговицы.

Заключение. Процедура кросслинкинга приводит к изменениям структуры роговицы, одним из которых является появление демаркационной линии в строме, что показывает глубину проникновения фотохимического процесса сшивания коллагена роговицы. С помощью метода лазерной конфокальной микроскопии роговицы возможно объективно оценить глубину данного воздействия, при этом значения, полученные в те же сроки наблюдения, сопоставимы с результатами ОКТ.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, лазерная конфокальная микроскопия роговицы, оптическая когерентная томография, кератоконус, нервные волокна роговицы

Для цитирования: Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Сурнина З.В., Аверич В.В., Саркисова К.Г. Изменение структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе. *Медицинский совет.* 2022;16(6):226–233. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus

Sergey E. Avetisov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Irina A. Bubnova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>, bubnovai@mail.ru

Zoya V. Surnina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich¹, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

Kristina G. Sarkisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>, kristina-sarkisova93@mail.ru

¹ Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Резюме

Introduction. The article considers an objective assessment of the state of morphofunctional status of cornea in keratoconus after a corneal collagen crosslinking procedure.

Aim. To assess changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus.

Materials and methods. The study included 24 patients: 30 eyes with KC stage I–III aged 17 to 42 years. The patients were examined before and after the corneal collagen crosslinking procedure. The postoperative follow-up period was 12 months. The patients underwent anterior segment OCT (AS-OCT) imaging to assess the demarcation line depth. The cornea and cornea nerve fibers were assessed layer-by-layer using confocal laser scanning microscopy, followed by the analysis of resulting confocal images through the author's analysis algorithm.

Results and discussion. The epithelialization of the cornea completed on day 3–5 after the procedure. According to OCT findings, the depth of the demarcation line averaged to 260 μm in the center and 140 μm in the periphery. The pronounced edema of the outer stroma was observed during the first-week follow-up, and a decrease in the density and apoptosis of keratocytes was noted during the first month. Over a 3–12-month postoperative follow-up period, the transient lacunar edema regressed and the density of keratocytes was restored to the baseline level. During the first three months, a pronounced disruption of the direction and structure of the cornea nerve fibres is seen.

Conclusion. The crosslinking procedure results in changes in the cornea structure, one of which is appearance of the demarcation line in the stroma, which indicates the depth of penetration of the photochemical corneal collagen crosslinking process. The laser corneal confocal microscopy allows to objectively assess the depth of this effect, while the values obtained in the same follow-up periods are comparable with the findings of OCT imaging.

Keywords: corneal collagen crosslinking, laser corneal confocal microscopy, optical coherence tomography, keratoconus, corneal nerve fibers

For citation: Avetisov S.E., Bubnova I.A., Surnina Z.V., Averich V.V., Sarkisova K.G. Changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день кератоконус (КК) остается самой распространенной эктазией роговицы у лиц молодого и среднего возраста [1–3]. Характерной особенностью кератоконуса является формирование протрузии в центральной или парацентральной зонах роговицы за счет ослабления биомеханических свойств с последующим изменением ее формы и толщины [4]. По мере прогрессирования заболевания параллельно с изменением топографических параметров роговицы происходит увеличение миопической рефракции глаза и появление иррегулярного астигматизма, что в совокупности приводит к значительному снижению зрительных функций [3, 5].

Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) («перекрестная сшивка-связывание» – от *англ.* cross-linking) – это минимально инвазивный хирургический метод, являющийся в настоящее время единственным патогенетически обоснованным в лечении КК [6, 7]. Основная цель данного метода – остановка прогрессирования кератэктазии путем увеличения биомеханической прочности стромы роговицы за счет реакций фотодинамической полимеризации в фибриллах коллагена [8–10].

По данным многочисленных исследований, в большинстве случаев после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена регистрируется стабилизация эктатического процесса или его значительное замедление [11–14]. Вместе с тем в послеоперационном периоде объективно можно наблюдать такие изменения роговицы, как реэпителизация в пределах хирургического воздействия, транзиторный отек и псевдохейз в передних и средних слоях стромы с дальнейшим появлением характерной демаркационной линии [15–17]. Все это

свидетельствует о том, что методика КРК влияет на роговичную ткань на микроструктурном уровне.

Для объективной оценки эффективности проведенного хирургического лечения необходимо понимание морфофункционального статуса роговицы, которое обеспечивается с помощью оптической когерентной томографии (ОСТ) и лазерной конфокальной микроскопии (ЛКМ) [18–20]. Обе методики относятся к неинвазивным методам исследования, позволяющим прижизненно и послойно оценить глубину и объем воздействия процедуры на структуры роговицы.

Одним из ключевых моментов для оценки эффективности проведения КРК является определение т. н. демаркационной линии (ДЛ), которая визуализируется на сканограммах ОСТ в виде линии, разделяющей строму роговицы, подвергшуюся воздействию кросслинкинга, от интактной части [21].

В большинстве случаев демаркационная линия выявляется в сроки от 2 нед. до 3 мес. после СХЛ, при этом она может располагаться на различной глубине стромы и иметь отличия в характеристиках (прерывистость, яркость, четкость) в зависимости от применяемого протокола кросслинкинга [22]. Помимо этого, глубина залегания ДЛ не идентична в центральной и периферических зонах роговицы [23].

Лазерная конфокальная микроскопия обладает более высокой визуализирующей способностью, что позволяет изучать изменения в роговице во всех слоях на микроструктурном уровне, и в частности нервные волокна роговицы (НВР) с максимально высоким разрешением и контрастом, что обеспечивает качественную оценку восстановления тканей в результате проведения КРК [24, 25]. Кроме этого, ЛКМ дает возможность применять метод объективного количественного, полностью

автоматизированного анализа направленности и извитости НВР [26]. При этом на оценку наличия изменений, нервных волокон роговицы направлено не столь большое внимание, а существующие работы не дают полноценного понимания о состоянии нервных волокон роговицы до и после процедуры КРК.

Цель – оценить изменение структуры роговицы после применения кроссликинга роговичного коллагена при кератоконусе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 24 пациента – 30 глаз с КК I–III ст.: 16 мужчин (22 глаза – 73%) и 8 женщин (8 глаз – 27%) в возрасте от 17 до 42 (Me – 19) лет.

Пациенты были обследованы до и после проведения КРК. Критериями включения стали: прогрессирующий КК I–III стадии, минимальная толщина роговицы более 400 мкм. Критерии исключения: противопоказания к проведению КРК (непереносимость рибофлавина, минимальная толщина роговицы менее 400 мкм, возраст менее 18 лет, низкая острота зрения с максимальной коррекцией, наличие рубцов роговицы, аллергический конъюнктивит); сопутствующие заболевания глазной поверхности; травмы глаза или офтальмологические операции в анамнезе; регулярные инстилляций лекарственных препаратов; сопутствующие общесоматические заболевания, заболевания системного характера и применение лекарственных средств, которые имеют возможное влияние на результаты настоящего исследования.

Период послеоперационного наблюдения составил 12 мес.: плановые осмотры проводили спустя 1 нед., через 1, 3, 6 и 12 мес. после проведения КРК.

Для оценки локализации демаркационной линии пациентам выполняли оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза (ОКТ) на приборе Visante OCT (Carl Zeiss, Германия) в центральной и в 3–6-мм зоне.

При помощи лазерной конфокальной микроскопии роговицы (HRT III, Гейдельберг, Германия) исследовали структуру и НВР роговицы с последующим анализом полученных конфокальных снимков с применением авторского алгоритма анализа Liner 1.2 S. и Liner Calculate [27, 28]. Программные обеспечения позволяли анализировать коэффициенты анизотропии и симметричности направленности НВР, характеризующие извитость нервного волокна, также дополнительно оценивали длину и плотность нервных волокон.

Всем пациентам проводили КРК по стандартному протоколу. Первым этапом после инстилляций местно-анестезирующих капель 0,5% раствора проксиметакаина (Алкаин, ALCON) дезэпителизировали роговицу в пределах ее оптической и параоптической зон в диаметре около 5–6 мм. Вторым этапом передние две трети стромы роговицы насыщали фотосенсибилизатором – 0,1% раствором рибофлавина (витамин B₂) с 20% раствором декстрана (протектор роговицы для кроссликинга Декстралинк, ГУ «Уфимский НИИГБ») путем шести инстилляций с пятиминутным интервалом в течение 30 мин. На третьем

этапе облучали роговицу ультрафиолетом спектра А с длиной волны 370 нм и мощностью 3,0 мВт/см² с общей дозой облучения 5,4 Дж/см² в течение последующих 30 мин, продолжая инстилляцию раствора рибофлавина с пятиминутным интервалом. Операцию завершали инстилляцией 0,25% раствора хлорамфеникола (Левомецетин) и наложением бандажной мягкой контактной линзы. Линзу удаляли после завершения эпителизации роговицы через 3–5 дней. В послеоперационном периоде назначали инстилляцию 0,25% раствора хлорамфеникола (Левомецетин) 4 р/сут в течение 7 сут. После наступления полной эпителизации роговицы назначали инстилляцию 0,1% раствора дексаметазона (Офтан Дексаметазон, «Сантен») 4 р/сут в течение 7 сут. с последующей постепенной отменой в течение одной недели.

Аналитическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007. Учитывая относительно небольшие объемы выборки, применяли методы описательной статистики. Все численные результаты исследования были представлены как медиана и диапазон – Me (min-max) или min-max (Me), средние значения были указаны при подсчете коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервных волокон.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

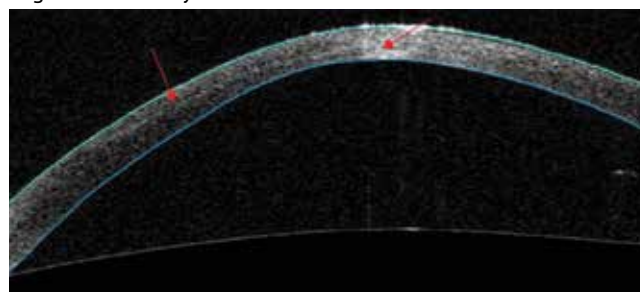
Полная эпителизация роговицы наступила на 3–5-й день после процедуры. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, при этом помутнений роговицы выявлено не было.

Через 1 мес. по данным оптической когерентной томографии во всех случаях была выявлена демаркационная линия, которая располагалась на различной глубине в центральной и периферической зонах роговицы. Глубина залегания стромальной демаркационной линии по данным ОКТ в центре составляла в среднем 260 (230; 290) мкм, на периферии – 140 (135; 170) мкм. Достоверно значимое различие в глубине локализации демаркационной линии в центральной зоне роговицы и зоне 5–6 мм от центра ($p < 0,001$) было выявлено во всех случаях.

При этом на обзорных оптических томограммах роговицы видно, что демаркационная линия в центральной

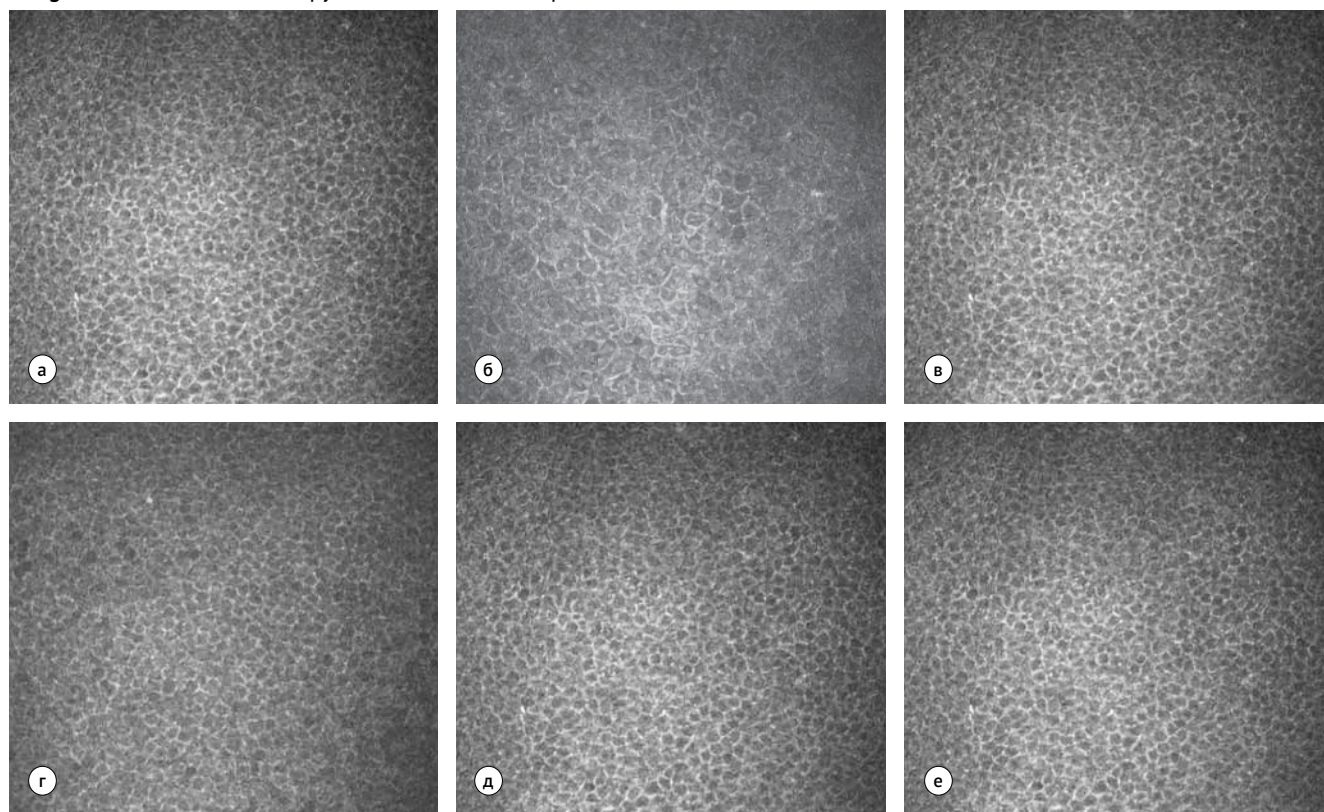
● **Рисунок 1.** Оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза

● **Figure 1.** Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye



Обзорная оптическая томограмма роговицы через 1 месяц после кроссликинга. Демаркационная линия в центре и на периферии роговицы указана стрелками.

● **Рисунок 2.** Данные конфокальной микроскопии эпителия роговицы
 ● **Figure 2.** Confocal microscopy data of the corneal epithelium



а) до проведения кросслинкинга; б) через 10 дней; в) через 1 месяц; г) через 3 мес.; д) через 6 мес.; е) через 12 мес. после проведения кросслинкинга

зоне залегала глубже и носила более четкий характер, тогда как по направлению к периферии была более поверхностной и прерывистой (рис. 1).

Нами отмечено достаточно быстрое восстановление эпителиального слоя благодаря его быстрой регенерации (рис. 2б, е). В сроки наблюдения до 10 дней отмечали незначительный полиморфизм и полимегатизм клеток эпителия (рис. 2б).

Нервные волокна роговицы в норме выглядят как белые вытянутые однонаправленные нити на темном фоне (рис. 3а); примечательно, что в течение 10 дней после проведения кросслинкинга НВР становились «четкообразными» и изогнутыми (рис. 3б). В сроки наблюдения до шести месяцев количество основных нервных стволов и их ветвей значительно снизилось, также отмечали уменьшение длины и плотности основных НВР и их отростков (рис. 3в, д). Было зафиксировано аномальное ветвление и увеличение извитости, выражаемое авторскими коэффициентами анизотропии и симметричности направленности НВР [27, 28]. Длина и плотность НВР и их отростков восстанавливалась в сроки наблюдения около года, однако так и не происходило полного восстано-

вления извитости НВР. Также отмечали наличие невром, участков поврежденных нервов, восстановление которых наблюдалось в течение года после вмешательства. Средние значения извитости НВР в разные сроки наблюдения, выражаемые авторскими коэффициентами, отмечены в таблице. Отмечаем уменьшение коэффициента анизотропии направленности в течение первых трех месяцев после проведения кросслинкинга роговичного коллагена, что говорит о наличии патологической извитости НВР. В сроки наблюдения 6 и 12 мес. отмечено постепенное увеличение коэффициента до исходных значений, что говорит о восстановлении структуры нервных волокон, уменьшении его чрезмерной извитости. Коэффициент симметричности направленности НВР статистически значимых изменений у пациентов в разные сроки наблюдения не продемонстрировал.

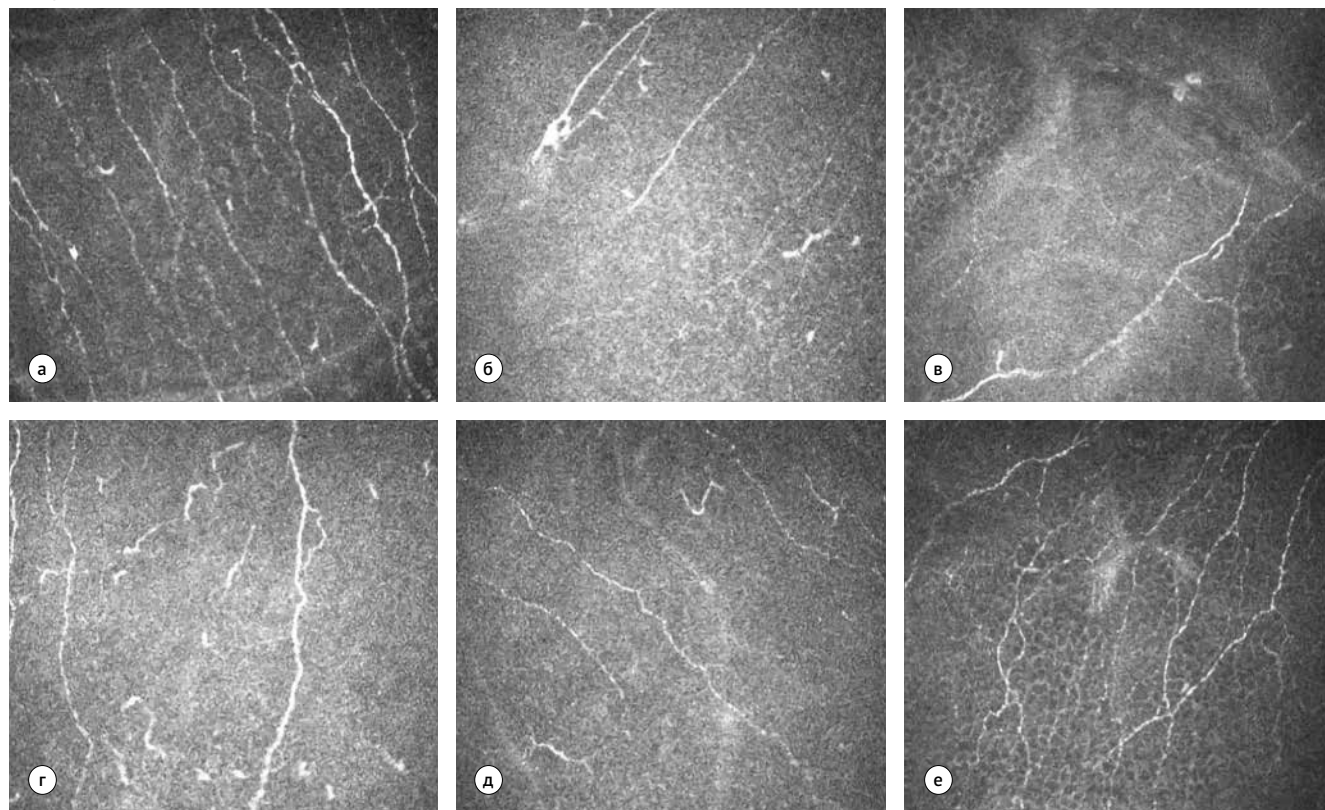
В первую неделю после проведения кросслинкинга роговичного коллагена отмечали выраженный стромальный отек, а также в течение первого месяца наблюдения – снижение плотности кератоцитов и их апоптоз, выраженный в форме пчелиных сот. Границы ядер кератоцитов при этом были нечеткими, разрозненными (рис. 4б).

● **Таблица.** Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервных волокон роговицы
 ● **Table.** Average values of directional anisotropy coefficients and directional symmetry coefficients of the corneal nerve fibers

	до	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Kaniz	$3,01 \pm 0,2$	$2,76 \pm 0,11$	$2,73 \pm 0,4$	$2,88 \pm 0,28$	$3,03 \pm 0,17$	$3,14 \pm 0,2$
Ksym	$0,9 \pm 0,01$	$0,93 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,02$

● **Рисунок 3.** Данные конфокальной микроскопии суббазальных нервных волокон роговицы

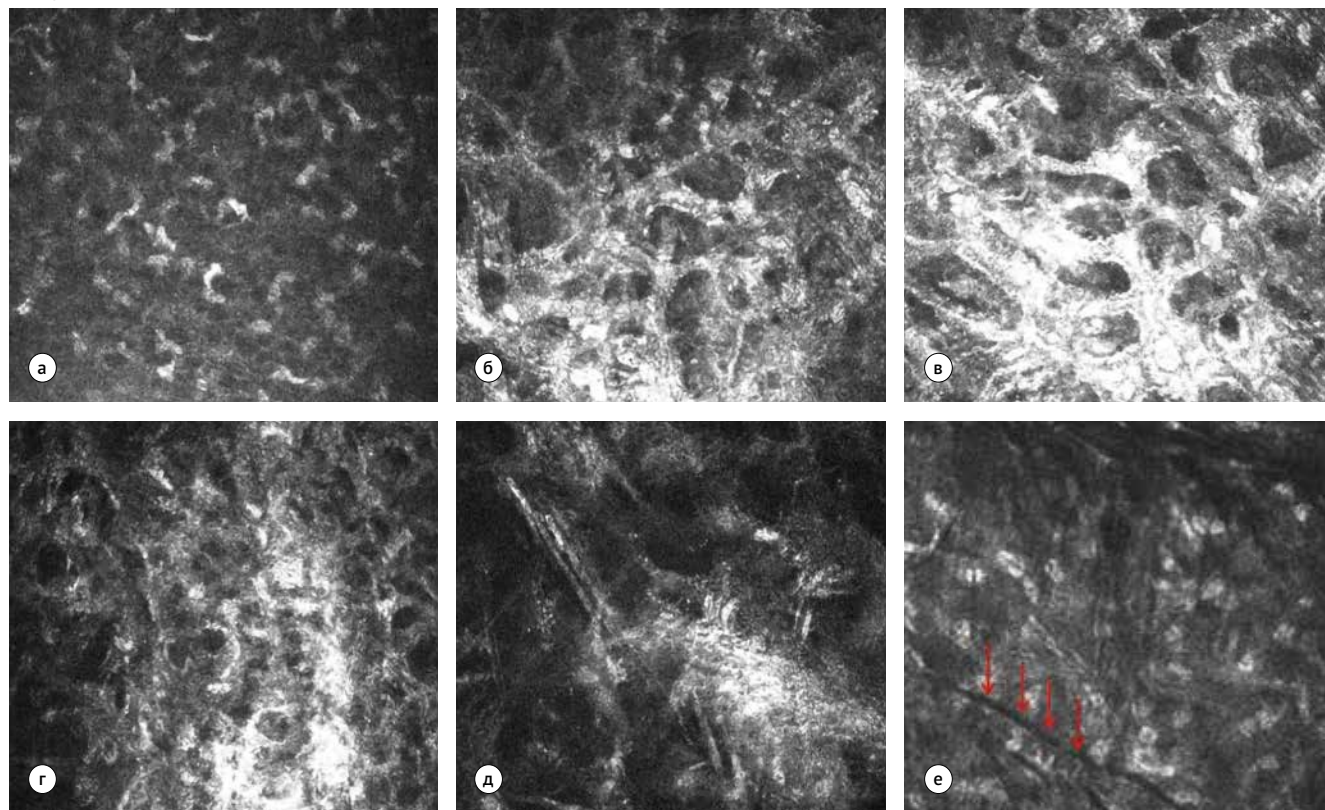
● **Figure 3.** Confocal microscopy data of subbasal corneal nerve fibers



а) до проведения кроссликинга; б) через 10 дней; в) через 1 месяц; г) через 3 мес.; д) через 6 мес.; е) через 12 мес. после проведения кроссликинга

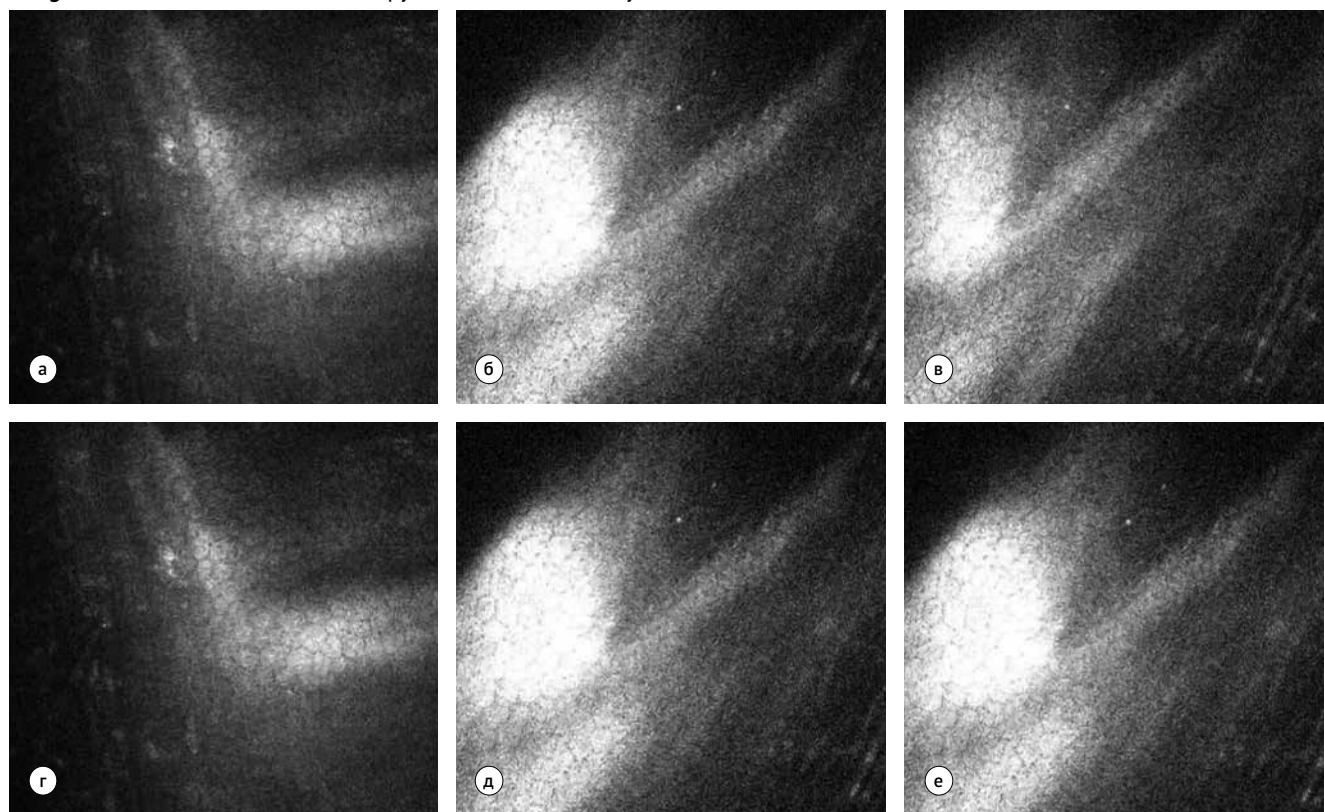
● **Рисунок 4.** Данные конфокальной микроскопии стромы роговицы

● **Figure 4.** Confocal microscopy data of the corneal stroma



а) до проведения кроссликинга; б) через 10 дней; в) через 1 месяц; г) через 3 мес.; д) через 6 мес.; е) через 12 мес. после проведения кроссликинга. «Складчатость» коллагена указана стрелкой.

- **Рисунок 5.** Данные конфокальной микроскопии эндотелиального слоя роговицы
 ● **Figure 5.** Data of confocal microscopy of the endothelial layer of the cornea



а) до проведения кросслинкинга; б) через 10 дней; в) через 1 месяц; г) через 3 мес.; д) через 6 мес.; е) через 12 мес. после проведения кросслинкинга. Глубина срезов 460–520 нм.

Через 1 мес. после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена роговицы выявлялась гибель кератоцитов (рис. 4в) на глубине 267 (236; 308) мкм, что соответствовало значениям глубины залегания демаркационной линии, полученным в те же сроки наблюдения с помощью оптической когерентной томографии.

К 3-му мес. наблюдения количество клеток стромы увеличивалось, а явления лакунарного отека стромы постепенно уменьшалось (рис. 4г). К 6–12 мес. послеоперационного наблюдения происходило восстановление плотности кератоцитов до исходного уровня, однако появившаяся «складчатость», обусловленная эффектом стягивания коллагена, так и оставалась в течение всего периода наблюдения (рис. 4д, е).

На рис. 5 показаны данные конфокальной микроскопии эндотелиального слоя роговицы. На данных изображениях на протяжении всего периода наблюдения выраженных нарушений нами не было зафиксировано, однако присутствовали умеренные признаки полиморфизма и полимегатизма эндотелиоцитов, характерные для кератоконуса.

У всех пациентов нашего исследования на фоне проведения кросслинкинга роговичного коллагена происходило изменение структуры всех слоев роговицы, кроме эндотелиального монослоя. К концу годового срока наблюдения за пациентами нами было зафиксировано восстановление большинства структурных элементов роговицы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании демаркационная линия была выявлена через 1 мес. после проведения процедуры, при этом в центральной зоне она залегала глубже и носила более четкий характер, тогда как по направлению к периферии была более поверхностной и прерывистой. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, в которых было отмечено, что демаркационная линия в 3-мм парацентральной зоне роговицы располагается на 65% более поверхностно, чем в центре после стандартного КРК [29–31].

К настоящему времени многочисленными исследованиями были определены характерные морфологические изменения роговицы *in vivo* в разные сроки наблюдения после перенесенного КРК, такие как эпителиопатия, отек, уменьшение длины и плотности основных НВР, псевдо-хейз, апоптоз кератоцитов в строме роговицы на глубине до 300 мкм [19, 25].

Проведенное нами изучение структуры роговицы с помощью лазерной конфокальной микроскопии в период до 1 года после процедуры КРК выявило типичные изменения в операционной зоне роговицы со стороны всех ее морфологических структур, за исключением интактного эндотелия, как было отмечено выше.

Особенностью нашего исследования было изучение изменения длины и плотности основных нервных волокон роговицы в сроки наблюдения до 1 года с примене-

нием авторских коэффициентов, которые количественно позволили оценить извитость нервных волокон, их направление, ход и структуру.

В нашем исследовании по данным лазерной конфокальной микроскопии через 1 мес. после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена роговицы выявлялась гибель кератоцитов на глубине 267 (236; 308) мкм, что соответствовало значениям глубины залегания демаркационной линии 260 (230; 290) мкм, полученным в те же сроки наблюдения с помощью оптической когерентной томографии. Таким образом, подтверждена возможность оценки глубины и эффективности воздействия процедуры КРК с помощью как лазерной конфокальной микроскопии роговицы, так и оптической когерентной томографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процедура кросслинкинга приводит к изменениям структуры роговицы, одним из которых является появление демаркационной линии в строме, что показывает

глубину проникновения фотохимического процесса сшивания коллагена роговицы. В исследуемых зонах роговицы глубина залегания демаркационной линии различна – в центральной зоне она расположена глубже и носит более четкий характер, тогда как по направлению к периферии становится более поверхностной и прерывистой.

В первые три месяца визуализируется выраженное нарушение хода и структуры НВР, тогда как длина и плотность НВР и их отростков восстанавливаются в сроки наблюдения около года, но полного восстановления извитости НВР так и не происходит. В течение первого месяца после процедуры отмечается транзиторный отек стромы роговицы, который проходит к шести месяцам наблюдения.

По данным лазерной конфокальной микроскопии роговицы также возможно оценить глубину воздействия процедуры КРК, при этом значения, полученные в те же сроки наблюдения, сопоставимы с результатами ОКТ. 

Поступила / Received 10.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297–319. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7).
- Godefrooij D.A., De Wit G.A., Uiterwaal C.S., Imhof S.M., Wisse R.P. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169–172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>.
- Bejdic N., Biscevic A., Pjano M.A., Ivezic B. Incidence of Keratoconus in Refractive Surgery Population of Vojvodina-Single Center Study. *Mater Sociomed.* 2020;32(1):46. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.46-49>.
- Demir S., Ortak H., Yeter V., Alim S., Sayn O., Taş U., Sönmez B. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. *Cornea.* 2013;32(11):1470–1474. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182a7387f>.
- Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(4):110–116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/4/030042-465X2014419>.
- Avetisov S.E., Novikov I.A., Pateiuk L.S. Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations. *Vestnik Oftalmologii.* 2014;130(4):110–116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/4/030042-465X2014419>.
- Mazzotta C., Raikup F., Baiocchi S., Scarcelli G., Friedman M.D., Traversi C. Crosslinking Results and Literature Overview. In: *Management of Early Progressive Corneal Ectasia.* Springer; 2017, pp. 33–62. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61137-2_2.
- Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):540–546. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.11.036>.
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620–627. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)02220-1).
- Rubinfeld R.S., Caruso C., Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions. *Cornea.* 2019;38(6):780–790. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001912>.
- Bao F., Zheng Y., Liu C., Zheng X., Zhao Y., Wang Y. et al. Changes in corneal biomechanical properties with different corneal cross-linking irradiances. *J Refract Surg.* 2018;34(1):51–58. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20171025-01>.
- Бикбов М.М., Суркова В.К. Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2014;11(3):13–19. Режим доступа: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/183>.
- Bikbov M.M., Surkova V.K. Corneal collagen crosslinking for keratoconus. A review. *Oftalmologiya.* 2014;11(3):13–19. (In Russ.) Available at: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/183>.
- Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Шилова Н.Ф., Земская А.Ю., Гаврилова Н.А., Анисимова С.Ю. Ультрафиолетовый кросслиндинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):99–106. <https://doi.org/10.17116/ofthalma202013602199>.
- Anisimova N.S., Anisimov S.I., Shilova N.F., Zemskaya A.Y., Gavrilova N.A., Anisimova S.Y. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus in patients with thin corneas. *Vestnik Oftalmologii.* 2020;136(2):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ofthalma202013602199>.
- Li H., Liu T., Mu B., Zhao X., Xue C., Shen M. et al. Biomechanical effect of ultraviolet-A-riboflavin cross-linking on simulated human corneal stroma model and its correlation with changes in corneal stromal microstructure. *Exp Eye Res.* 2020;197:108109. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108109>.
- Бубнова И.А., Кузнецов А.В., Зелянина Е.В. Исследование эффективности процедуры «перекрестной сшивки» коллагена роговицы у пациентов с прогрессирующим кератоконусом в отдаленные сроки наблюдения. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(5):38–42. <https://doi.org/10.17116/ofthalma2015131538-42>.
- Bubnova I.A., Kuznetsov A.V., Zelyanina E.V. Long-term efficacy of corneal collagen cross-linking in patients with progressive keratoconus. *Vestnik Oftalmologii.* 2015;131(5):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ofthalma2015131538-42>.
- Ozgunhan E.B., Sezgin Akcay B.I., Yildirim Y., Karatas G., Kurt T., Demirok A. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:981893. <https://doi.org/10.1155/2014/981893>.
- Kymionis G.D., Tsoularnas K.I., Grentzelos M.A., Liakopoulos D.A., Tsakalis N.G., Blazaki S.V., et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):671–675. e671. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.005>.
- Mazzotta C., Balestrazzi A., Baiocchi S., Traversi C., Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(6):580–582. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01536.x>.
- Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Plaka A.D., Stojanovic N., Tsoularnas K.I., Mikropoulos D.G. et al. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea.* 2013;32(7):907–910. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31828733ea>.
- Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G., Caragiuli S., Jacob S., Traversi C. et al. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *Ocul Surf.* 2015;13(4):298–314. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.007>.
- Filippello M., Stagni E., Buccoliero D., Bonfiglio V., Avitabile T. Trans epithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis. *Optom Vis Sci.* 2012;89(10):e1–e7. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318269c8e5>.

21. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25(9):1057–1059. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000225720.38748.58>.
22. Moramarco A, Iovieno A, Sartori A, Fontana L. Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(11):2546–2551. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.04.033>.
23. Ng A.L.K., Chan T.C.Y., Lai J.S.M., Cheng A.C.K. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea*. 2015;34(11):1432–1436. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000626>.
24. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L, Toto L. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2013;32(6):855–861. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182844c60>.
25. Бубнова И.А., Сурнина З.В., Аверич В.В., Саркисова К.Г. Влияние кросс-линкинга роговичного коллагена на структуру роговицы при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):268–276. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052268>.
Bubnova I.A., Surnina Z.V., Averich V.V., Sarkisova K.G. The effects of corneal collagen cross-linking on the corneal structure in keratoconus. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(5):268–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052268>.
26. Сурнина З.В. Методы и клиническое значение оценки состояния нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):108–113. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137021108>.
Surnina Z.V. Methods and clinical significance of the condition of corneal nerve fibers. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(2):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137021108>.
27. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):5–14. <https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-14>.
Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(4):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-14>.
28. Avetisov S.J., Novikov I.A., Mahotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of anisotropy and symmetry coefficients of corneal nerve orientation based on automated recognition of digital confocal images. *Biomedical Engineering*. 2015;49(3):155–159. <https://doi.org/10.1007/s10527-015-9519-5>.
29. Yam J.C., Cheng A.C. Reduced cross-linking demarcation line depth at the peripheral cornea after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg*. 2013;29(1):49–53. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20121228-03>.
30. Koller T, Schumacher S, Fankhauser F.2nd, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet a crosslinking of the paracentral cornea. *Cornea*. 2013;32(2):165–168. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318269059b>.
31. Бикбов М.М., Суркова В.К., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Халимова Л.И. Топографическая локализация демаркационной линии после УФ-кросс-линкинга роговицы при прогрессирующем кератоконусе. *Офтальмология*. 2018;15(1):32–37. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-32-37>.
Bikbov M.M., Surkova V.K., Khalimov A.R., Usupov E.L., Khalimova L.I. Topographic Localization of the Demarcation Line after UV Corneal Crosslinking in Progressive Keratoconus. *Oftalmologiya*. 2018;15(1):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-32-37>.

Информация об авторах:

Аветисов Сергей Эдуардович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней, научный руководитель, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; заведующий кафедрой глазных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Бубнова Ирина Алексеевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; bubnovai@mail.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; medzoe@yandex.ru

Аверич Вероника Валерьевна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; veronikky@mail.ru

Саркисова Кристина Гургеновна, аспирант отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; kristina-sarkisova93@mail.ru

Information about the authors:

Sergey E. Avetisov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Head of Department of Eye Diseases, Academic Supervisor, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Head of Department of Eye Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Irina A. Bubnova, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; bubnovai@mail.ru

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; veronikky@mail.ru

Kristina G. Sarkisova, Postgraduate Student, Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; kristina-sarkisova93@mail.ru

Параллели особенностей антибиотикорезистентности инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения

А.Б. Земляной¹, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

Т.А. Зеленина², <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

В.В. Салухов², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

¹ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Пациенты с синдромом диабетической стопы (СДС) имеют риск инфекционных осложнений от 25,2 до 58%, риск госпитализации среди пациентов с инфекционными осложнениями СДС в 56, а ампутации – в 155 раз выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом. Обнаружение этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении распространения инфекции и предупреждении ампутации.

Цель исследования – проанализировать видовые особенности микробного пейзажа и антибиотикорезистентности у больных с гнойно-некротическими формами СДС последовательно на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных сахарным диабетом 2-го типа (группа 1): 38 мужчин и 24 женщины с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице (ГКБ) №14 (Санкт-Петербург), а также 102 пациента (группа 2): 56 мужчин и 46 женщин, выписанные из хирургического стационара ГКБ №14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС и проходившие амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Выполнены оценка аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определена чувствительность возбудителей к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков.

Результаты. На стационарном и амбулаторном этапах лечения инфекций СДС наиболее высокие риски резистентности ассоциированы с *MRSA*, *Enterobacteriales* и *Acinetobacter baumannii*. Высокая частота их встречаемости определяет риски неэффективности эмпирической антимикробной терапии и, как следствие, неблагоприятного течения раневого процесса и ампутаций. Прогностическими факторами наличия полирезистентных микроорганизмов оказались длительность существования раны более 14 нед., площадь раны более 18 см², предшествующие ампутации на уровне стопы, а также наличие хронического остеомиелита.

Заключение. На стационарном этапе лечения полирезистентные микроорганизмы являются фактором риска ампутаций у больных с СДС. На амбулаторном этапе полирезистентные микроорганизмы, наряду с хроническим остеомиелитом, приводят к замедлению заживления ран и повторным ампутациям у больных СДС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, заживление послеоперационных ран

Для цитирования: Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей антибиотикорезистентности инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):234–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-234-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment

Aleksandr B. Zemlianoi¹, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

Tatiana A. Zelenina², <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Vladimir V. Salukhov², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The risk of infectious complications in patients with diabetic foot syndrome (DFS) is 25.2 to 58%, the risk of hospitalization among the patients with complications of DFI is 56 times, and the risk of amputation is 155 times higher than non-diabetics. Detection of the etiologic agent has a crucial role in effective treatment, prevention of dissemination of the infection, and avoiding amputation.

Aim of the study: to analyze the specific characteristics of the severe diabetic foot infection and antibiotic resistance of the pathogens during the inpatient and outpatient stages of treatment.

Materials and methods. We included 62 type 2 diabetic inpatients (38 male and 24 female, group 1) with severe foot infection in to the study. 102 diabetic foot outpatients (56 male and 46 female, group 2) with postoperative wounds were included after discharged from the hospital. Cultures were obtained after surgery interventions immediately and on 14 days of hospitalization in group 1 of patients and in group 2 of patients with clinical signs of infection. Microbe species and resistant of pathogens to antibiotic were assessed.

Results. There were prevalence of multidrug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterobacterales* and *Acinetobacter baumannii* both outpatient and inpatient stages of diabetic foot infections treatment. The multidrug resistant pathogens were associated with ineffective empiric antibiotic therapy, delay of wound healing and amputations. The presence of multidrug resistant pathogens should be expected in cases of wound size more than 18 cm², history of diabetic foot amputations, chronic osteomyelitis and time before wound professional care more than 14 weeks.

Conclusion. The multidrug resistant pathogens were the main risk factor of amputations in diabetic foot inpatients with severe infections. At the outpatient stage of treatment multidrug resistant pathogens along with chronic osteomyelitis lead to delay of wound healing and new cases of foot amputations in diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, multidrug resistant microorganisms, postoperative wounds healing

For citation: Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-234-242>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диабетической стопы (СДС) определяется как инфекция, язва и (или) деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и (или) снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [1]. Распространенность инфекционных осложнений среди пациентов с СДС составляет от 25,2 до 58% [2]. Риск госпитализации среди пациентов с инфекционными осложнениями диабетической стопы в 56, а риск ампутации в 155 раз выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом [3].

Наиболее часто у пациентов с инфекцией СДС выделяются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis* и анаэробы [4–6]. В США и Европе грамположительные кокки зарегистрированы как наиболее распространенные патогены, а доля MRSA достигает 31%. Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладают *Pseudomonas spp.*, которые составляют 33% от выделенных бактерий [7–10].

Обнаружение этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении распространения инфекции и, как следствие, предупреждении ампутации [11].

В последние десятилетия появление патогенов, устойчивых к антибиотикам, затрудняет выбор эффективной эмпирической антимикробной терапии для лечения инфекций диабетической стопы [12]. Исследование результатов лечения инфекций СДС, вызванных полирезистентными патогенами, по сравнению с другими бактериями, дали противоречивые результаты. Одни исследователи не обнаружили отличий, тогда как другие авторы отметили ухудшение прогноза ампутаций и летальности [5, 6, 9, 13, 14].

C. Tascini et al. сообщили, что колонизация *Klebsiella spp.*, продуцирующей карбапенемазы, была значительным фактором риска смерти среди пациентов

с инфекцией диабетической стопы [15], а MRSA оказался ассоциирован с риском повторных госпитализаций. Бактерии рода *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, выявленные в инфицированных язвах пациентов с диабетической стопой, были связаны с большей частотой высоких ампутаций [3, 16].

Таким образом, активный мониторинг за распространенностью микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью очень важен для эффективного лечения инфекций СДС, а также для обоснованного выбора эмпирической антибактериальной терапии.

Цель исследования – проанализировать видовые особенности микробного пейзажа и антибиотикорезистентности у больных с гнойно-некротическими формами СДС последовательно на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 больных сахарным диабетом 2-го типа (группа 1) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице (ГКБ) №14 (Санкт-Петербург), а также 102 больных (группа 2), выписанных из хирургического стационара ГКБ №14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС и проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Всем больным в первые сутки после госпитализации в стационар были выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. Период наблюдения за пациентами группы 2 составил 54 нед.

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса, а также микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии НИИ травматологии

и ортопедии имени Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург). Исследование в группе 1 выполнялось дважды (исходно и в стационаре через 2 нед. госпитализации), а в группе 2 только при наличии клинических признаков воспаления. Более подробно материалы и методы исследования описаны нами ранее в статье [17].

Статистическая обработка данных

Все данные представлены как средняя $\pm$ стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовались χ^2 с поправкой Йейтса (для малых групп), критерий Фишера. Для сравнения количественных переменных применялись непараметрические методы (тест Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова). Оценка относительного риска проводилась на основании расчетных формул эпидемиологической статистики. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Использовался пакет программ STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, длительности сахарного диабета и другим демографическим и антропометрическим параметрам. На амбулаторном этапе (группа 2) раны существовали до включения в исследование в среднем 12 нед. и были клинически инфицированы в 55,9% (57/102) случаев. Площадь послеоперационных ран у пациентов 1-й и 2-й группы с признаками воспаления была сопоставима: $16,7 \pm 2,57$ и $16,2 \pm 2,47$ см² соответственно ($p > 0,05$). В стационаре тяжелая инфекция (PEDIS 3 (Perfusion, extent, depth, infection and sensation – перфузия, протяженность, глубина, инфекция и чувствительность)) установлена в большинстве случаев (72,6%) и характеризовалась обильным ростом ассоциаций микроорганизмов [17].

Через 2 нед. госпитализации площадь послеоперационных ран составила $13,2 \pm 2,49$ см², что было достоверно меньше изначального размера. В среднем площадь послеоперационных ран уменьшилась

на 23%. У 32 пациентов (52%, 32/62) размер послеоперационных ран остался прежним либо уменьшился менее чем на 20%. Выраженный инфекционный процесс сохранялся у 69,4% пациентов (43/62). Дополнительные операции проведены 4 больным.

У пациентов 2-й группы с клиническими признаками воспаления тяжелая инфекция встречалась в 89,5% случаев, в 88% случаев в воспалительный процесс были вовлечены глубже лежащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21% пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

Подробное описание групп пациентов, включенных в исследование, представлено нами ранее в статье [17].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

У пациентов во время стационарного этапа лечения определялась чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам исходно и через 2 нед. госпитализации. Нами выполнено сравнение этих данных с результатами микробиологического исследования и чувствительности к антибактериальным препаратам бактерий в ходе амбулаторного наблюдения. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами в обеих группах были *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriales*, *Acinetobacter baumannii* и *Corynebacterium*.

Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и при амбулаторном наблюдении представлена в табл. 1.

На стационарном этапе лечения *Staphylococcus aureus* был резистентен к пенициллину в 62,1% случаев, к оксациллину (MRSA) – в 43,2%. К ципрофлоксацину, цефалоспорином и гентамицину были устойчивы 43,2% штаммов, к эритромицину, тетрациклину и клиндамицину – 35,1, 21,6 и 19% штаммов соответственно. Все микроорганизмы были чувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу, фосфомицину, ванкомицину и линезолиду. Ситуация суще-

● **Таблица 1.** Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам

● **Table 1.** Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p^*	Амбулаторное лечение, %	Значение p^{**}
	исходно	через 2 недели			
Ванкомицин	0	0	–	0	–
Гентамицин	43,2	41,2	0,88	60	–
Клиндамицин	19	8,8	0,07	–	–
Линезолид	0	0	–	0	–
Моксифлоксацин	40,5	32,4	0,24	23,3	0,20
Оксациллин	43,2	44,1	0,88	53,3	0,26
Пенициллин	62,1	85,3	0,0004	100	0,0002
Рифампицин	5,4	14,7	0,04	16,6	0,85

● **Таблица 1 (окончание).** Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам

● **Table 1 (ending).** Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p^*	Амбулаторное лечение, %	Значение p^{**}
	исходно	через 2 недели			
Тетрацилин	21,6	26,5	0,88	40	0,07
Триметоприм + сульфаметоксазол	0	2,9	0,24	16,6	0,002
Фосфамицин	0	8,8	0,006	–	–
Цефокситин	43,2	44,1	0,88	43,2	0,88
Ципрофлоксацин	43,2	44,1	0,88	46,6	0,85
Эритромицин	35,1	20,6	0,04	60	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

ственно не изменилась через 2 нед. лечения в стационаре (см. рис.). Доля MRSA осталась прежней (44,1%), возросла резистентность к природным пенициллинам (85,3%).

На амбулаторном этапе лечения *Staphylococcus aureus* был резистентен к пенициллину в 100% случаев, к оксациллину (MRSA) в 53,3%. К гентамицину и эритромицину были устойчивы 60% штаммов, к ципрофлоксацину – 46,6%, к цефалоспорином и тетрациклину – 40%. Все микроорганизмы были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Таким образом, в амбулаторных условиях сохранялась высокая частота возбудителей, устойчивых ко многим классам антимикробных препаратов. Резистентность *Staphylococcus aureus* была такая же, как и на стационарном этапе лечения. Однако отмечено возрастание доли MRSA, а также резистентности к гентамицину и эритромицину.

Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и при амбулаторном наблюдении представлена в табл. 2.

На стационарном этапе лечения *Enterococcus faecalis* был чувствителен к большинству антибактериальных препаратов (см. табл. 2). Выявлена резистентность к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу

в 45 и 33,3% случаев соответственно. Через 2 нед. госпитализации отмечено появление в послеоперационных ранах внутригоспитальных штаммов, что привело к возрастанию резистентности (63,3%) к этим антибактериальным препаратам.

На амбулаторном этапе наблюдения *Enterococcus faecalis* был чувствителен к большинству антибактериальных препаратов. Выявлена резистентность к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу в 36,2 и 36,2% случаев соответственно.

Таким образом, на амбулаторном этапе отмечено сохранение резистентности к тем же антибиотикам, что и при лечении в стационаре. Вместе с этим отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости устойчивых *Enterococcus faecalis* к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу.

Резистентность *Enterobacteriales* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и на амбулаторном этапе представлена в табл. 3.

На стационарном этапе лечения резистентность *Enterobacteriales* к антибактериальным препаратам исходно и через 2 нед. лечения в стационаре: 90% штаммов

● **Таблица 2** Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным препаратам

● **Table 2.** Antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p^*	Амбулаторное лечение, %	Значение p^{**}
	исходно	через 2 недели			
Ампициллин	4,5	6,7	0,77	0	0,02
Ампициллин + сльбактам	4,5	3,3	0,72	0	0,24
Ванкомицин	0	0	–	0	–
Имипенем	4,5	3,3	0,72	8,9	0,14
Линезолид	0	0	–	0	–
Моксифлоксацин	33,3	40	0,37	36,2	0,40
Тигециклин	4,5	0	0,07	8,9	0,006
Триметоприм + сульфаметоксазол	33	63,3	0,000	36,2	0,0002
Ципрофлоксацин	45	63,3	0,02	36,2	0,0002

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

● **Таблица 3.** Резистентность *Enterobacterales* к антибактериальным препаратам

● **Table 3.** Antibiotic resistance in *Enterobacterales*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p^*	Амбулаторное лечение, %	Значение p^{**}
	исходно	через 2 недели			
Азтреонам	40	55,6	0,03	–	–
Амикацин	60	33,3	0,0002	29,4	0,64
Ампициллин + сульбактам	80	88,9	0,12	–	–
Ампициллин	90	88,9	0,12	100	0,0019
Гентамицин	–	–	–	41,2	–
Имипенем	0	0	–	0	–
Левифлоксацин	90	100	0,0035	0	0,000
Меропенем	0	0	–	0	–
Моксифлоксацин	100	100	–	–	–
Офлоксацин	90	100	0,0035	–	–
Пиперацillin + тазобактам	40	33,3	0,37	11,8	0,007
Тигециклин	40	33,3	0,37	0	0,000
Тикарциллин + клавуланат	90	88,9	0,12	–	–
Тобрамацин	60	55,6	0,67	–	–
Триметоприм + сульфаметоксазол	90	100	0,0035	11,8	0,000
Цефепим	40	66,7	0,002	–	–
Цефоперазон + сульбактам	0	33,3	0,000	41,2	0,30
Цефтазидим	40	66,7	0,002	–	–
Цефтриаксон	50	66,7	0,02	50	0,021
Ципрофлоксацин	90	100	0,0035	11,8	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

были нечувствительны к пенициллинам, защищенным ингибиторами β -лактамаз (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат), фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин) и триметоприму/сульфаметоксазолу. Резистентность к аминогликозидам (амикацин, тобрамицин) составила 60%, к азтреонаму, тигециклину и цефалоспорином 3-го, 4-го поколения – 40%. Все штаммы исходно были чувствительны к карбапенемам (имипенем, меропенем) и цефалоспорином, защищенными ингибиторами β -лактамаз (цефоперазон/сульбактам). Через 2 нед. госпитализации резистентность к цефалоспорином возросла до 66,7%, а 33,3% штаммов оказались нечувствительны к цефалоспорином, защищенным ингибиторами β -лактамаз (цефоперазон/сульбактам).

На амбулаторном этапе лечения *Enterobacterales* были резистентны к пенициллинам, защищенным ингибиторами β -лактамаз (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота), а также к гентамицину в 41,2% случаев. Нечувствительны к ципрофлоксацину, пиперацillinу оказались 11,8% штаммов. Все микроорганизмы были чувствительны к карбапенемам, левифлоксацину, тигециклину.

Таким образом, *Enterobacterales* демонстрируют резистентность к наибольшему количеству групп антимикробных препаратов. Только карбапенемы сохраняли наибольшую активность в стационарных и амбулаторных условиях лечения. При амбулаторном наблюдении выраженность резистентности *Enterobacterales* уменьшалась, что существенно расширяло перечень антимикробных препаратов, возможных для применения.

Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и на амбулаторном этапе представлена в табл. 4.

На стационарном этапе лечения *Acinetobacter baumannii* проявил широкий спектр резистентности к большинству антибактериальных препаратов. Резистентность к пенициллинам, защищенным ингибиторами β -лактамаз (пиперацillin/тазобактам), фторхинолонам (левифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу составила 75%. *Acinetobacter* был не чувствителен к аминогликозидам (к амикацину и гентамицину в 58,3%, к тобрамицину в 33,3% случаев) и цефоперазону/суль-

● **Таблица 4.** Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам

● **Table 4.** Antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p*	Амбулаторное лечение, %	Значение p**
	исходно	через 2 недели			
Амикацин	58,3	52,9	0,57	30	0,0016
Гентамицин	58,3	52,9	0,57	40	0,09
Имипенем	25	29,4	0,63	10	0,0013
Левифлоксацин	75	94,1	0,0004	30	0,000
Меропенем	41,7	58,8	0,023	0	0,000
Моксифлоксацин	75	94,1	0,0004	–	–
Офлоксацин	75	94,1	0,0004	–	–
Пиперациллин + тазобактам	75	100	0,000	30	0,000
Тобрамицин	33,3	94,1	0,000	–	–
Триметоприм + сульфаметоксазол	75	100	0,000	40	0,000
Цефипим	–	–	–	40	–
Цефоперазон + сульбактам	41,7	41,2	1,0	40	1,0
Ципрофлоксацин	75	94,1	0,0004	40	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

бактаму (41,7% случаев). 41,7% штаммов были резистентны к меропенему и 25% к имипенему. Через 2 нед. лечения в стационаре резистентность микроорганизмов к фторхинолонам и тобрамицину возросла до 94,1%, все штаммы стали нечувствительны к пиперациллину/тазобактаму и триметоприму/сульфаметоксазолу.

На амбулаторном этапе лечения *Acinetobacter baumannii* также продемонстрировал резистентность к большинству антибактериальных препаратов. Резистентность к пенициллинам, защищенным ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин/тазобактам), составила 60%, к цефалоспорином (цефоперазон, цефотаксим, цефепим) и ципрофлоксацину – 40%, к аминогликозидам (гентамицин, амикацин) – 40 и 30% соответственно.

Таким образом, на всех этапах лечения инфекций СДС наиболее высокие риски резистентности ассоциированы с MRSA, Enterobacterales и *Acinetobacter baumannii*. Высокая частота их встречаемости определяет риски неэффективности эмпирической антимикробной терапии, неблагоприятного течения раневого процесса и ампутаций.

СВЯЗЬ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Полирезистентные микроорганизмы (ПРМ) встречались исходно в 64,5% (40/62) биоптатов, полученных из послеоперационных ран больных с гнойно-некротическими формами СДС. Наличие полирезистент-

ных возбудителей было ассоциировано с высоким риском ампутаций на уровне стопы, а также плохим прогнозом заживления послеоперационных ран у больных с гнойно-некротическими формами СДС (см. табл. 5).

Этим пациентам чаще выполнялись ампутации ($\chi^2 = 3,09$; $p = 0,07$), риск ампутаций возрастал в 2,2 раза. Только больным с полирезистентными возбудителями потребовались дополнительные операции в стационаре (вскрытие, некрэктомия и высокие ампутации).

Таким образом, через 2 нед. после операции у 77,5% больных с полирезистентными возбудителями гнойно-некротического процесса размер ран оставался прежним или уменьшился < 20%, либо потребовались дополнительные операции ($\chi^2 = 3,47$; $p = 0,06$). Риск неудовлетворительного заживления возрастал в 3,4 раза.

СВЯЗЬ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

На амбулаторном этапе лечения ПРМ встречались в большинстве биоптатов (75,6%; 31/41), полученных из инфицированных ран больных СДС. Наличие ПРМ было ассоциировано с длительным заживлением послеоперационных ран, остеомиелитом и высоким риском повторных ампутаций (см. табл. 6).

Остеомиелит диагностировался одинаково часто у больных с ПРМ и не-ПРМ (38,7 и 26,9% соответственно). Известно, что консервативное лечение хроническо-

● **Таблица 5.** Связь полирезистентных возбудителей с неблагоприятным течением гнойно-некротического процесса у больных синдромом диабетической стопы

● **Table 5.** Relationship between multidrug-resistant pathogens and unfavourable course of the purulent and necrotic process in patients with diabetic foot syndrome

Параметр	Больные с полирезистентными микроорганизмами (n = 40)	Больные с непалирезистентными микроорганизмами (n = 22)	Относительный риск	Значение p
Частота выполнения ампутаций	37,8% (14/37)	17,3% (4/23)	2,2	$\chi^2 = 3,09$; p = 0,07
Размер послеоперационных ран исходно, см ²	17,7 ± 2,97	16,5 ± 5,12	–	p = 0,16
Размер послеоперационных ран через 2 недели, см ²	14,1 ± 3,17	13,2 ± 4,32	–	p = 0,23
Уменьшение размера послеоперационных ран через 2 недели, %	9,6 ± 7,57	38,2 ± 7,49	–	p = 0,13
Число ран, заживших менее чем на 20%	27 (67,5%)	5 (22,7%)	3,2	p = 0,000
Число повторных операций	4	0	–	p = 0,32
Частота неудовлетворительного заживления ран	31 (77,5%)	5 (22,7%)	3,4	$\chi^2 = 3,47$; p = 0,06

● **Таблица 6.** Связь полирезистентных возбудителей с неблагоприятным течением раневого процесса у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения

● **Table 6.** Relationship between multidrug-resistant pathogens with unfavourable course of the wound process in patients with diabetic foot syndrome in the outpatient phase of treatment

Параметры		Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с непалирезистентными микроорганизмами (n = 26)	Больные с полирезистентными микроорганизмами (n = 31)
Длительность существования до включения в исследование, недели		4,6 ± 1,36	14,6 ± 3,84*	24,5 ± 7,09*†
Площадь послеоперационных ран, см ²		6,9 ± 2,97	13,8 ± 1,8*	26,8 ± 5,76*†
Наличие остеомиелита, %		0	7 (26,9%)*	12 (38,7%)*
Длительность заживления, недели		7,4 ± 1,41	12,7 ± 4,55*	27,6 ± 8,8*†
Число ран, заживших к 12-й неделе лечения, %		45 (100%)	13 (50%)*	0*†
Число ран, заживших к 24-й неделе лечения, %		–	22 (85%)	8 (26%)*†
Число ран, заживших к 48-й неделе лечения, %		–	22 (85%)	19 (61%)*†
Число ран, заживших к 54-й неделе лечения, %		–	24 (92%)	19 (61%)*†
Повторные операции на нижних конечностях	Вскрытие, некрэктомия	0	0	2
	Ампутации на уровне стопы	0	0	1
Летальность		0	0	1

* p < 0,05 по сравнению с ранами без признаков воспаления.

† p < 0,05 по сравнению с непалирезистентными микроорганизмами.

го остеомиелита у больных СДС зачастую малоэффективны [9, 13]. Однако 5 из 7 ран (71,4%) с остеомиелитом и не-ПРМ зажили к 54-й неделе консервативного лечения, тогда как в случае ПРМ не зажила ни одна рана.

Таким образом, у 12 больных (38,7%) с остеомиелитом и ПРМ к 48-й неделе лечения послеоперационные раны не зажили. Лечение остеомиелита потребовало дополнительных оперативных вмешательств: в двух случаях вскрытие гнойного очага со секвестрнекрэктомией и у одного больного ампутация I пальца стопы. Одна пациентка умерла до наступления заживления раны: причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая патология. В итоге к 54-й неделе лечения не зажило 8 послеоперационных ран с остеомиелитом и ПРМ и 2 раны с остеомиелитом и не-ПРМ (см. рис.).

Прогностическими факторами наличия ПРМ оказались длительность существования раны более 14 нед., площадь раны более 18 см², предшествующие ампутации на уровне стопы, а также наличие хронического остеомиелита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции диабетической стопы являются значимой клинической проблемой, поскольку повышают риск госпитализации в 56 раз, а риск ампутации – в 155 раз по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом. Выявление этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении ампутации и распространении инфекции.

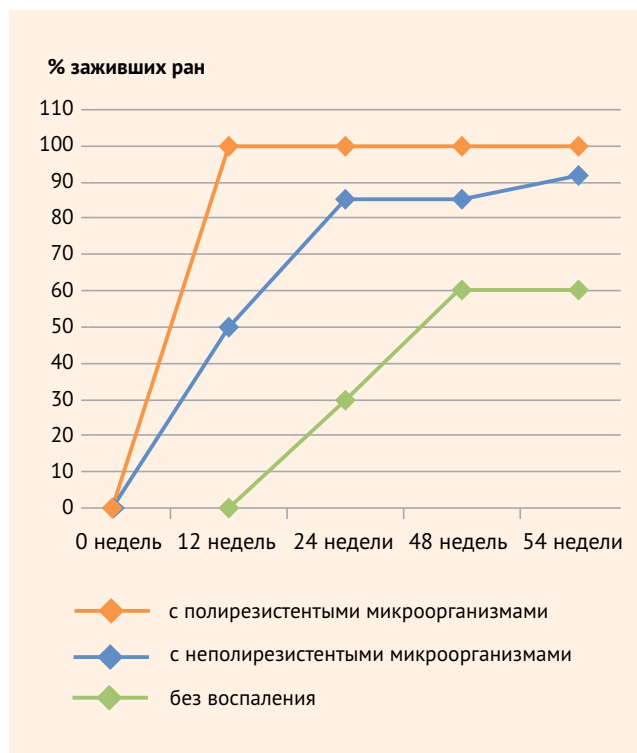
Имеющиеся рекомендации помогают улучшить лечение инфекций диабетической стопы, однако они не могут охватывать эпидемиологические различия и детали, касающиеся устойчивости к антибиотикам на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

В проведенном исследовании выявлено, что ПРМ выделяются у большинства больных с гнойно-некротическими формами СДС, потребовавшими выполнения малых ампутаций. Значительная распространенность резистентной к антибиотикам микрофлоры делает эмпирическую антибиотикотерапию часто неэффективной и требует проведения обязательного микробиологического мониторинга.

Отсутствие динамики раневого процесса на стационарном и амбулаторном этапах лечения сопряжено прежде всего с неэффективностью купирования инфекцион-

● **Рисунок.** Динамика заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения

● **Figure.** Changes in surgical wound healing in patients with diabetic foot syndrome in the outpatient phase of treatment



ного процесса, обусловленной наличием или появлением в ране резистентных микроорганизмов.

На стационарном этапе лечения ПРМ являются фактором риска ампутаций у больных с СДС. В амбулаторной практике ПРМ следует ожидать у больных с инфицированными ранами после ампутаций на уровне стопы с площадью более 18 см², длительностью существования более 14 нед., а также клиническими признаками остеомиелита. ПРМ, наряду с хроническим остеомиелитом, приводят к отсутствию заживления послеоперационных ран и повторным ампутациям у больных СДС.

Поступила / Received 11.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2022
Принята в печать / Accepted 10.02.2022

Список литературы / References

1. Van Netten JJ., Bus S.A., Apelqvist J., Lipsky B.A., Hinchliffe R.J., Game F. et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(1 Suppl.):e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>.
2. Hurlow JJ., Humphreys G.J., Bowling F.L., McBain A.J. Diabetic foot infection: A critical complication. *Int Wound J.* 2018;15(5):814–821. <https://doi.org/10.1111/iwj.12932>.
3. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J., Wendel C.S., Lipsky B.A. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1288–1293. <https://doi.org/10.2337/dc05-2425>.
4. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., Pile J.C., Peters E.J., Armstrong D.G. et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–e173. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>.
5. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Шнейдер О.В. Инфекционные осложнения синдрома диабетической стопы. Значимость проблемы резистентности.

- Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2018;13(2):88–91. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
- Zemlianoy A.B., Zelenina T.A., Shneider O.V. Infectious complications of diabetic foot syndrome. significance of multidrug resistant Bacteria. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2018;13(2): 88–91. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
6. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В., Матвеев С.А. Влияние резистентности микроорганизмов на динамику заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2019;14(2):37–41. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.

- Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V., Matveev S.A. Dynamics of postsurgical wounds healing in diabetic foot outpatients. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019;14(2):37–41. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.
7. Lipsky B.A. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(4): 351–353. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01697.x>.
 8. Lipsky B.A., Napolitano L.M., Moran G.J., Vo L., Nicholson S., Kim M. Inappropriate initial antibiotic treatment for complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: incidence and associated factors. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.011>.
 9. Dang C.N., Prasad Y.D., Boulton A.J., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med*. 2003;20(2):159–161. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00860.x>.
 10. Aragón-Sánchez F.J., Cabrera-Galván J.J., Quintana-Marrero Y., Hernández-Herrero M.J., Lázaro-Martínez J.L., García-Morales E. et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51(11):1962–1970. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1131-8>.
 11. Karchmer A.W., Gibbons G.W. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1994;14:1–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8086109/>.
 12. Lipsky B.A. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1 Suppl): 246–253. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2739>.
 13. Byren I., Peters E.J., Hoey C., Berendt A., Lipsky B.A. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3033–3047. <https://doi.org/10.1517/14656560903397398>.
 14. Gadepalli R., Dhawan B., Sreenivas V., Kapil A., Ammini A.C., Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1727–1732. <https://doi.org/10.2337/dc06-0116>.
 15. Tascini C., Lipsky B.A., Iacopi E., Ripoli A., Sbrana F., Coppelli A. et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):790.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.010>.
 16. Cardoso N.A., Cisneiros L.L., Machado C.J., Cenedezi J.M., Procópio R.J., Navarro T.P. Bacterial genus is a risk factor for major amputation in patients with diabetic foot. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2):147–153. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017002007>.
 17. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. *Медицинский совет*. 2021;(7):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-68-76>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Земляной Александр Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических инфекций, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ales9@bk.ru

Зеленина Татьяна Александровна, к.м.н., врач-эндокринолог, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tzelenina@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr B. Zemlianoi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgical Infections of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia; ales9@bk.ru

Tatiana A. Zelenina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tzelenina@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.) Head of the 1st Clinic of Therapy for Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Сколиотическая деформация позвоночника: в аспекте анестезиологического обеспечения хирургической коррекции

И.В. Смирнов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5348-3400>, smirnov@medicina.ru

Г.Е. Ройтберг^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>, contact@medicina.ru

В.В. Лазарев², <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>, 79951131285@list.ru

Н.А. Буралкина³, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, n_buralkina@oparina4.ru

З.К. Батырова³, <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>, linadoctor@mail.ru

¹ АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В представленном обзоре литературы обсуждаются наиболее значимые вопросы диагностики, хирургической коррекции и возможных осложнений в выборе и проведении анестезиологического обеспечения у пациентов детского и юношеского возраста с различными вариантами сколиотического поражения позвоночного столба. Сколиотическая деформация позвоночника является полиэтиологическим заболеванием, а также значимой клинической проблемой за счет частоты ее встречаемости и тяжести осложнений, возникающих при прогрессировании заболевания. Хирургическая коррекция сколиоза выполняется при тяжелых и сверхтяжелых искривлениях позвоночника, при неэффективности консервативного лечения. Оперативное лечение тяжелой сколиотической деформации позволяет улучшить физиологическую функцию позвоночника, функции внутренних органов, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни. Хирургическая коррекция тяжелой сколиотической деформации позвоночника является одной из наиболее сложных проблем ортопедии и травматологии, требующих скоординированных усилий на всех этапах лечения хирурга, анестезиолога, смежных специалистов и пациента. Наиболее значимыми проблемами при хирургическом лечении сколиоза являются прогнозирование и управление кровопотерей во время операции и в послеоперационном периоде, которая может достигать нескольких объемов циркулирующей крови. Обсуждаются вопросы минимизации кровопотери за счет использования положения пациента на операционном столе, острой нормоволемической гемодилюции, управляемой гипотензии, применения антифибринолитических препаратов, аппаратного сбора и реинфузии крови, переливания донорских компонентов крови. Прогнозирование кровопотери позволяет получать опережающую информацию с позиции персонализированного подхода к ведению пациента, с возможностью расчета ожидаемой интраоперационной потери крови, риска развития геморрагического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Ключевые слова: сколиоз, анестезия, хирургическая коррекция, кровопотеря, реинфузия, осложнения

Для цитирования: Смирнов И.В., Ройтберг Г.Е., Лазарев В.В., Буралкина Н.А., Батырова З.К. Сколиотическая деформация позвоночника: в аспекте анестезиологического обеспечения хирургической коррекции. *Медицинский совет.* 2022;16(6):243–250. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-243-250>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Scoliotic deformity of the spine: epidemiology, classification, surgical treatment, prediction and correction of intraoperative blood loss

Igor V. Smirnov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5348-3400>, smirnov@medicina.ru

Gregory E. Roitberg^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>, contact@medicina.ru

Vladimir V. Lazarev², <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>, 79951131285@list.ru

Natalia A. Buralkina³, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, n_buralkina@oparina4.ru

Zalina K. Batyrova³, <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>, linadoctor@mail.ru

¹ JSC "Medicine"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In this review are discussed the most important questions of diagnostics, surgical treatment and complications in the context of anaesthesia choice and performance in children and adolescents with different variants of vertebral scoliotic deformity. Vertebral scoliotic deformity is a multi-etiological disease and significant clinical problem due to frequency and severity of complications when disease progresses. Surgery is performed in severe and super severe scoliotic deformity when conservative treatment is not effective. Surgical treatment of severe scoliotic deformity allows to improve physiological function of vertebral column and internal organs' function, improve quality of life and increase life expectancy. Surgical treatment of severe scoliotic deformity is one of the most complex problem in traumatology and orthopedics which requires multidisciplinary coordination of surgeon, anesthesiologist, narrow specialists and the patient at every step of treatment. The most significant problems in surgical treatment of severe scoliotic deformity are forecasting and blood loss management during the operation and in post-operative care which could reach several circulating blood volumes. The problems of blood loss minimization are discussed: patient's position on operating table, acute normovolemic haemodilution, managed hypotension, use of antifibrinolytic medications, blood collection and re-infusion, blood transfusion. Blood loss forecasting is an important instrument to get a proactive information to develop personalized approach to patient's care with assessment of intraoperative blood loss, risk of hemorrhagic shock and disseminated intravascular coagulation syndrome.

Keywords: scoliosis, anesthesia, surgical correction, blood loss, reinfusion, complications

For citation: Smirnov I.V., Roitberg G.E., Lazarev V.V., Buralkina N.A., Batyrova Z.K. Scoliotic deformity of the spine: epidemiology, classification, surgical treatment, prediction and correction of intraoperative blood loss. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):243–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-243-250>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сколиоз – трехплоскостная деформация позвоночника у человека. Характерной особенностью сколиоза является значительная деформация позвоночника в периоды интенсивного роста ребенка, в связи с чем заболевание является наиболее серьезной ортопедической проблемой детей и подростков. Наибольшее прогрессирование искривления позвоночника происходит в подростковом возрасте – фазе роста за счет относительного укорочения длины мышц относительно роста костей скелета [1]. По данным различных авторов, распространенность этой патологии составляет от 3,2 до 30% населения. В России насчитывается около 48 тыс. больных с данной патологией [2]. В Китае общий показатель распространенности сколиоза составляет 5,14%. У взрослых частота сколиотической деформации позвоночника колеблется от 1,4 до 12% [3, 4], у детей составляет от 1,5 до 3% [5]. Известно, что частота данной патологии примерно в 2 раза выше у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского пола [6]. Самые высокие показатели встречаемости зарегистрированы у девочек в возрасте от 14 до 15 лет (13,8%) [7].

ОСОБЕННОСТИ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

Выдающийся отечественный ортопед-травматолог В.О. Маркс подразделял сколиозы в зависимости от анатомических особенностей бокового искривления на две группы: неструктурные (простые) и структурные (сложные). К неструктурным сколиозам относится простое боковое искривление позвоночника, когда нет грубых анатомических изменений позвонков и позвоночника в целом, в частности, нет фиксированной ротации. Структурные, характеризующиеся фиксированной рота-

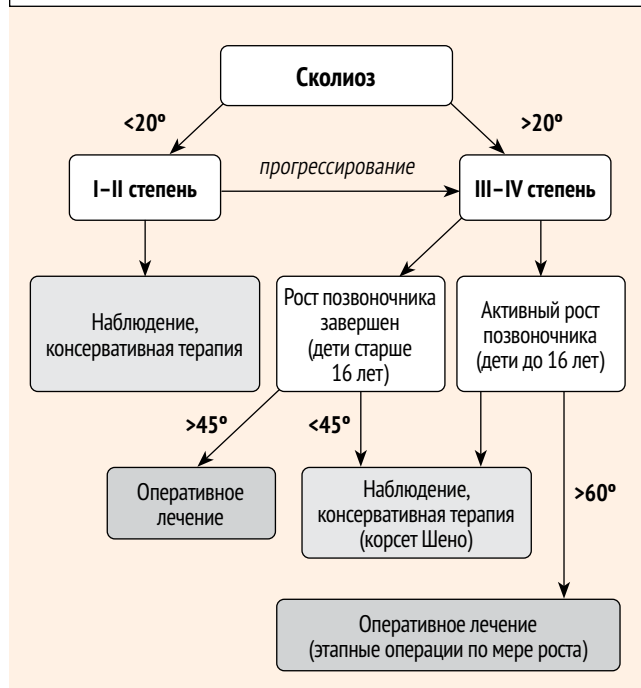
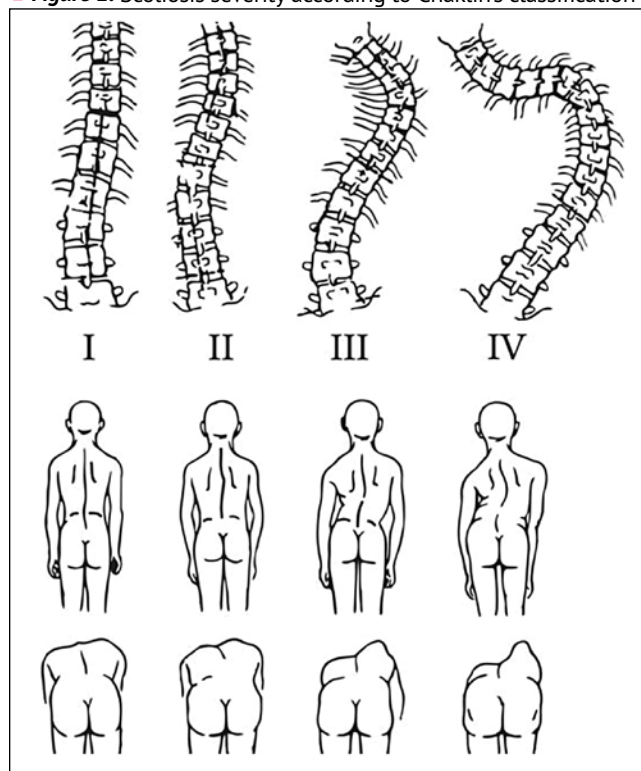
цией сколиозы в зависимости от пораженной ткани, первично или предположительно первично вовлеченной в патологический процесс, делятся на: идиопатический, невропатический (при остеомиелите, сирингомиелии, нейрофиброматозе и других неврологических заболеваниях), миопатический (обусловлены мышечной дистрофией, врожденной миопатией и амиоплазией), остеопатический (на фоне врожденных аномалий развития позвоночника), метаболический (рахит, арахнодактилия, гормональная дисрегуляция), редкие и необычные (шинный сколиоз у детей с туберкулезным кокситом и радиационный сколиоз после глубокой рентгенотерапии одной стороны позвоночника) [8]. Структуральные деформации позвоночника, происхождение которых невозможно установить, относятся к группе идиопатического сколиоза [9].

СТАДИИ СКОЛИОЗА

Согласно клинко-рентгенологической классификации по В.Д. Чаклину, различают 4 стадии сколиоза (рис. 1). Тяжесть заболевания определяется на основании количественной оценки величины основной сколиотической дуги деформации, измеряемой по методу Cobb.

Данный метод основан на изучении рентгенограмм всего позвоночника с определением угла максимальной его кривизны в положении лежа. Угол Кобба (Cobb) определяется как угол, образованный точкой пересечения перпендикуляров параллельных линий к верхней и нижней пластинам, ограничивающих искривление позвонков. Тяжелыми формами принято считать искривления, при которых величина основной дуги колеблется в пределах 70–90° по Cobb [10], а при сверхтяжелых формах – свыше 120° по Cobb [11]. Тяжесть состояния пациентов со сколиотической деформацией определяется как самим искривлением позвоночника, так и изменениями внутренних органов, происходящими за счет их дислокации

● **Рисунок 1.** Степень тяжести сколиоза по В.Д. Чаклину
 ● **Figure 1.** Scoliosis severity according to Chaklin's classification



и сдавления. Среди всех случаев заболевания тяжелая сколиотическая деформация позвоночника составляет 15–20% [12]. Если угол Кобба в коронарной плоскости превышает 90°, то это может привести к тугоподвижности и нестабильности позвоночника пациента, что приводит к деформации грудной клетки, аномальному развитию сердца и легких, нарушению дыхательной функции. Это наносит серьезный ущерб внешнему виду пациента, физиологической функции позвоночника и качеству жизни, оказывает влияние на психологическое и эмоцио-

● **Рисунок 2.** Пациентка М., 17 лет, с тяжелой формой сколиотической деформации позвоночника. Дуга по Cobb 100°
 ● **Figure 2.** A 17-year-old female patient M. with a severe form of scoliotic spinal deformity. Cobb angle = 100 degrees



A – рентгеновский снимок; B – внешний вид пациентки

нальное здоровье, социальную коммуникацию и другие аспекты, что ухудшает прогноз при ведении таких пациентов [13]. Четвертая стадия – последняя и самая тяжелая – лечится только хирургически. При этой стадии отмечается ярко выраженный внешний дефект и тяжелые последствия для организма, в частности страдают все системы и внутренние органы человека (рис. 2A и 2B).

Исследования, оценивающие естественное течение сколиозов у пациентов со сверхтяжелыми деформациями позвоночника, показали, что продолжительность жизни

таких больных без лечения резко сокращается и составляет в среднем 40–45 лет [14]. У больных с тяжелой степенью грудного сколиоза уже в подростковом возрасте развивалась недостаточность функции внешнего дыхания по рестриктивному типу вследствие деформации грудной клетки и повышения внутригрудного давления. Эти изменения сопровождались нарушениями центральной гемодинамики, признаками легочной гипертензии, диастолической дисфункции правого желудочка с формированием «кифосколиотического» сердца [15]. Отмечается рост смертности среди пациентов с нелеченым идиопатическим сколиозом вследствие кардиопульмональной недостаточности [16].

Одним из спорных вопросов при идиопатическом сколиозе, не поддающемуся коррекции, является влияние размера искривления на дыхательную функцию. В то время как пациенты с искривлением от 90° до 100° считаются подверженными риску кардиореспираторной недостаточности в более позднем возрасте, нарушение искривления ниже 90° обычно считается легким [17].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ И ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ

Сколиотическая деформация позвоночника, требующая оперативного лечения, относится к одной из наиболее сложных проблем, встречающихся в ортопедической практике. Хирургическая коррекция у таких пациентов – крайне сложный и инвазивный процесс в детской ортопедии. Фактор неизбежной кровопотери является одной из постоянных составляющих в комплексе патологических воздействий в процессе выполнения подобных операций. Несмотря на проводимые профилактические меры, кровопотеря может достигать значительных цифр и составлять несколько объемов циркулирующей крови (ОЦК) [13]. Массивное кровотечение в спинномозговой хирургии может привести к нестабильности жизненных функций пациентов, увеличить риск гипоперфузии важных органов и увеличить вероятность образования гематом, сдавления нервных пучков, повышая вероятность повторных вмешательств, необходимости аллогенного переливания крови и других последствий, которые могут серьезно повлиять на лечебный результат и прогноз. Поэтому прогнозирование и контроль периперационного кровотечения в хирургии позвоночника всегда были важными аспектами в работе операционных бригад: спинальных хирургов и анестезиологов [18]. Кровопотеря и возникающая при этом гиповолемия приводят к гипоперфузии тканей и повышенному риску некроза тканей (как это наблюдается при остром повреждении почек) [19].

Кровопотеря во время операции заднего транспедикулокорпорального винтового спондилодеза, выполняемой по поводу коррекции тяжелых сколиотических деформаций позвоночника IV степени, представляет собой значимую клиническую проблему. Сама операция относится к разряду высокотравматичных и сопровождается значительной кровопотерей как во время операции,

так и в послеоперационном периоде. При хирургической коррекции идиопатического сколиоза средний объем кровопотери составляет от 20 до 40% объема циркулирующей крови [18]. Наиболее неблагоприятны в плане интраоперационной кровопотери нейромышечные формы сколиоза, что объясняется значительной протяженностью зоны предполагаемого спондилодеза [19]. Хирургическое лечение нейромышечного сколиоза сопровождается в среднем кровопотерей около 50% ОЦК, при этом описаны и случаи потери более 90% объема циркулирующей крови [20].

Несмотря на последние достижения в области хирургических и анестезиологических методов, эта операция по-прежнему остается серьезной и связанной с риском большой кровопотери и необходимостью переливания аллогенной крови. Переливание компонентов крови само по себе связано с множеством осложнений, включая гемоконтактный механизм передачи инфекции, иммунологические перекрестные реакции, тромбоэмболические осложнения, иммуносупрессию, TRALI-синдром [19]. Эти осложнения могут привести к более длительному времени госпитализации, увеличению прямых затрат и более высокой смертности в стационаре [1]. Вопросы прогнозирования и управления кровопотерей во время операций на позвоночнике очень актуальны и обсуждаются многими авторами [1, 3, 10, 18, 20].

Прогнозирование интраоперационной кровопотери позволяет подготовить необходимые ресурсы для ее коррекции и может помочь анестезиологам и хирургам более точно подготовиться и минимизировать интраоперационную кровопотерю при проведении вмешательств у таких пациентов. В исследованиях по изучению объема кровопотери в зависимости от конкретных нервно-мышечных заболеваний выявлено, что кровопотеря увеличивается в зависимости от патологии в следующем порядке: церебральный паралич, спинальная мышечная атрофия, миеломенингоцеле и мышечная дистрофия Дюшенна [13].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ И МЕТОДЫ ЕЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничение кровопотери имеет решающее значение при попытке снизить потенциально связанные с этим осложнения и смертность. В некоторых публикациях отмечается, что пациенты с идиопатическим сколиозом, в отличие от пациентов с нейромышечным сколиозом, имели меньшую степень кровопотери во время операции [3]. Лечение кровопотери должно начинаться задолго до того, как пациент войдет в операционную. Это требует скоординированных усилий со стороны хирурга, пациента и других специалистов, а также команды анестезиологов. Хирурги также должны быть осведомлены об аддитивном эффекте продолжающейся кровопотери в послеоперационном периоде и ее влиянии на результаты лечения пациентов и стоимость медицинской помощи [1].

Кровопотеря во время процедур заднего спондилодеза чрезвычайно изменчива у детей и подростков. Эта изменчивость затрудняет планирование периперацион-

ного ухода за ребенком для этой серьезной хирургической процедуры. Выявление предоперационных триггерных показателей или конкретных групп детей, подверженных риску чрезвычайной кровопотери, поможет в более тщательном планировании анестезии и интраоперационного ведения. У пациентов и родителей будет больше времени, чтобы понять и подготовиться к сложным методам, таким как предоперационное донорство крови, аутологичные эритроциты, направленное донорство, преднамеренная гипотензия, гемодилюция и сохранение эритроцитов. Кроме того, эти методы могли бы быть более эффективно использованы, если бы были доступны лучшие методы прогнозирования кровопотери. Известны способы прогнозирования интраоперационной кровопотери при операциях на позвоночнике у больных сколиозом, основанные на сопоставлении таких факторов, как длительность хирургического вмешательства, количество позвонков, включенных в зону заднего спондилодеза позвоночника, минеральная плотность костной ткани [19], степень деформации [20].

Наиболее распространенные причины, постулируемые для наблюдаемого увеличения кровопотери, были связаны с большим количеством уровней фиксации позвоночника у пациентов с нейромышечным сколиозом. На качество гемостаза и увеличение кровопотери может влиять остеопения, снижение резерва фактора свертывания крови, а также изменения в митохондриальной структуре гладкой мускулатуры сосудов и повышение фибринолитической активности [3].

Чрезвычайно важными и универсально признанными методами ограничения интраоперационной кровопотери являются: снижение абдоминального давления с позиционированием в пронпозиции, что может быть достигнуто, если позволить животу пациента лежать на раме Уилсона или столе Джексона. Есть данные, свидетельствующие о хорошей способности стола Джексона уменьшать интраабдоминальное давление [7], что само по себе связано с уменьшением интраоперационной кровопотери [6]. Обеспечение полной декомпрессии передней брюшной стенки при дорсальной инструментальной коррекции позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери на 60% [19]. Уровень поддержки артериального давления должен быть на 20–30% ниже обычного среднего артериального давления пациента. Это может достигаться при помощи комбинации седативных средств (например, пропофола), β -блокаторов (например, метопролола) и опиоидных лекарственных средств (например, фентанила). Контролируемая гипотензия впервые описана WJ. Gardner при резекции менингиомы обонятельной бороздки в 1946 г. [5]. Проведено исследование у 327 педиатрических пациентов, перенесших операцию по поводу подросткового идиопатического сколиоза, в ходе которого установлено, что порог среднего артериального давления 65 мм рт. ст. во время анестезии сокращал интраоперационную кровопотерю на 33%, если она индуцировалась во время разреза [19]. Кроме того, авторы сообщили о полулинейной зависимости между средним артериальным давлением во время разреза и интра-

операционной кровопотерей. Главной проблемой, связанной с гипотензивной анестезией, является гипоперфузия центральной нервной системы и внутренних органов. Гипоперфузия головного и спинного мозга потенциально может привести к инфаркту здоровой нервной ткани и вызвать необратимую сенсомоторную травму.

Увеличивает риск интраоперационной кровопотери и необходимость переливания крови гипотермия, определяемая как температура ядра менее 36 °C, что приводит к относительной гипокоагуляции. Считается, что это происходит вторично по отношению к ингибированию тромбоксансинтазы вследствие блокирования тромбоксана A2 – простагландина, ответственного за агрегацию тромбоцитов в нормальных условиях [18].

Технологии аутоотрансфузии – острая нормоволемическая гемодилюция и использование во время операции аппаратного сбора и реинфузии излившейся крови. Обе эти технологии связаны с минимизацией потери эритроцитов во время интраоперационного кровотечения. Острая нормоволемическая гемодилюция является более старой из двух технологий и включает предоперационную инфузию с восполнением объема с использованием кристаллоидов или коллоидов. Разбавленный внутрисосудистый объем приводит к тому, что с каждым миллилитром крови теряется меньше клеток, замедляются истощение общей емкости для переноса кислорода, которое происходит при потере крови. Этот метод приобрел популярность в 1990-х гг., особенно при операциях по коррекции сколиотической деформации позвоночника у детей [15]. Однако ввиду простоты выполнения, контролируемости процедуры она актуальна и применяется при разнообразных операциях, связанных с повышенной травматичностью и значительной кровопотерей [21–23]. Интраоперационная реинфузия крови – это технология, при которой излившаяся в рану кровь собирается, фильтруется, отмывается и возвращается пациенту. Наиболее убедительные доказательства эффективности использования аппаратной реинфузии крови по сравнению с традиционным лечением были получены в исследовании у пациентов, перенесших операцию по коррекции идиопатического сколиоза. Пациенты, получившие процедуру интраоперационной реинфузии крови, имели значительно более низкие интраоперационные и периоперационные потребности в переливании крови [19]. Множественные ретроспективные исследования по использованию аппаратной реинфузии крови дали аналогичные результаты [8]. Все вышеперечисленное показывает, что аппаратная реинфузия крови снижает частоту аллогенных переливаний и объем переливаемых аллогенных продуктов крови [4]. Другим серьезным недостатком аппаратной реинфузии крови является то, что эта методика не сохраняет тромбоциты и факторы свертывания крови. Аппаратом сохраняются только эритроциты, что позволяет избежать только некоторых рисков аллогенного переливания. Использование аппаратной реинфузии крови признано экономически эффективным [8].

Переливание препаратов крови. Переливание эритроцитных компонентов при заранее определенных

уровнях гемоглобина, соответствующих национальным рекомендациям (менее 80 г/л), ранняя трансфузия тромбоцитов и фибриногена при доказанной коагулопатии могут положительно влиять на послеоперационный исход. Использование для прогноза и принятия решения о коррекции коагулопатии ротационной тромбоэластометрии во время операции по коррекции сколиоза помогает проводить таргетную терапию и снизить потребление препаратов крови [22]. В случаях значительной интраоперационной кровопотери может потребоваться переливание крови от 2 до 6 единиц. Современное переливание крови считается безопасным, но все еще существует риск заражения вирусом иммунодефицита человека или гепатитом С, гемолитической (или другой) реакции на переливание крови и развития заболевания «трансплантат против хозяина». Массивные переливания также могут сопровождаться метаболическими нарушениями, включая гипомагниемия, гипохлоремия, гиперкалиемию, разжижение факторов свертывания крови и гипотермию. Циркуляторная перегрузка, связанная с переливанием крови [24], развитие TRALI-синдрома (T-Transfusion, R-Related, A-Acuted, L-Lung, I-Injury) – трансфузионно-ассоциированное поражение легких. По мнению специалистов Национального института сердца, легких и крови (США), TRALI-синдром – остро возникающая гипоксемия в первые 6 ч после гемотрансфузии при обязательном развитии инфильтратов в легких, отсутствии левожелудочковой недостаточности или других причин развития отека легких [20]. Связанное с переливанием острое повреждение легких (TRALI) может возникнуть во время или после переливания и остается основной причиной заболеваемости и смертности, связанных с переливанием крови [25]. Исходя из вышесказанного, важно минимизировать интраоперационную кровопотерю, что, в свою очередь, снижает риск переливания крови [17].

Применение препаратов транексамовой кислоты.

Существуют различные природные антагонисты плазминогена в кровообращении, например антиплазмин. В нормальных условиях активность антифибринолитических веществ в кровообращении во много раз выше, чем у фибринолитических веществ, поэтому фибринолитического кровотечения не произойдет. Однако эти антагонисты не могут блокировать плазмин, который активируется компонентами, поглощенными сетью фибрина. Плазмин может расщеплять аргининовые и лизиновые пептидные цепи фибриногена в нейтральной среде, что приводит к деградации фибрина, растворению сгустков крови и кровотечению. Транексамовая кислота является синтетическим производным и гомологом лизина, который может проходить через гематоэнцефалический барьер. Он обладает высоким сродством к месту связывания лизина фибриногена, который может блокировать взаимодействие между фибриногеном, содержащим остатки лизина, и тяжелыми цепями плазмينا, предотвращая деградацию фибринолитических ферментов фибрина и тем самым играя гемостатический эффект в периоперационном периоде хирургии позвоночника.

Доза применяемой транексамовой кислоты варьировалась от 5 мг/кг до 100 мг/кг болюсом, с поддерживающей дозой от 10 до 30 мг/кг/ч. Результаты показали, что высокая доза транексамовой кислоты была эффективна в снижении кровопотери во время операции по поводу идиопатического сколиоза у подростков, и разница была статистически значимой. Высокая доза внутривенно введенной транексамовой кислоты уменьшила кровопотерю во время операции по поводу идиопатического сколиоза у подростков и не приводила к какому-либо значительному тромбоэмболическому событию и развитию судорог. Таким образом, высокая доза, по-видимому, эффективна и безопасна для хирургии подросткового идиопатического сколиоза [14]. В другом исследовании также отмечают благоприятное влияние высоких доз транексамовой кислоты 30 мг/кг с дальнейшей поддерживающей дозой 1 мг/кг/ч на снижение хирургического кровотечения [8].

Также получены достоверные данные, свидетельствующие об уменьшении кровопотери по дренажным системам в послеоперационном периоде. Указанные обстоятельства позволяют сделать заключение, что своевременное (до операции, в процессе выполнения операции) начало введения ТК является технологическим приемом, значимо влияющим на величину послеоперационной кровопотери [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интраоперационная кровопотеря во время выполнения операций по поводу коррекции сколиотической деформации позвоночника задним доступом требует многоэтапного подхода к ее профилактике и лечению. Операционная бригада должна иметь высокую степень подготовки к кровопотере при любой операции на позвоночнике при сколиозе в детской возрастной группе независимо от этиологии и хирургического подхода к коррекции [13]. Ограничение кровопотери имеет решающее значение при попытке снизить потенциальную, связанную с этим заболеваемость смертность. Массивное кровотечение в спинномозговой хирургии может привести к нестабильным жизненным показателям пациентов, увеличить риск гипоперфузии важных органов и увеличить вероятность образования гематомы, сдавления нерва, вторичной операции, аллогенного переливания крови и других событий, которые могут серьезно повлиять на хирургический эффект и прогноз пациентов [14].

Прогнозирование, в т. ч. редооперационная оптимизация, позволяет подготовить необходимые ресурсы. На интраоперационном этапе с целью ограничения кровопотери необходима минимизация абдоминального давления при положении в prone-позиции за счет применения рамы Уилсона или стола Джексона, контролируемая гипотензия с порогом среднего артериального давления 65 мм рт. ст., предотвращение гипотермии, острая нормоволемическая гемодилуция и аппаратный сбор и реинфузия излившейся крови. Прогнозирование

кровопотери во время операции по коррекции сколиотической деформации позвоночника служит надежным средством получения опережающей информации с позиций персонифицированного подхода о количественных показателях ожидаемой интраоперационной кровопотери, реальной опасности развития геморрагического синдрома и может использоваться с целью оптимизации системы периоперационного кровосбережения в хирургии сколиоза [18].

Поступила / Received 25.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022
Принята в печать / Accepted 04.03.2022



Список литературы / References

1. Takeuchi R., Mutsuzaki H., Matakai Y., Kamada H. Progressive age and other factors affecting scoliosis severity in cerebral palsy patients. *J Rural Med.* 2020;15(4):164–169. <https://doi.org/10.2185/jrm.2020-013>.
2. Рябых С.О., Савин Д.М., Медведева С.Н., Губина Е.Б. Опыт лечения нейрогенных деформаций позвоночника. *Гений ортопедии.* 2013;1(1):87–92. Режим доступа: <https://ilizarov-journal.com/index.php/genius/article/view/2168>.
3. Ryabykh S.O., Savin D.M., Medvedeva S.N., Gubina E.B. The experience in treatment of the spine neurogenic deformities. *Genij Ortopedii* 2013;1(1):87–92. (In Russ.) Available at: <https://ilizarov-journal.com/index.php/genius/article/view/2168>.
4. Youssef J.A., Orndorff D.O., Patty C.A., Scott M.A., Price H.L., Hamlin L.F. et al. Current status of adult spinal deformity. *Global Spine J.* 2013;3(1):51–62. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326950>.
5. Schwab F.J., Smith V.A., Biserni M., Gamez L., Farcy J.P., Pagala M. Adult scoliosis: a quantitative radiographic and clinical analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(4):387–392. <https://doi.org/10.1097/00007632-200202150-00012>.
6. Садовая Т.Н., Цыцорина И.А. Скрининг деформаций позвоночника у детей как компонент охраны здоровья населения. *Политравма.* 2011;3(3):23–28. Режим доступа: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/issue/view/issue/23/21>.
7. Sadovaya T.N., Tsytsorina I.A. Screening of spinal deformations in children as component of population health protection. *Polytrauma.* 2011;3(3):23–28. (In Russ.) Available at: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/issue/view/issue/23/21>.
8. Thomas J.J., Stans A.A., Milbrandt T.A., Kremers H.M., Shaughnessy W.J., Larson A.N. Trends in Incidence of Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Modern US Population-based Study. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(6):327–332. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001808>.
9. Hengwei F., Zifang H., Qifei W., Weiqing T., Nali D., Ping Y., Junlin Y. Prevalence of Idiopathic Scoliosis in Chinese Schoolchildren: A Large, Population-Based Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(3):259–264. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001197>.
10. Чарнаштан Д.В., Цуканов А.Н., Николаев В.И., Гракович Р.И., Валетко А.А., Малков А.Б. и соавт. *Диагностика сколиоза и пути ее оптимизации. Практическое пособие для врачей.* Гомель; 2015. 25 с. Режим доступа: https://www.rcrm.by/download/posob_doktor/2015-12.PDF.
11. Charnashtan D.V., Tsukanov A.N., Nikolaev V.I., Grakovich R.I., Valetko A.A., Malkov A.B. et al. *Diagnosis of scoliosis and ways of its optimization. A practical guide for doctors.* Gomel; 2015. 25 p. (In Russ.) Available at: https://www.rcrm.by/download/posob_doktor/2015-12.PDF.
12. Лебедева М.Н. Клинико-функциональные характеристики тяжелых форм сколиотических деформаций позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2008;4(4):65–71. <https://doi.org/10.14531/ss2008.4.65-71>.
13. Lebedeva M.N. Clinical-functional characteristics of patients with severe scoliosis. *Hirurgia Pozvonochnika.* 2008;4(4):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2008.4.65-71>.
14. Виссарионов С.В., Филиппова А.Н., Кокушин Д.Н., Мурашко В.В., Белянчиков С.М., Хусаинов Н.О. Хирургическая коррекция тяжелых форм идиопатического кифосколиоза у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2019;3(3):5–14. <https://doi.org/10.17816/PTORS735-14>.
15. Vissarionov S.V., Filippova A.N., Kokushin D.N., Murashko V.V., Belyanchikov S.M., Khusainov N.O. Surgical correction of severe forms of idiopathic kyphoscoliosis in children. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2019;3(3):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PTORS735-14>.
16. Михайловский М.В., Лебедева М.Н., Садовая Т.Н., Губина Е.В., Сарнадский В.Н. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов со сверхтяжелыми формами идиопатического сколиоза. *Хирургия позвоночника.* 2009;2(2):38–47. <https://doi.org/10.14531/ss2009.2.38-47>.
17. Mikhailovsky M.V., Lebedeva M.N., Sadovaya T.N., Gubina E.V., Sarnadsky V.N. Immediate and long-term outcomes of surgical treatment of patients with super severe idiopathic scoliosis. *Hirurgia Pozvonochnika.* 2009;2(2):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2009.2.38-47>.
18. Di Silvestre M., Zanirato A., Greggi T., Scarale A., Formica M., Valleria D. et al. Severe adolescent idiopathic scoliosis: posterior staged correction using a temporary magnetically-controlled growing rod. *Eur Spine J.* 2020;29(8):2046–2053. <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06483-8>.
19. Бакланов А.Н., Колесов С.В., Шавырин И.А. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с тяжелыми деформациями позвоночника при использовании винтовых и гибридных металлоконструкций. *Травматология и ортопедия России.* 2014;1(1):34–43. Режим доступа: <https://journal.mniio.org/jour/article/view/41/39>.
20. Baklanov A.N., Kolesov S.V., Shavyrin I.A. Comparative analysis of results of treatment of patients with severe spinal deformities using screw and a hybrid hardware. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2014;1(1):34–43. (In Russ.) Available at: <https://journal.mniio.org/jour/article/view/41/39>.
21. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю. Идиопатический сколиоз. Часть 1. *Доктор.Ру.* 2010;5(3):38–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopatcheskij-skoliz-chast-1>.
22. Dudin M.G., Pinchuk D.Yu. Idiopathic scoliosis. Part 1. *Doktor.Ru.* 2010;5(3):38–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopatcheskij-skoliz-chast-1>.
23. Автандилов А.Г., Ветрилэ С.Т., Еналдиева Р.В., Неманова Д.И., Кулешов А.А. Неинвазивная предоперационная оценка состояния кардиореспираторной системы у подростков с тяжелой степенью грудного сколиоза. *Хирургия позвоночника.* 2004;2(2):45–48. Режим доступа: <https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1033>.
24. Avtandilov A.G., Vetrile S.T., Enalidieva R.V., Nemanova D.I., Kuleshov A.A. Noninvasive preoperative assessment of the cardiorespiratory system in patient with severe thoracic scoliosis. *Hirurgia Pozvonochnika.* 2004;2(2):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1033>.
25. Kempen D.H.R., Heemskerk J.L., Kaçmaz G., Altena M.C., Reesink H.J., Vanhommerig J.W., Willigenburg N.W. Pulmonary function in children and adolescents with untreated idiopathic scoliosis: a systematic review with meta-regression analysis. *Spine J.* 2021;S1529-9430(21)01093-7. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.12.011>.
26. Shrestha I.K., Ruan T.Y., Lin L., Tan M., Na X.-Q., Qu Q.-C. et al. The efficacy and safety of high-dose tranexamic acid in adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02158-8>.
27. De Santis V., Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: rationale, methodologies, and literature review. *Br J Anaesth.* 2015;115(3):357–365. <https://doi.org/10.1093/bja/aev162>.
28. Fernandes P., Soares Do Brito J., Flores I., Monteiro J. Impact of Surgery on the Quality of Life of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Iowa Orthop J.* 2019;39(2):66–72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047296/>.
29. Лебедева М.Н. Способ прогнозирования интраоперационной кровопотери у больных с идиопатическим сколиозом. Патент RU 2635503 C1, 23.11.2016. Режим доступа: https://i.moscow/patents/RU2635503C1_20171113.
30. Lebedeva M.N. A method for predicting intraoperative blood loss in patients with idiopathic scoliosis. Patent RU 2635503 C1, 23.11.2016. (In Russ.) Available at: https://i.moscow/patents/RU2635503C1_20171113.
31. Bansal N., Kaur G., Garg S., Gombar S. Acute normovolemic hemodilution in major orthopedic surgery. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(5 Suppl):S844–S848. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.06.017>.
32. Takekawa D., Saito J., Kinoshita H., Hashiba E.I., Hirai N., Yamazaki Y. et al. Acute normovolemic hemodilution reduced allogeneic blood transfusion without increasing perioperative complications in patients undergoing free-flap reconstruction of the head and neck. *J Anesth.* 2020;34(2):187–194. <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02714-5>.
33. Saito J., Masui K., Noguchi S., Nakai K., Tamai Y., Midorikawa Y. et al. The efficacy of acute normovolemic hemodilution for preventing perioperative allogeneic blood transfusion in gynecological cancer patients. *J Clin Anesth.* 2020;60:42–43. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.08.025>.
34. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840–1853. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-860809>.
35. Tung J.P., Chiaretti S., Dean M.M., Sultana A.J., Reade M.C., Fung Y.L. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Rev.* 2022;100926. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100926>.

Информация об авторах:

Смирнов Игорь Валерьевич, ведущий врач анестезиолог-реаниматолог, АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; smirnov@medicina.ru

Ройтберг Григорий Ефимович, президент, АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; contact@medicina.ru

Лазарев Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 79951131285@list.ru

Буралкина Наталия Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_buralkina@oparina4.ru

Батырова Залина Кимовна, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; linadoctor@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Smirnov, Leading Anesthesiologist-Resuscitator, JSC "Medicine"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; smirnov@medicina.ru

Gregory E. Rojtberg, President, JSC "Medicine"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; contact@medicina.ru

Vladimir V. Lazarev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 79951131285@list.ru

Natalia A. Buralkina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Surgical Department of the Department of Operative Gynecology and General Surgery, Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_buralkina@oparina4.ru

Zalina K. Batyrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the 2nd Gynecological Department (Gynecology of Children and Youth), Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; linadoctor@mail.ru

Синдром стрептококкового токсического шока у подростка

Н.А. Рыжакова¹, Т.С. Кривоногова¹, Е.В. Голикова^{1✉}, golikov@sibmail.com, В.А. Желев¹, Е.В. Лошкова¹, А.А. Терентьева¹, А.Л. Солнышко², Т.В. Ваганова², Т.С. Люлька¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4

Резюме

Особой формой стрептококковой инфекции является стрептококковый синдром токсического шока, характеризующийся быстрым развитием симптомов и высокой летальностью. Приведен клинический случай: пациентка О., 14 лет, доставлена в инфекционное отделение ОГАУЗ ДБ №1 бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на одышку, рвоту, жидкий стул в состоянии средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Диагноз при поступлении «Острый инфекционный гастроэнтерит средней степени тяжести. Острое респираторное заболевание ринофарингит, острый бронхит, пневмония (?), ДН1». При обследовании в общем анализе крови анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, в биохимическом анализе крови – повышение СРБ, в коагулограмме – повышены МНО, АПТВ, РФМК, снижен ПТИ, в анализах мочи – белок, эритроциты, на рентгенограмме – двусторонний плевральный выпот, в бак. посевах мокроты – *Streptococcus oralis* 10/3 КОЕ/мл, ПЦР SARS-CoV-2: отрицательно, анализ крови на антистрептолизин-О (АСЛ-О): 800 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл), кровь на стерильность 19.05.20: роста бактериальной микрофлоры не обнаружено. После получения лабораторных данных выставлен диагноз «Острый гломерулонефрит (?), острая кишечная инфекция. Двухсторонний гидроторакс. ДВС. Анемия 1-й степени». Окончательный диагноз «Острый постстрептококковый гломерулонефрит с дебютом в виде синдрома стрептококкового токсического шока, период развернутых клинико-лабораторных изменений со снижением в дебюте функции почек в виде ОПН, восстановительный период». На фоне проведенного лечения: два курса антибиотикотерапии (цефотаксим, амоксициллин), инфузионная терапия, пульс-терапия метипредом (пять пульсов), двукратное переливание свежезамороженной плазмы, преднизолон, лазикс, верошпирон, энап, курантил, гепарин и другая терапия сопровождения – отмечена выраженная позитивная клинико-лабораторная динамика. Находилась на стационарном лечении 43 дня, из которых 9 – в реанимационном отделении (пять суток на ИВЛ). На 44-й день ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение педиатра, детского нефролога по месту жительства.

Ключевые слова: синдром токсического шока, подростки, стрептококковая инфекция группы А, лечение, антибиотикотерапия

Для цитирования: Рыжакова Н.А., Кривоногова Т.С., Голикова Е.В., Желев В.А., Лошкова Е.В., Терентьева А.А., Солнышко А.Л., Ваганова Т.В., Люлька Т.С. Синдром стрептококкового токсического шока у подростка. *Медицинский совет.* 2022;16(6):251–255. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-251-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Streptococcal toxic shock syndrome in an adolescent

Natalia A. Ryzhakova¹, Tatiana S. Krivonogova¹, Elena V. Golikova^{1✉}, golikov@sibmail.com, Viktor A. Zhelev¹, Elena V. Loshkova¹, Alla A. Terentyeva¹, Andrey L. Solnyshko², Tatiana V. Vaganova², Tatiana S. Liulka²

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

A special form of streptococcal infection is streptococcal toxic shock syndrome (STS), characterized by rapid development of symptoms and high mortality. Patient O., 14 years old, was taken to the infectious diseases department of OGAUZ DBNo. 1 by the SMP team with complaints of shortness of breath, vomiting, loose stools in a state of moderate severity due to intoxication syndrome. Diagnosis upon admission: Acute infectious gastroenteritis of moderate severity. Acute respiratory infections rhinopharyngitis, acute bronchitis, pneumonia (?), DN1. During examination in the UAC, anemia, leukocytosis, acceleration of ESR, in the biochemical blood analysis – an increase in CRP, in the coagulogram – increased INR, APTT, RFMC, decreased PTI, in urine tests – protein, erythrocytes, on the X-ray – bilateral pleural effusion, in the tank. sputum culture – *Streptococcus oralis* 10/3 KOE/mL, PCR SARS-CoV-2: negative, blood test for antistreptolysin-O (ASL-O): 800 IU/mL (norm up to 200 IU/mL), blood for sterility 19.05.20: no bacterial microflora growth was detected. After receiving laboratory data, the diagnosis was made: Acute glomerulonephritis?, Acute intestinal infection. Double-sided hydrothorax. Internal combustion engine. Anemia of the 1st degree. The final diagnosis: Acute post-streptococcal glomerulonephritis with a debut in the form of streptococcal toxic shock syndrome, a period of extensive clinical and laboratory changes, with a decrease in the debut of kidney function in the form of acute renal failure, recovery period. Against the background of the treatment (2 courses of antibiotic therapy (cefotaxime, amoxicillin), infusion therapy, pulse therapy with metipred (5 pulses), double transfusion of freshly frozen plasma, prednisone, lasix, veroshpiron, enap, curantil, heparin, and other accompanying therapy), pronounced positive clinical

and laboratory dynamics was noted. She was hospitalized for 43 days, of which 9 days were in the intensive care unit (5 days on a ventilator). On the 44th day, the child was discharged in a satisfactory condition with recommendations under the supervision of a pediatrician, a pediatric nephrologist at the place of residence

Keywords: toxic shock syndrome, adolescents, streptococcal infection A, treatment, antibiotic therapy

For citation: Ryzhakova N.A., Krivonogova T.S., Golikova E.V., Zhelev V.A., Loshkova E.V., Terentyeva A.A., Solnyshko A.L., Vaganova T.V., Liulka T.S. Streptococcal toxic shock syndrome in an adolescent. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):251–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-251-255>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Стрептококковая инфекция группы А (бета-гемолитический стрептококк группы А – БГСА) в течение многих лет сохраняет актуальность в педиатрии в связи с ее широкой распространенностью и значимой ролью в развитии жизнеугрожающих состояний. Имеющая место тревожная тенденция к росту числа тяжелых форм и летальности связана с появлением новых высоковирулентных штаммов *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), способных секретировать цитолитины и пирогенные экзотоксины [1]. Экспрессируемые на поверхности *S. pyogenes* многочисленные факторы вирулентности (*S. pyogenes* *NADase*, стрептолизин О, М-белок) позволяют микроорганизму ускользать от фагоцитоза, разрушать иммуноглобулины, повреждать клетки хозяина, индуцировать аутоиммунные реакции [1]. Продуцируемые БГСА пирогенные экзотоксины получили название суперантигенов по причине наиболее мощной способности стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов и индукцию цитокинов Th-1 типа: TNF- α , TNF- β , IL-2, IL-6, IL-1 и IFN- γ . «Цитокиновый шторм» обуславливает быстрое развитие гипертермии, сыпи и шока (повышается проницаемость капилляров с последующей гипотензией, тромбоцитопенией, нарушением кровообращения и полиорганной недостаточностью) [1–3].

Клинические формы БГСА характеризуются широким разнообразием: от поверхностных (тонзиллофарингит, отит, синусит, рожа) до инвазивных (флегмона, некротический фасциит, миозит, менингит, пневмония, перитонит, эндокардит, артрит, скарлатина, сепсис) и иммунопатологических вариантов (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, постстрептококковые аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, причем различные штаммы ответственны за определенные клинические варианты) [4–6]. Особой формой стрептококковой инфекции является стрептококковый синдром токсического шока (ССТШ), характеризующийся внезапным и исключительно быстрым развитием симптомов, прогрессирующим ухудшением состояния. Исход заболевания в этом случае всецело зависит от своевременности постановки диагноза и незамедлительного назначения адекватной терапии. С целью привлечения внимания к этой пробле-

ме и повышения компетентности врачей в вопросах диагностики и лечения детей с ССТШ приводим описание данного клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная О., 14 лет, в состоянии средней тяжести доставлена 16.05.2020 г. в инфекционное отделение ОГАУЗ ДБ №1 бригадой СМП с жалобами на одышку, рвоту, жидкий стул.

Анамнез жизни: ребенок от третьей неосложненной беременности, срочных родов на 40-й нед. гестации. Масса тела при рождении 3 540 г, длина тела 54 см. Росла и развивалась по возрасту. Вакцинирована по национальному календарю. В анамнезе положительные пробы на туберкулез (диспансерный учет у фтизиатра с DS: инфицирование МТБ, пролечена, снята с учета в 2017 г.). Аллергологический анамнез спокоен. Наследственность хронической патологией не отягощена.

Анамнез заболевания. Заболела остро 04.05.2020 г. с повышения температуры до 38 °С, появления кашля, гнойного отделяемого из носа, гнойной и геморрагической сыпи различного диаметра на верхних и нижних конечностях. Принимала аспирин, на фоне которого отмечалось кратковременное снижение температуры. Симптоматика прогрессировала: с 13.05.2020 г. появилась рвота, жидкий стул до четырех раз в день, с 15.05.2020 г. Усенок – одышка, макрогематурия, в ночь одышка усилилась, была вызвана бригада СМП. Госпитализирована в 5:30 16.05.2020 г.

При поступлении состояние средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Температура тела 37,5 °С, частота дыханий 34 в минуту, пульс – 120 в минуту, SpO₂ – 96–98%. В зеве – яркая гиперемия небных дужек и миндалин, налетов нет. Носовое дыхание затруднено. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Кровоизлияние в левый глаз. На теле и конечностях множественные папулезные элементы и экскориации. При перкуссии легких выявлено притупление легочного звука в нижней половине грудной клетки с обеих сторон, при аускультации дыхание над легкими жесткое, ослаблено в нижних отделах, здесь же выслушиваются крепитирующие хрипы. Одышка смешанного характера. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки не увеличены. Стул накануне водянистый.

Диагноз при поступлении «Острый инфекционный гастроэнтерит средней степени тяжести. Острое респираторное заболевание (ОРЗ) ринофарингит, острый бронхит, пневмония (?), ДН1».

Назначено лечение: полисорб, аципол, цефотаксим 1500 мг два раза в/м, увлажненный кислород, називин.

В 8:45 16.05.2020 г. дежурным врачом отмечено ухудшение состояния ребенка за счет нарастания дыхательной недостаточности: тахипноэ до 50–60 в минуту, дыхательные экскурсии с участием вспомогательной мускулатуры, вынужденное положение тела, SaO₂ 91–95%. Ребенок переведен в отделение реанимации. Отмечена пастозность лица, отечность голеностопных суставов, мраморность, бледность кожных покровов, симптом «бледного пятна» более 4 с, похолодание конечностей, ослабление периферической пульсации, аускультативно глухость сердечных тонов, АД 150/111 мм рт. ст., пульс 130 в минуту, аускультативная картина в легких прежняя. Подключена инфузионная терапия.

В 9:10 16.05.2020 г. ребенок переведен на ИВЛ. При постановке желудочного катетера было получено скудное отделяемое по типу кофейной гущи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

ОАК 16.05.2020 г.: Нб – 106 г/л, эритроциты – $3,75 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $541 \times 10^9/л$, лейкоциты – $18,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные – 77%, лимфоциты – 12%, моноциты – 9%, базофилы – 2%, СОЭ – 48 мм/ч.

Биохимический анализ крови 16.05.2020 г.: белок – 66,4 г/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, калий – 6,04 ммоль/л, кальций – 1,9 ммоль/л, СРБ – 14,6 мг/л.

Коагулограмма 16.05.2020 г.: повышены МНО, АПТВ, РФМК, снижен ПТИ (гипокоагуляция).

ОАМ 16.05.2020 г.: эритроциты в большом количестве, лейкоциты 20–30 в п/з, цилиндры зернистые 1–2 в п/з, белок 4,95 г/л, удельный вес 1 015, цвет коричневый. Анализ мочи по Аддис – Каковскому 26.05.2020 г.: лейкоциты 19 500 000, эритроциты 94 500 000, белок 0,27 г/л, количество мочи 1250 мл, анализ мочи по Зимницкому 10.06.2020 г.: 1 уд. вес 1002–1010, белок 0,11–0,66 г/л, дневной диурез 1 650 мл, ночной диурез 930 мл. ОАМ в динамике 20.06.2020 г.: эритроциты 15–20 в поле зрения, лейкоциты 2–3–4 в поле зрения, плоский эпителий 1–2–3 в поле зрения, удельный вес 1 015, белок 0,27 г/л, Рн – 6,5, цвет – светло-желтая, глюкоза – отрицательно.

Рентгенография органов грудной клетки 16.05.2020 г.: признаки двухстороннего уплотнения легочной ткани (более соответствуют отечным изменениям) с наличием скопления жидкости в плевральных полостях.

Плевральная пункция 16.05.2020 г.: справа получено 800 мл, слева – 500 мл серозной жидкости. Микроскопия плевральной жидкости: эритроциты свежие – 10–15–20 в поле зрения, лейкоциты – 2–3–4, встречаются скоплениями, биохимический анализ плевральной жидкости:

общий белок 13,2 г/л, холестерин 0,11 ммоль/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, СРБ 5,8.

Бак. посев мокроты 18.05.2020 г.: *Streptococcus oralis* 10³ КОЕ/мл.

ПЦП SARS-CoV-2 16.05.2020 г.: отрицательно.

Seroproteins 19.05.2020 г.: albumin 50,71 г/л, alpha I 5,85 г/л, alpha II – 15,47 г/л, bet 9,09 г/л, gamma 18,88 г/л.

ЭКГ 16.05.2020 г.: вертикальное положение электрической оси сердца, ритм синусовый правильный, ЧСС 125 уд/мин, низковольтная ЭКГ, повышение электрической активности левого желудочка, нарушения хода возбуждения по миокарду желудочков, нарушения фазы реполяризации желудочков.

ИФА на ВИЧ, гепатиты, псевдотуберкулез, иерсиниоз, герпес, ВЭБ, ЦМВИ 16.05.2020 г.: отрицательно.

Иммунный статус 19.05.2020 г.: нейтрофилез, лимфоцитопения.

УЗИ сердца 16.05.2020 г.: нормальные размеры камер сердца, клапанный аппарат без структурных и функциональных изменений, сократительная способность левого желудочка в норме, перикард б/о.

УЗИ ОБП и почек 18.05.2020 г.: почки овальной формы расположены типично. Контуры ровные четкие. Размеры правой почки 108–143 мм, левой – 112–145 мм. Паренхима без изменений, васкуляризация нормальная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Мочевой пузырь: контуры четкие ровные, форма овальная. Содержимое однородное. В области малого таза жидкость около 350 мл. Заключение – асцит. Печень не увеличена, контуры четкие, ровные, край острый, паренхима; структура однородная, эхогенность обычная, желчные протоки не изменены, сосуды не изменены. Поджелудочная железа, желчный пузырь, селезенка без патологических изменений.

Спиральная компьютерная томография головного мозга 18.05.2020 г.: структурных изменений головного мозга, костей черепа не выявлено.

Спиральная компьютерная томография грудной клетки 18.05.2020 г.: интерстициальные изменения в легких. Признаки интерстициального отека в задних отделах легких с обеих сторон. Реактивный выпот в плевральных полостях.

СМАД 27.05.2020 г.: средние цифры АД днем 126/80 мм рт. ст. Вариабельность САД и ДАД днем сохранена. Средние цифры АД ночью 126/85 мм рт. ст. Средние цифры АД за сутки 126/82 мм рт. ст. Суточный индекс САД и ДАД нарушен по типу «парадоксальное ночное повышение» (найт-пикер). Величина утреннего подъема САД и ДАД – норма.

Анализ крови на антистрептолизин-О (АСЛ-О) 27.06.2020 г.: 800 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл).

Кровь на стерильность 19.05.2020 г.: роста бактериальной микрофлоры не обнаружено.

После получения лабораторных данных выставлен диагноз «Острый гломерулонефрит (?), ОКИ. Двухсторонний гидроторакс. ДВС. Анемия первой степени».

Пациентка 25.05.2020 г. переведена в нефрологическое отделение с диагнозом «Острый гломерулонефрит

с нефритическим синдромом, период развернутых клиничко-лабораторных изменений, острое повреждение почек, восстановительный период».

При переводе – состояние средней тяжести, отмечается одутловатость лица, отечность передней брюшной стенки, бледность кожных покровов, на коже элементы сыпи без свежих высыпаний, синяки.

Были проведены консультации лор-врача, ревматолога, окулиста. С целью исключения аутоиммунных заболеваний (синдромов Вегенера, Гудпасчера, МПА, СКВ) проведено дополнительное исследование крови на АТ к базальной мембране, АНФ, АТ к натуральной ДНК, АТ к цитоплазме нейтрофилов, АТ к миелопероксидазе, АТ к протеазе-3, волчаночный антикоагулянт. Все результаты отрицательные.

За время нахождения в стационаре ребенок получил следующее лечение: два курса антибиотикотерапии (цефотаксим, амоксициллин), инфузионная терапия, пульс-терапия Метипредом (пять пульсов), двукратное переливание свежесмороженной плазмы, Преднизолон, Лазикс, Верошпирон, Энап, Курантил, Гепарин и другая терапия сопровождения. На фоне проводимого лечения отмечена выраженная позитивная динамика: самочувствие улучшилось, симптоматика нивелирована, купирована воспалительная реакция по результатам лабораторного обследования (нормализовался уровень СРБ, мочевины, креатинина, показатели гемостаза).

Девочка находилась на стационарном лечении 43 дня, из которых 9 – в реанимационном отделении (5 – на ИВЛ). На 44-й день ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение педиатра, детского нефролога по месту жительства.

Окончательный диагноз «Острый постстрептококковый гломерулонефрит с дебютом в виде синдрома стрептококкового токсического шока, период развернутых клиничко-лабораторных изменений со снижением в дебюте функции почек в виде ОПН, восстановительный период».

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клиничко-лабораторные данные соответствуют критериям диагностики стрептококкового СТШ¹. Диагноз является вероятным, поскольку высокий уровень АСЛ-О свидетельствует о переносимой ребенком стрептококковой инфекции, и сочетается с проявлениями полиорганной дисфункции (острая почечная недостаточность, синдром гемокоагуляционных нарушений, респираторный дистресс-синдром, генерализованная полиморфная, в т. ч. геморрагическая, сыпь). Отсутствие гипотонии как одного из критериев СТШ у детей является возрастной особенностью [1, 7, 8] и не исключает диагноза. Фактом, подтверждающим стрептококковую природу болезни, стал высокий уровень антистрептолизина-О. Типичный для β-гемолитиче-

ского стрептококка группы А гемолиз эритроцитов связан с воздействием на эритроциты стрептолизина-О, выявление антител к которому является на сегодняшний день золотым стандартом диагностики инфекции. Высокая концентрация СРБ также подтверждает бактериальную природу воспаления. Имевший место синдром дыхательных нарушений связан с характерной особенностью стрептококковой инфекции к более быстрому накоплению плеврального выпота в сравнении с поражениями легких, вызванными другими возбудителями [9]. Заслуживает внимания анамнестический факт приема на догоспитальном этапе аспирина. Понятно, что самостоятельный выбор пациенткой жаропонижающего препарата не только не правилен, но и опасен. Литературные данные свидетельствуют о том, что НПВС не просто маскируют симптомы БСГА, но и ингибируют хемотаксис, фагоцитоз, высвобождение кислородных радикалов, играющих существенную роль в разрушении микроорганизма. НПВС в присутствии экзотоксина стрептококка приводят к повышению сывороточной концентрации ИЛ-6, и особенно ФНО-α, в 4–10 раз. Все это изменяет реакцию иммунной системы, способствует прогрессированию воспаления и снижает эффективность антибактериальной терапии [1, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует тяжелое течение БСГА-инфекции, чему, вероятно, способствовало самолечение на догоспитальном этапе с использованием НПВС.

Несмотря на позднюю постановку диагноза (за неделю до выписки ребенка домой), объем медицинской помощи, оказанной ребенку при поступлении, и дальнейшее лечение в стационаре привели к выздоровлению. Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики инвазивных форм стрептококковой инфекции и, вероятно, отсутствие настороженности в отношении сюрпризов стрептококковой инфекции. Однако еще в 1996 г. В.Д. Беляков, изучив динамику заболеваемости скарлатиной – одного из вариантов стрептококковой инфекции – с 1890 по 1990 г., выявил три ее пика, сопровождающихся высокой смертностью, и предупредил: «Мы вступаем в XXI век, в первой половине которого, по законам жизни стрептококковой инфекции, она должна проявить свою мощь, как это было в начале XX века» [11].

Ранняя диагностика стрептококкового СТШ – правильный выбор терапевтической тактики с назначением антибактериальной, регидратационной, нефропротективной терапии, она снижает риск летального исхода. Вероятно, введение человеческого иммуноглобулина при генерализованной стрептококковой инфекции могло бы стать эффективным дополнением лечебных мероприятий у данной категории пациентов.

¹ Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition CSTE Position Statement(s) Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDS) [Internet]. Available at: <https://www.cdc.gov/groupas-trep/diseases-hcp/Strepococcal-Toxic-Shock-Syndrome.html>.

Список литературы / References

1. Мескина Е.Р., Хадисова М.К. Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии у ребенка с пороком развития легкого. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(2): 171–183. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183>. Meskina E.R., Khadisova M.K. Invasive streptococcal group A infection in a child with lung malformation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):171–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183>.
2. Spaulding A.R., Salgado-Pabón W., Kohler P.L., Horswill A.R., Leung D.Y., Schlievert P.M. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422–447. <https://doi.org/10.1128/CMR.00104-12>.
3. Proft T., Fraser J.D. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A. (eds.). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center. 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866236>.
4. Stevens D.L., Bryant A.E. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A. (eds.). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center. 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866227>.
5. Краснова Е.И. Стрептококковая инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Новосибирск: Сибмедицат НГМУ; 2015. 160 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.club/file/2366884>. Krasnova E.I. *Streptococcal infection. Clinical-diagnostic and therapeutic-preventive aspects*. Novosibirsk: Sibmedizdat NSMU; 2015. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.club/file/2366884>.
6. Chang K., Frankovich J., Cooperstock M., Cunningham M.W., Latimer M.E., Murphy T.K. et al. PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0084>.
7. Agyeman P.K.A., Schlapbach L.J., Giannoni E., Stocker M., Posfay-Barbe K.M., Heininger U. et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):124–133. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30010-X).
8. Lin J.C., Spinella P.C., Fitzgerald J.C., Tucci M., Bush J.L., Nadkarni V.M. et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):8–16. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000978>.
9. Birch C., Gowardman J. Streptococcus pyogenes: a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(1):87–90. <https://doi.org/10.1177/0310057X0002800117>.
10. Bryant A.E., Bayer C.R., Aldape M.J., Stevens D.L. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(3):231–239. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000160>.
11. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция на рубеже веков. *Научно-практическая ревматология*. 2002;40(1):29–34. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/883>. Belov B.S. A streptococcal infection at the turn of the century. *Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(1):29–34. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/883>.

Информация об авторах:

Рыжакова Наталья Александровна, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2550-5844>; ryakovanat@yandex.ru

Кривоногова Татьяна Сергеевна, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; eukon@inbox.ru

Голикова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; eukon@inbox.ru

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; dozd5@yandex.ru

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova@rambler.ru

Терентьева Алла Александровна, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3241-282X>; kira-terenteva@yandex.ru

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Ваганова Татьяна Васильевна, к.м.н., заведующая нефрологическим отделением, Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7024-3188>; irishkav@sibmail.com

Людья Татьяна Сергеевна, студент 5-го курса педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Information about the authors:

Natalia A. Ryzhakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2550-5844>; ryakovanat@yandex.ru

Tatiana S. Krivonogova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; eukon@inbox.ru

Elena V. Golikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; eukon@inbox.ru

Viktor A. Zhelev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; dozd5@yandex.ru

Elena V. Loshkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova@rambler.ru

Alla A. Terentyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3241-282X>; kira-terenteva@yandex.ru

Andrey L. Solnyshko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Tatiana V. Vaganova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrology Department, Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7024-3188>; irishkav@sibmail.com

Tatiana S. Liulka, Five Year Medical Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Медицинское тепловидение: возможности и перспективы метода

А.М. Морозов[✉], ammorozovv@gmail.com, С.В. Жуков, Т.В. Сорокикова, В.Н. Илькаева, М.А. Беляк, Л.А. Потоцкая, Ю.Е. Минакова

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

При инфекционных и воспалительных процессах, травмах и злокачественных новообразованиях возможно повышение температуры тела, а при ишемии – гипотермия. Температура – важная физическая и биологическая величина и ключевой показатель состояния здоровья человека. Она выступает в качестве ведущего индикатора при скрининге большинства медицинских патологий как хирургического, так и терапевтического и гинекологического профилей. Медицинское тепловидение – современный диагностический дистанционный неинвазивный информативный метод, не имеющий лучевой нагрузки и противопоказаний, в основе которого лежит регистрация естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области электромагнитного спектра. Так как физиологические изменения предшествуют коррекции анатомических структур, наблюдаемых при классической медицинской визуализации, инфракрасная термография позволяет выявить патологические состояния и новообразования задолго до подтверждения данных состояний другими методами диагностики. Отдельно необходимо отметить, что метод является эффективным при выявлении вирусных заболеваний. С помощью медицинской термографии возможно проводить мониторинг течения заболевания в динамике: от скрининга и диагностики до контроля лечения и реабилитации. Метод является широко используемым во многих областях медицины и пригодным для многократного применения. В работе были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы по применению и возможностям метода медицинской термографии в различных областях медицины. Оценены возможности и перспективы медицинского тепловидения в реалиях современной медицинской практики.

Ключевые слова: медицинское тепловидение, термография, инфракрасное излучение, термодиагностика, температура тела

Для цитирования: Морозов А.М., Жуков С.В., Сорокикова Т.В., Илькаева В.Н., Беляк М.А., Потоцкая Л.А., Минакова Ю.Е. Медицинское тепловидение: возможности и перспективы метода. *Медицинский совет.* 2022;16(6):256–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-256-263>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical thermovision: possibilities and prospects of the method

Artem M. Morozov[✉], ammorozovv@gmail.com, Sergey V. Zhukov, Tatyana V. Sorokovikova, Vera N. Ilkaeva, Maria A. Belyak, Lydia A. Pototskaya, Julia E. Minakova

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Infectious and inflammatory conditions, injuries and malignant neoplasms may raise body temperature, and ischemia may reduce it. Temperature is an important physical and biological quantity and a key human health indicator. It serves as a main indicator in screening of most medical pathologies of both surgical and therapeutic and gynecological profiles. Medical thermovision is a modern diagnostic remote non-invasive informative technique without radiation exposure and contraindications, which is based on the registration of natural thermal radiation emitted by human bodies in the invisible infrared range of the electromagnetic spectrum. As physiological changes precede structural changes observed during classical medical imaging, infrared thermography allows for identification of pathological conditions and neoplasms long before these conditions are confirmed by other diagnostic techniques. Separately, it is necessary to point out that the technique is also an effective way to detect viral diseases. Using medical thermography, the course of the disease may be monitored over time: from screening and diagnosis to follow up of treatment and rehabilitation. The technique is widely used in many fields of medicine and is available for multiple uses. In the article, the current domestic and foreign literature on the use and possibilities of the medical thermography technique in different fields of medicine are analysed. Possibilities and prospects for medical thermovision in the realities of modern medical practice are assessed.

Keywords: medical thermovision, thermography, infrared radiation, thermodiagnostics, body temperature

For citation: Morozov A.M., Zhukov S.V., Sorokovikova T.V., Ilkaeva V.N., Belyak M.A., Pototskaya L.A., Minakova J.E. Medical thermovision: possibilities and prospects of the method. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):256–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-256-263>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Температура является важной физической и биологической величиной, оказывающей влияние на все живые организмы [1–3]. Данный показатель выступает в качестве ключевого индикатора при скрининге большинства медицинских патологий как хирургического, так терапевтического и гинекологического профилей. Отдельно необходимо отметить, что данный метод является эффективным при выявлении вирусных заболеваний [4–7]. Именно поэтому в современной клинической практике стал актуальным и востребованным метод медицинского тепловидения (термографии), в основе которого лежит регистрация естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области электромагнитного спектра [8, 9].

В клинической медицине данный метод используется более 60 лет. Первый клинический эксперимент в данной сфере был проведен в 1956 г. в области онкологии канадским ученым Робертом Лаусоном, который зарегистрировал зону повышения интенсивности инфракрасного излучения в проекции злокачественного новообразования молочной железы [9]. Затем научный интерес к медицинской термографии стал возрастать, ее внедряли в различные области медицины в Англии, Франции и США. В СССР Б.В. Петровский впервые применил медицинское тепловидение при исследовании опухоли молочной железы в 1966 г. [10].

Помимо диагностики рака молочной железы [11], медицинская термография применялась при диагностике воспалительных заболеваний суставов, для точного определения повреждения опорно-двигательного аппарата, при фибромиалгиях, для визуализации болезненных точек. Кроме этого, данный метод нашел применение в оценке эффективности заживления послеоперационных ран, ожогов и динамики восстановления микроциркуляции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [12–14]. К сожалению, впоследствии данный метод несправедливо ушел на второй план, уступив место развивающимся рентгенологическим и ультразвуковым методам исследования [9].

Наибольшее распространение медицинское тепловидение получило в период эпидемий вирусных заболеваний, среди которых тяжелый острый респираторный синдром (2003), геморрагическая лихорадка Эбола (2014–2015), новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (2019 – наст. вр.), охватившая весь мир за короткий промежуток времени [15]. Именно инфракрасную термографию (ИКТ) как бесконтактный и быстрый способ контроля температуры тела используют в качестве золотого стандарта для скрининга людей на наличие лихорадки в общественных местах [16].

АНАЛИЗ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМОГРАФИИ

Проведена оценка возможности и перспектив медицинского тепловидения в реалиях современной медицинской практики. В ходе работы были проанализирова-

ны актуальные источники отечественной и зарубежной литературы на тему применения и возможностей метода медицинской термографии в различных областях медицины. Информация была собрана из таких баз данных, как Научная электронная библиотека, интегрированная с Российским индексом научного цитирования, MedLine (PubMed), Scopus, ScienceDirect, Cyberleninka.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Температура – ключевой показатель состояния здоровья организма человека. Средняя температура человеческого тела приблизительно равна $37 \pm 0,5$ °C. Так, над крупными кровеносными сосудами, в околоротовой области и области глазниц отмечается повышенная температура кожных покровов, температура ушной раковины, надбровной области и поверхности щек ниже окружающих тканей. При инфекционных или воспалительных процессах, травмах и злокачественных новообразованиях возможно повышение температуры тела, при ишемии – гипотермия. Так как физиологические изменения предшествуют коррекции анатомических структур, наблюдаемых при классической медицинской визуализации, ИКТ позволяет выявить данные состояния раньше остальных методов диагностики. Существует прямая зависимость интенсивности инфракрасного излучения объекта от его температуры: чем выше температура, тем больше интенсивность излучаемой инфракрасной энергии. Следует помнить, что такие факторы, как эмоции, время суток и года, возраст, состояние сознания, гормональный дисбаланс и лекарственные препараты, могут оказывать значительное влияние на температуру человеческого тела [17, 18].

Согласно закону М. Планка, любое физическое тело, чья температура находится выше абсолютного нуля, т. е. выше $-273,15$ °C, является источником электромагнитных волн. Такие волны характеризуются тепловым излучением, возникающим за счет энергии молекул и атомов, совершающих хаотичные вращательные и колебательные движения. Данные физические явления лежат в основе измерения теплового излучения, а именно метода термографии. Распространяясь по всему организму, электромагнитные волны проходят сквозь ткани, причем часть их излучается в окружающую среду. Между температурой тела и распространением электромагнитных волн имеется прямо пропорциональная зависимость, т. е. чем выше температура тела, тем выше интенсивность данного физического процесса. В свою очередь, хаотичное движение частиц создает радиоволны различной длины [19].

Инфракрасное излучение, попавшее в окружающую среду, улавливается специальными датчиками, находящимися в тепловизоре, и проецируется на его матрицу, после чего преобразуется на экране в видимый свет и формирует детальный тепловой поток. В зависимости от интенсивности улавливаемого излучения более холодные участки имеют синий, а теплые, напротив, красный цвет [20, 21].

Наряду с преимуществами бесконтактной визуализации в режиме реального времени с широким измерением анатомических областей медицинская термография не имеет вредного излучения, в связи с этим она незаменима для общественного и долгосрочного использования [22].

Существует несколько методик проведения медицинской термографии:

- локально-проекционная методика регистрирует инфракрасное излучение кожных покровов в очаге патологии и основана на изменении механизма терморегуляции из-за патологического процесса;
- дистантно-проекционная методика регистрирует особенности инфракрасного излучения вне проекции патологического очага, ключевое значение в формировании тепловой информации о патологическом очаге играет нервно-рефлекторный механизм. Изменения интенсивности инфракрасного излучения отмечаются в рефлекторных зонах Захарьина – Геда, в биологически активных точках организма и автономных зонах иннервации;
- динамическая методика связана с изменением инфракрасного излучения за определенный промежуток времени, т. е. в динамике. Она основана на выявлении динамики изменения интенсивности инфракрасного излучения и регистрирует активность патологического очага. Методика проводится с использованием провоцирующих тестов, таких как физиологический, физический и фармакологический: регистрирует быстрые изменения инфракрасного излучения в ответ на провоцирующую пробу, увеличивающую нагрузку на механизмы терморегуляции, и усиливает проявление конкретных синдромов [23, 24].

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМОГРАФИИ

Медицинское тепловидение имеет ряд преимуществ перед другими методами исследования, а именно: он является неинвазивным и безболезненным, безопасным, безвредным, дистанционным, бесконтактным; возможно длительное непрерывное наблюдение за одним или несколькими субъектами. Отдельным плюсом метода является быстрота получения информации. Кроме этого, необходимо отметить возможность обследования всего организма больного и полное отсутствие противопоказаний. Данный так называемый пассивный метод не имеет лучевой нагрузки, но играет ключевую роль в предотвращении вирусных заболеваний, передающихся контактным путем [25].

Наряду с большим количеством плюсов медицинской термографии необходимо учитывать и недостатки метода, а именно:

- техническое несовершенство аппаратуры;
- относительно низкое качество изображений, требующее когнитивных операций, чтобы перевести тепловизионный язык в плоскость клинического мышления;
- гипердиагностика;
- повышение чувствительности и пространственного разрешения приборов, что приводит к регистрации незначительных по размеру и температурному контрасту отклонений, в связи с чем ранняя диагностика, к примеру,

онкологических заболеваний требует подтверждение другими методами структурной визуализации, которые могут зарегистрировать данный очаг лишь через несколько лет;

- дороговизна метода, состоящая из цены на профессиональную аппаратуру и ее амортизацию;
- неспецифичность метода: данные термографии требуют подтверждения другими методами исследования и анализа клинической картины для верификации обнаруженного патологического процесса [9, 26].

Учитывая наличие преимуществ по сравнению с более развитыми на данный момент методами дополнительной диагностики, исследователям в области медицинской электроники следует обратить внимание на возможности адаптации приборов медицинского тепловидения под текущие потребности указанных ниже направлений, усовершенствования и удешевления производства.

Несмотря на недостатки данного метода, в настоящее время медицинская термография нашла применение во многих областях медицины [22]. Наиболее широкое распространение термография получила в онкологии. Для опухолей характерна локальная гипертермия над областью инфильтрации. Использование инфракрасной цифровой визуализации основано на наличии области метаболической активности и обильном сосудистом кровообращении в предраковых тканях и областях, окружающих развивающийся патологический очаг [27, 28]. Конечно, на данный момент тепловизоры не имеют специфических критериев интерпретации показателей, в связи с этим возможно большое количество ложнопозитивных результатов. Это, напротив, может указать на необходимость увеличения точности показателей и создания точных шкал на основании статистических данных будущих исследований для улучшения показателей ранней диагностики среди онкологических больных. Так, например, в областях, измеренных с учетом фактической формы груди, оказалось, что гравитационные деформации создают асимметричное распределение температуры с более теплой областью в верхнем квадранте груди и более холодной областью в нижнем квадранте. На основании этих данных в 2018 г. в Мексике было проведено исследование на базе больницы общего профиля Hospital General Dr. Raymundo Abarca Alarcón, в котором приняли участие 206 пациенток, которым были сделаны термографические снимки, а перед этим маммография. Всем пациенткам с BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) 4 и 5 провели биопсию, по результатам которой у 8 пациенток была обнаружена инфильтрирующая протоковая карцинома, однако кроме 8 истинных было отмечено и 62 ложноположительных результата [29]. ИКТ не заменяет маммографию, но это отличный дополнительный диагностический метод для улучшения выявления рака молочной железы. С помощью термографии опухоль может быть обнаружена за 8–10 лет до того, как маммография сможет визуализировать наличие опухолевого процесса в организме больного [29–32]. Также при новообразованиях гортани на передней поверхности шеи отмечаются очаги гипертермии с направленностью

к диссеминации на окружающие участки. Термография выявляет регионарные метастазы в лимфатические узлы до их проявления и контролирует эффективность терапии опухолей [33, 34].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМОГРАФИИ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАКОЛОГИИ

В гинекологии и маммологии

Остановимся на применении медицинской термографии в аспекте акушерства и гинекологии. Хронические и острые воспалительные процессы при заболеваниях придатков матки, раке шейки матки, миоме матки, опухолях яичников сопровождаются изменениями температур в области патологического очага [35, 36], но также без наличия четких шкал интерпретация показаний не может иметь четкого заключения без использования других методов диагностики.

При беременности визуализируются гипертермия молочных желез, ассиметричные температурные участки брюшной полости: постепенное распространение высокого инфракрасного излучения в верхние и нижние отделы живота, в средних отделах отмечается гипотермия, определяется светящаяся гипертермия в околопупочной области [37]. Учитывая возможность дистанционного применения инфракрасной цифровой визуализации, установленный в женских консультациях, хирургических и терапевтических стационарах прибор мог бы облегчить первичные осмотры при отсутствии в медицинском учреждении аппарата ультразвуковой диагностики или мог бы использоваться в качестве метода дифференциальной диагностики синдрома острого живота.

В хирургии

Данные сведения подтверждаются исследованием на базе хирургического отделения Городской клинической больницы №7 (Тверь), в ходе которого была проведена термография 17 пациентам с предварительным диагнозом «острый аппендицит» при помощи медицинского тепловизора ПЕРГАМЕД 640. По результатам исследования у 9 пациентов был установлен диагноз «острый аппендицит», у 2 – «острый мезаденит», у оставшихся 6 – «кишечная колика», данные диагнозы были подтверждены интраоперационно. Данные исследования доказывают, что медицинское тепловидение визуализирует острый воспалительный очаг в области червеобразного отростка и подлежащих тканях [38].

В терапии острых респираторных заболеваний

При острых вирусных заболеваниях, например, коронавирусной инфекции (COVID-19) и гриппе, термография служит одним из ведущих методов, определяющих наличие заболевания, так как в основе патологического процесса лежит лихорадка [39, 40]. Очевидно, что в связи с актуальностью данной проблемы в последние годы исследования в области термографии стали набирать обороты, но ограничиваться только измерением темпера-

туры тела. Но можно проследить тенденцию повсеместной установки дистанционных тепловизоров в местах особо большого скопления людей и увеличения потребления и уменьшения стоимости портативных приборов для измерения теплового излучения. Рациональное использование данного метода может помочь выявить другие патологии, сопровождающиеся интоксикационным синдромом без других клинических проявлений, для своевременного направления человека на диспансеризацию и использовать данный метод в качестве звена вторичной или даже первичной профилактики, обнаруживая заболевание при его дебюте.

Было проведено исследование, подтверждающее пользу медицинского тепловидения в диагностике бактериальной пневмонии наряду с рентгенографией грудной клетки. Данная методика выявляет очаг горячей точки, исходящий от области пневмонии. Преимуществами медицинской термографии, по сравнению с рентгенографией, являются отсутствие воздействия ионизирующего излучения, интерпретация результатов оцифрованных изображений за пределами субъекта, отсутствие физического контакта с пациентом при проведении исследования [41].

В эндокринологии

Медицинское тепловидение при заболеваниях щитовидной железы может выступать в качестве самостоятельного способа диагностики функционального состояния. При инволюции щитовидной железы на термограммах отмечается мягкая гипотермия, а при гиперплазии – гипертермия в проекции органа. При диффузном токсическом зобе отмечается гомогенная область, повторяющая форму органа, высокого инфракрасного излучения, при узловой гиперплазии – негомогенная. При токсической аденоме и раке щитовидной железы визуализируется гипертермическая область. Данные признаки подтверждаются исследованием, проведенным на тепловизоре «ТВС-300 мед» («СИЛАР», Санкт-Петербург), в котором приняли участие 1420 пациентов: 1025 наблюдений были с подтвержденными патологическими изменениями в щитовидной железе (изменения объема, эхогенности, структуры, наличие узлов/кист и т. д.) и 395 наблюдений на здоровой щитовидной железе [24, 39, 40, 42]. Это может указывать на большие возможности прибора в эндокринологии и необходимость рассмотрения более глубокого внедрения метода в данную область медицины.

В травматологии и ортопедии

В травматологии и ортопедии медицинская термография применяется для выявления заболеваний позвоночника и костей, таких как сколиоз, остеохондроз и остеопороз. Тепловидение позволяет распознать признаки смещения шейных позвонков с 1-го мес. жизни, определяя это в виде негомогенной гипертермии над пораженными позвонками [43, 44]. Этим возможности тепловидения в травматологии не ограничиваются. Метод наиболее эффективен в качестве дифференциальной диагно-

стики остеохондроза и сириномии, расширяя также спектр использования приборов в неврологическую сторону. Так, при остеохондрозе наблюдается повышение инфракрасного излучения четко в области пораженных позвонков, а точнее, вокруг остистых отростков. При сириномии, напротив, наблюдается снижение инфракрасного излучения на уровне пораженных сегментов спинного мозга [45, 46].

В сосудистой хирургии и флебологии

В области сосудистой хирургии и дерматовенерологии метод медицинского тепловидения также может занять нишу дополнительных методов исследования. При феномене Рейно в области туловища и верхней части тела температура кожных покровов практически напрямую зависит от подкожной клетчатки, внутренних органов и мышечной активности. Температура кистей и пальцев связана с сужением и расширением кровеносных сосудов. У пациентов с феноменом Рейно пальцы значительно холоднее, чем руки даже между эпизодами ишемии, в связи с этим применение термографии в данном случае может быть одним из диагностических критериев [47–49]. Термография применима при системной склеродермии, которая может проявляться как нарушением микроциркуляции, очаговой гипертермией (клиника синдрома Рейно), так и генерализованным фиброзом тканей. Очаговое высокое инфракрасное излучение в иных гипоперфузионных пальцах говорит об активном воспалительном процессе, а холодное пятно указывает на ишемию и девитализированную ткань [50–52].

Термография при посттромбофлебитическом синдроме нижних конечностей и флеботромбозе нижних конечностей показывает зоны значимой гипертермии (от 39 до 40,8 °C) в области патологического процесса. Так, при флеботромбозе подколенной вены высокий уровень инфракрасного излучения отмечается на голени, при патологии илеофemorального сегмента – на протяжении всей конечности [53]. Наличие такого разнообразия температурной разницы при данных заболеваниях может позволить расширить применение термографии в приведенных отраслях медицины.

При нарушении артериального кровообращения, например, при стенозе или атеросклерозе артерий, медицинское тепловидение визуализирует четкие очаги гипотермии по ходу расположения сосуда. При проведении открытых операций на сердце термография позволяет контролировать состояние коронарных артерий. Так, чтобы своевременно распознать кардиоваскулярные отклонения, проводят тест на васкулярную реактивность [54, 55]. Тепловидение применяется при заболеваниях миокарда ввиду того, что температура поверхности сердца напрямую зависит от интенсивности кровотока к соответствующим участкам по коронарным артериям. Отмечаются постоянные температурные изменения в области пальцев левой стопы, левого предплечья и пальцев левой верхней конечности в виде гипотермии при инфаркте миокарда, отражающие степень и характер нарушения коронарного кровотока [56].

В дерматологии

Тепловидение может быть использовано для поиска сосудов-перфорантов перед выкраиванием свободных лоскутов при планировании пластических операций на лице, что позволяет точно определять перфоранты, размеры и формы планируемых лоскутов на основании расположений субдермальных сосудистых анастомозов. Медицинская термография выявляет ложные анастомозы, благодаря чему их исключают из состава лоскута, тем самым увеличивая успех операции. Именно применение тепловидения минимизирует травматизацию окружающих тканей и уменьшает риск послеоперационных осложнений в виде микроциркуляторных нарушений в перемещенных тканях [57].

Медицинская термография может использоваться как альтернатива компьютерной томографической ангиографии для обнаружения перфоранта, который сможет обеспечить адекватную перфузию крови лоскута при реконструкции молочной железы. Метод не требует внутривенного введения контрастного вещества и визуализирует горячую точку, в большинстве случаев расположенную несколько сбоку по отношению к точке выхода перфоранта через фасцию прямой мышцы живота. Одним из недостатков медицинской термографии является визуализация перфорантов, транспортирующих кровь к поверхности кожи, поэтому требует доработки и повышения чувствительности температурной разницы сосудов [58].

Термография используется в комбустиологии для осуществления ранней дифференциальной диагностики глубоких и поверхностных ожогов, зрелости рубцовой ткани, жизнеспособности и эффективности приживления трансплантатов. Однако нередко случаи гипердиагностики в патологической области при наличии влажного струпа или локального воспалительного очага [59].

В урологии

В аспекте урологии в диагностике варикоцеле определяют температуру в проекции семенного канатика. При наличии патологии визуализируется очаг с высоким инфракрасным излучением, подразделяющийся на 2 типа:

- тип А – очаг распространяется на весь орган,
- тип В – зона ограничивается верхней пораженной частью мошонки [60].

Применяя данный метод диагностики, можно более четко определить область поражения, в отличие от диафаноскопии, которая чаще применяется для первичной диагностики.

В фармакологии

Медицинское тепловидение применяется и в фундаментальных дисциплинах, таких как фармакология, с целью оценки эффективности различных лекарственных препаратов, например, их противовоспалительной активности на организм. Также тепловизор может определить побочные негативные реакции в динамике прямо после применения препарата, в отличие от клинических или биохимических анализов крови [61].

ВЫВОДЫ

Медицинское тепловидение является дистанционным, неинвазивным, не имеющим лучевой нагрузки и противопоказаний методом исследования, пригодным для многократного применения, широко используемым во многих областях медицины. Данный метод способен определить наличие патологических состояний и выявить ново-

образования задолго до подтверждения данных патологий другими методами. С помощью медицинской термографии возможно проводить диагностику течения заболевания в динамике: от скрининга и диагностики до контроля лечения и реабилитации.

Поступила Received 13.01.2022
Поступила после рецензирования Revised 08.02.2022
Принята в печать Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Cardone D., Pinti P., Merla A. Thermal Infrared Imaging-Based Computational Psychophysiology for Psychometrics. *Comput Math Methods Med.* 2015;984353. <https://doi.org/10.1155/2015/984353>.
2. Naziroğlu M., Braidy N. Thermo-Sensitive TRP Channels: Novel Targets for Treating Chemotherapy-Induced Peripheral Pain. *Front Physiol.* 2017;8:1040. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01040>.
3. Machoy M., Szyszka-Sommerfeld L., Rahnama M., Koprowski R., Wilczyński S., Woźniak K. Diagnosis of Temporomandibular Disorders Using Thermovision Imaging. *Pain Res Manag.* 2020;5481365. <https://doi.org/10.1155/2020/5481365>.
4. Barbosa J.S., Amorim A., Arruda M., Medeiros G., Freitas A., Vieira L. et al. Infrared thermography assessment of patients with temporomandibular disorders. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(4):20190392. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190392>.
5. Damião C.P., Montero J.R.G., Moran M.B.H., de Oliveira Marçal E. Silva Carvalho M.E., de Farias C.G., Brito I.B. et al. Application of thermography in the diagnostic investigation of thyroid nodules. *Endocr J.* 2021;68(5):573–581. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0541>.
6. Ilo A., Romsis P., Mäkelä J. Infrared Thermography and Vascular Disorders in Diabetic Feet. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(1):28–36. <https://doi.org/10.1177/1932296819871270>.
7. Nergård S., Mercer J.B., de Weerd L. Impact on Abdominal Skin Perfusion following Abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021;9(1):e3343. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003343>.
8. Wang L.T., Cleveland R.H., Binder W., Zwerdling R.G., Stamoulis C., Ptak T. et al. Similarity of chest X-ray and thermal imaging of focal pneumonia: a randomised proof of concept study at a large urban teaching hospital. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017964. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017964>.
9. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Панова А.В. Медицинская термография: возможности и перспективы. *Казанский медицинский журнал.* 2018;99(2):264–270. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-264>. Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A., Panova A.V. Medical thermography: capabilities and perspectives. *Kazan Medical Journal.* 2018;99(2): 264–270. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-264>.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. Инфракрасный самоконтроль молочных желез. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;(7–2):217–220. (In Russ.) Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9796>. Urakov A.L., Urakova N.A., Urakova T.V. Infrared breast self-monitoring. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2016;(7–2):217–220. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9796>.
11. Mambou S.J., Maresova P., Krejcar O., Selamat A., Kuca K. Breast Cancer Detection Using Infrared Thermal Imaging and a Deep Learning Model. *Sensors (Basel).* 2018;18(9):2799. <https://doi.org/10.3390/s18092799>.
12. Saygin D., Highland K.B., Tonelli A.R. Microvascular involvement in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Microcirculation.* 2019;26(3):e12440. <https://doi.org/10.1111/micc.12440>.
13. Thatcher J.E., Squiers J.J., Kanick S.C., King D.R., Lu Y., Wang Y. et al. Imaging Techniques for Clinical Burn Assessment with a Focus on Multispectral Imaging. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(8):360–378. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0684>.
14. Jayachandran M., Rodriguez S., Solis E., Lei J., Godavarty A. Critical Review of Noninvasive Optical Technologies for Wound Imaging. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(8):349–359. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0678>.
15. Khaksari K., Nguyen T., Hill B., Quang T., Perreault J., Gorti V. et al. Review of the efficacy of infrared thermography for screening infectious diseases with applications to COVID-19. *J Med Imaging (Bellingham).* 2021;8(1 Suppl.):010901. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.8.S1.010901>.
16. Zhou Y., Ghassemi P., Chen M., McBride D., Casamento J.P., Pfeifer T.J., Wang Q. Clinical evaluation of fever-screening thermography: impact of consensus guidelines and facial measurement location. *J Biomed Opt.* 2020;25(9):097002. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.9.097002>.
17. Chojnowski M. Infrared thermal imaging in connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2017;55(1):38–43. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.66686>.
18. Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Маевский Е.И., Смуров С.В. Возможности выявления больных с помощью тепловизора. Проблемы и перспективы. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020;27(4):110–114. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16775>. Khizhnyak E.P., Khizhnyak L.N., Maevsky E.I., Smurov S.V. Possibilities of detection of the patients using a thermography. Challenges and prospects. *Journal of New Medical Technologies.* 2020;27(4):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16775>.
19. Allen J., Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. *Physiol Meas.* 2014;35(7):R91–R141. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/7/R91>.
20. Schuster A., Thielecke M., Raharimanga V., Ramarakoto C.E., Rogier C., Krantz I., Feldmeier H. High-resolution infrared thermography: a new tool to assess tungiasis-associated inflammation of the skin. *Trop Med Health.* 2017;45:23. <https://doi.org/10.1186/s41182-017-0062-9>.
21. Wang S., Mei J., Yang L., Zhao Y. Infer Thermal Information from Visual Information: A Cross Imaging Modality Edge Learning (CIMEL) Framework. *Sensors (Basel).* 2021;21(22):7471. <https://doi.org/10.3390/s21227471>.
22. Usamentiaga R., Venegas P., Guerediaga J., Vega L., Molleda J., Bulnes F.G. Infrared thermography for temperature measurement and non-destructive testing. *Sensors (Basel).* 2014;14(7):12305–123048. <https://doi.org/10.3390/s140712305>.
23. Даценко А.В., Казьмин В.И. Использование дистанционной инфракрасной термографии в экспериментальной медицине при экстремальных воздействиях (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(4):685–691. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2016/4/685>. Datsenko A.V., Kazmin V.I. Use of a remote infrared thermography in experimental medicine at extreme influences. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016;12(4):685–691. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2016/4/685>.
24. Кожевникова И.С., Панков М.Н., Грибанов А.В., Старцева Л.Ф., Ермошина Н.А. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). *Экология человека.* 2017;(2):39–46. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-2-39-46>. Kozhevnikova I.S., Pankov M.N., Gribanov A.V., Startseva L.F., Ermoshina N.A. The use of infrared thermography in modern medicine (literature review). *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology).* 2017;24(2):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-2-39-46>.
25. Fani F., Schena E., Saccomandi P., Silvestri S. CT-based thermometry: an overview. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(4):219–227. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.922221>.
26. Пантелеев И.А., Плехов О.А., Наймарк О.Б. Механофизиологическое исследование структурного гомеостаза в опухолях по данным инфракрасной термографии. *Физическая мезомеханика.* 2012;15(3): 105–113. Режим доступа: <https://www.ispms.ru/ru/journals/395/1848/>. Panteliev I.A., Plekhov O.A., Naymark O.B. Mechanobiological study of structural homeostasis in tumors according to infrared thermography. *Physical Mesomechanics.* 2012;15(3):105–113. (In Russ.) Available at: <https://www.ispms.ru/ru/journals/395/1848/>.
27. Singh D., Singh A.K. Role of image thermography in early breast cancer detection – Past, present and future. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;183:105074. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105074>.
28. Prabha S. Thermal Imaging Techniques for Breast Screening – A Survey. *Curr Med Imaging.* 2020;16(7):855–862. <https://doi.org/10.2174/1573405615666191115145038>.
29. Zuluaga-Gomez J., Zerhouni N., Al Masry Z., Devalland C., Varnier C. A survey of breast cancer screening techniques: thermography and electrical impedance tomography. *J Med Eng Technol.* 2019;43(5):305–322. <https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1664672>.
30. Ghayoumi Zadeh H., Haddadnia J., Montazeri A. A Model for Diagnosing Breast Cancerous Tissue from Thermal Images Using Active Contour and Lyapunov Exponent. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):657–669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935710/>.
31. Gogoi U.R., Bhowmik M.K., Bhattacharjee D., Ghosh A.K. Singular value based characterization and analysis of thermal patches for early breast abnormality detection. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2018;41(4):861–879. <https://doi.org/10.1007/s13246-018-0681-4>.

32. Ефимова Г.С. Опыт применения тепловизионной визуализации в клинической онкологии. *Scientific Journal "ScienceRise"*. 2015;3(4–8): 91–96. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.39341>.
33. Efimova G.S. The experience of thermal imaging application in clinical oncology. *Scientific Journal "ScienceRise"*. 2015;3(4–8):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.39341>.
34. Kalaiarasi R., Vijayakumar C., Archana R., Venkataramanan R., Chidambaram R., Shrinivasan S., Prabhu R. Role of Thermography in the Diagnosis of Chronic Sinusitis. *Cureus*. 2018;10(3):e2298. <https://doi.org/10.7759/cureus.2298>.
35. Сергеев С.В., Григорькина Е.С., Смогунов В.В., Кузьмин А.В., Волкова Н.А. Комплексное применение термографии и местной термометрии в диагностике, прогнозировании, моделировании течения и оценке эффективности лечения острого синусита. *Вестник оториноларингологии*. 2014;5(2):52–54. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/5/030042-46682014516>.
36. Sergeev S.V., Grigorkina E.S., Smogunov V.V., Kuzmin A.V., Volkova N.A. The combined application of thermography and local thermometry for diagnostics, prognostication, modeling, and evaluation of the effectiveness of the treatment of acute sinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;5(2):52–54. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/5/030042-46682014516>.
37. Филинов А.Г., Синицын С.Н. Комплексная оценка состояния вегетативной нервной системы и особенности терморегуляции у беременных. *Медицинский Альманах*. 2018;6(7):72–75. Режим доступа: https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2018/MA%202018_6.pdf.
38. Filinov A.G., Sinitsyn S.N. Comprehensive assessment of the state of the autonomic nervous system and features of thermoregulation in pregnant women. *Medical Almanac*. 2018;6(7):72–75. (In Russ.) Available at: https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2018/MA%202018_6.pdf.
39. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Николенько В.Н., Ловцова Л.В. Использование инфракрасного мониторинга с целью персонализации акушерского пособия. *Современные технологии в медицине*. 2019;11(4):111–119. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.13>.
40. Urakova N.A., Urakov A.L., Nikolenko V.N., Lovtsova L.V. Application of Infrared Monitoring for Personalization of Obstetric Aid. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*. 2019;11(4):111–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.13>.
41. Уракова Н.А. Комплексная ультразвуковая и инфракрасная диагностика гипоксии плода при беременности и родах. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2013;13(3):26–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20801051>.
42. Urakova N.A. Complex ultrasonic and infrared diagnostics fetal hypoxia during pregnancy and childbirth. *Modern Technologies of Medicine*. 2013;13(3):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20801051>.
43. Капто А.А., Виноградов И.В., Сулейманов Р.В. Бесконтактная инфракрасная термография мошонки при диагностике варикоцеле. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;2(2):57–65. Режим доступа: <https://ecuro.ru/sites/default/files/magazine/ecu-nomer-2018-2.pdf>.
44. Kapto A.A., Vinogradov I.V., Suleimanov R.V. Non-contact infrared thermography of the scrotum in the diagnosis of varicocele. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;2(2):57–65. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/sites/default/files/magazine/ecu-nomer-2018-2.pdf>.
45. Perpetuini D., Filippini C., Cardone D., Merla A. An Overview of Thermal Infrared Imaging-Based Screenings during Pandemic Emergencies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3286. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063286>.
46. Zhang Z., Cao Z., Deng F., Yang Z., Ma S., Guan Q. et al. Infrared Thermal Imaging of Patients With Acute Upper Respiratory Tract Infection: Mixed Methods Analysis. *Interact J Med Res*. 2021;10(3):e22524. <https://doi.org/10.2196/22524>.
47. Wang L.T., Cleveland R.H., Binder W., Zwerdling R.G., Stamoulis C., Ptak T. et al. Similarity of chest X-ray and thermal imaging of focal pneumonia: a randomised proof of concept study at a large urban teaching hospital. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017964. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017964>.
48. Долгов И.М., Воловик М.Г., Никитина О.В., Шкурят Т.П. Тепловизионный скрининг щитовидной железы: как нам отличить норму от патологии. *Медицинский алфавит*. 2019;3(29):32–39. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-29\(404\)-32-39](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-29(404)-32-39).
49. Dolgov I.M., Volovik M.G., Nikitina O.V., Shkurat T.P. Thermography screening of thyroid gland: how to distinguish health from pathology. *Medical Alphabet*. 2019;3(29):32–39. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-29\(404\)-32-39](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-29(404)-32-39).
50. Пронин И.В., Щербakov M.I. Применение медицинской термографии в альфитерапии. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2021;24(1):22–28. <https://doi.org/10.18127/15604136-202101-03>.
51. Pronin I.V., Shcherbakov M.I. The applications of medical thermography in alfitherapy. *Biomedicine Radioengineering*. 2021;24(1):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.18127/15604136-202101-03>.
52. Муртазина Н.И., Луцай Е.Д. Возможности современных методов прижизненной визуализации щитовидной железы в изучении анатомии органа. *Вятский медицинский вестник*. 2018;3(3):32–35. Режим доступа: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/29/no3_59_2018.
53. Murtazina N.I., Lutsay E.D. Possibilities of modern methods of thyroid intravital imaging in the organ anatomy study. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;3(3):32–35. (In Russ.) Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/29/no3_59_2018.
54. Виндерлих М.Е., Шеколова Н.Б. Использование тепловизора в комплексной диагностике и лечении заболеваний опорно-двигательной системы: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(4):54–61. <https://doi.org/10.17816/pmj37454-61>.
55. Vinderlikh M.E., Schekolova N.B. Use of thermal imager in complex diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases: literature review. *Perm Medical Journal*. 2020;37(4):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj37454-61>.
56. Яруллина И.Х., Садыкова Г.А. Лучевые методы исследования при болях в позвоночнике. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(2):79–83. Режим доступа: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/2_2021.pdf.
57. Yarulina I.Kh., Sadykova G.A. Radiological research methods for musculoskeletal pain. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(2):79–83. (In Russ.) Available at: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/2_2021.pdf.
58. Horikoshi M., Inokuma S., Kijima Y., Kobuna M., Miura Y., Okada R., Kobayashi S. Thermal Disparity between Fingers after Cold-water Immersion of Hands: A Useful Indicator of Disturbed Peripheral Circulation in Raynaud Phenomenon Patients. *Intern Med*. 2016;55(5):461–466. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5218>.
59. Maverekis E., Patel F., Kronenberg D.G., Chung L., Fiorentino D., Allanore Y. et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun*. 2014;48–49:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.020>.
60. Kuryliszyn-Moskal A., Kita J., Hryniewicz A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. *Reumatologia*. 2015;53(2):87–93. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.51508>.
61. Maturi-Cerinic M., Kahaleh B., Wigley F.M. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1953–1962. <https://doi.org/10.1002/art.37988>.
62. Van der Weijden M.A.C., van Vugt L.M., Valk D., Wisselink W., van Vugt R.M., Voskuyl A.E., Lems W.F. Exploring thermography: a promising tool in differentiation between infection and ischemia of the acra in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):2190–2193. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12859>.
63. Hughes M., Wilkinson J., Moore T., Manning J., New P., Dinsdale G. et al. Thermographic Abnormalities are Associated with Future Digital Ulcers and Death in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1519–1522. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151412>.
64. Яровенко Г.В. Термография как метод обследования пациентов с венозной патологией нижних конечностей. *РМЖ*. 2018;6(II):50–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/data/Files/dynamic/Angiologia_Yarovenko.pdf.
65. Yarovenko G.V. Thermography as an examination method in patients with venous pathology of the lower extremities. *RMJ*. 2018;6(II):50–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/data/Files/dynamic/Angiologia_Yarovenko.pdf.
66. Ставоровский К.М. Автоматическая диагностика и анализ термограмм в медицинской практике. *Electronics and Communications*. 2014;19(1):47–55. Режим доступа: <https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/10068/3/7.pdf>.
67. Stavorovsky K.M. Automatic diagnostic and analysis of thermal images in medical practice. *Electronics and Communications*. 2014;19(1):47–55. (In Russ.) Available at: <https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/10068/3/7.pdf>.
68. Васильев Ю.Л., Рабинович С.А., Дыдыкин С.С., Логачев В.А., Пихлак У.А. Возможности термографии для оценки уровня микроциркуляции при местном обезболивании в стоматологии. *Стоматология*. 2018;97(4):4–7. <https://doi.org/10.17116/stomat2018970414>.
69. Vasilyev Yu.L., Rabinovich S.A., Dydykin S.S., Logachev V.A., Pikhak U.A. Possibilities of thermographic rating the level of microcirculation with local anesthesia in dentistry. *Stomatologiya*. 2018;97(4):4–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat2018970414>.
70. Попова Н.В., Попов В.А., Гудков А.Б. Применение тепловидения и вариальности сердечного ритма для оценки сосудистых реакций рук у больных ишемической болезнью сердца. *Фундаментальные исследования*. 2013;9(5):899–903. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=32788>.
71. Popova N.V., Popov V.A., Gudkov A.B. The use of thermal imaging and heart rate variability to assess the vascular reactions of the hands in patients with coronary heart disease. *Fundamental Research*. 2013;9(5):899–903. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=32788>.
72. Короткова Н.Л., Воловик М.Г. Тепловизионная оценка возможности использования рубцовых тканей при планировании пластических

- операций на лице. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(2): 120–126. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.16>.
- Korotkova N.L., Volovik M.G. Thermal imaging assessment of cicatricial tissue capabilities in facio-plasty planning. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2015;7(2):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.16>.
58. Weum S., Mercer J.B., de Weerd L. Evaluation of dynamic infrared thermography as an alternative to CT angiography for perforator mapping in breast reconstruction: a clinical study. *BMC Med Imaging*. 2016;16(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12880-016-0144-x>.
59. Змеева Е.В. Лучевая диагностика термических ожогов верхних конечностей. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2011;(3):61–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21613646>.
- Zmeeva E.V. Radiation diagnostics of thermal burns of the upper extremities. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2011;(3):61–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21613646>.
60. Морозов А.М. Термография в диагностике острого аппендицита. *Врач-аспирант*. 2017;(2.2):273–280. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28944860>.
- Morozov A.M. Thermography in diagnosis of acute appendicitis. *Postgraduate Doctor*. 2017;(2.2):273–280. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28944860>.
61. Петрова А.А. Инфракрасная термография в экспериментальной фармакологии для оценки противовоспалительной активности потенциальных лекарственных препаратов. *Успехи современного естествознания*. 2014;(6):107–107. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33805>.
- Petrova A.A. Infrared thermography in experimental pharmacology to assess the anti-inflammatory activity of potential drugs. *Advances in Current Natural Sciences*. 2014;(6):107–107. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33805>.

Информация об авторах:

Морозов Артём Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>; ammorozov@gmail.com

Жуков Сергей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой скорой помощи и медицины катастроф, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-3145-9776>; jucov-tver@yandex.ru

Сорокикова Татьяна Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-9238-8270>; ssaphir@mail.ru

Илькаева Вера Наильевна, ординатор 1-го курса специализации «кардиология», Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3571-4495>; ilkaeva-97@mail.ru

Беляк Мария Александровна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6125-7676>; belyakmariah@yandex.ru

Потоцкая Лидия Аурелиевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6283-2310>; lidatt@mail.ru

Минакова Юлия Евгеньевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5816-1681>; iulya.minakowa@yandex.ru

Information about the authors:

Artem M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>; ammorozov@gmail.com

Sergey V. Zhukov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3145-9776>; jucov-tver@yandex.ru

Tatyana V. Sorokovikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9238-8270>; ssaphir@mail.ru

Vera N. Ilkaeva, Resident of the 1st Year of Cardiology Specialization, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3571-4495>; ilkaeva-97@mail.ru

Maria A. Belyak, 4th Year Student of the Medicine Faculty, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6125-7676>; belyakmariah@yandex.ru

Lydia A. Pototskaya, 4th Year Student of the Medicine Faculty, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6283-2310>; lidatt@mail.ru

Julia E. Minakova, 5th Year Student of the Medicine Faculty, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5816-1681>; iulya.minakowa@yandex.ru

Патофизиологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома

О.В. Смирнова, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

О.Л. Москаленко , <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Э.В. Каспаров, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

И.Э. Каспарова, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Резюме

Ожирение и метаболический синдром являются одной из основных проблем общественного здравоохранения в XXI в. из-за их распространенности. Неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, хроническое воспаление и анемия – сопутствующие ожирению неинфекционные заболевания. При ожирении возникают нарушение метаболизма и дефицит железа, что еще больше способствует развитию метаболических расстройств. Железо является вторым по распространенности металлом на Земле, при этом его дефицит является наиболее распространенным нарушением питания, а его биодоступность снижена из-за образования им нерастворимых оксидов. Метаболизм железа в организме связан с образованием активных форм кислорода, участвующих в процессах липопероксидации, и регулируется в организме человека на всех уровнях, а нарушение регуляции любого этапа метаболизма может приводить к дефициту железа и развитию анемии, связанному с ожирением. В этой обзорной статье суммируются данные о молекулярных и клеточных нарушениях в обмене железа при ожирении и метаболическом синдроме. Целью нашего исследования явилось изучение данных литературы о патофизиологических нарушениях в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. В будущем потребуются дополнительные исследования по изучению метаболизма железа при ожирении с целью профилактического и терапевтического воздействия на него. До конца не изучена роль окислительного стресса при нарушении обмена железа при ожирении, при этом дефицит железа способствует усилению процессов липопероксидации при антиоксидантной недостаточности. В таких условиях окислительный стресс может вызывать повреждение клеток и разрушать эритроциты. Возникает вопрос: может ли восстановление гомеостаза железа при ожирении улучшить метаболические, воспалительные расстройства и уменьшить проявление окислительного стресса, став новым инновационным подходом к лечению сопутствующих метаболических заболеваний, связанных с ожирением.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, железо, железодефицитная анемия, окислительный стресс

Для цитирования: Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Патофизиологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(6):264–272. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome

Olga V. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko , <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Edward V. Kasparov, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

Irina E. Kasparova, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Obesity and metabolic syndrome are one of the major public health problems in the 21st century due to their prevalence. Non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic inflammation and anemia are non-communicable diseases accompanying obesity. With obesity, there is a violation of iron metabolism, iron deficiency, which further contributes to the development of metabolic disorders. Iron is the second most abundant metal on Earth, and its bioavailability is reduced due to the formation of insoluble oxides, while iron deficiency is the most common nutritional disorder. Iron metabolism in the body is associated with the formation of reactive oxygen species involved in lipid peroxi-

dation processes. Iron metabolism in the human body is regulated at all levels; dysregulation of any stage of metabolism can lead to iron deficiency and the development of anemia associated with obesity. This review article summarizes data on molecular and cellular abnormalities in iron metabolism in obesity and metabolic syndrome. The aim of our study was to study, according to the literature, pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. In the future, more research is required to study iron metabolism in obesity with the aim of their preventive and therapeutic effects. The role of oxidative stress in impaired iron metabolism in obesity has not been fully studied, while iron deficiency enhances lipid peroxidation processes in antioxidant deficiency. Under these conditions, oxidative stress can damage cells and destroy red blood cells. The question arises whether the restoration of iron homeostasis in obesity can improve metabolic, inflammatory disorders and reduce the manifestation of oxidative stress, becoming a new innovative approach to the treatment of concomitant metabolic diseases associated with obesity.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, iron, iron deficiency anemia, oxidative stress

For citation: Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):264–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение с онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом составляют группу хронических неинфекционных заболеваний, распространенных во всем мире. Под избыточной массой тела (ожирением) понимают чрезмерное накопление жира, характеризующееся высоким коэффициентом соотношения массы тела к росту индивида. В настоящее время значительно увеличилось количество людей с ожирением, что актуализировало данную проблему в системе здравоохранения. Если фактические темпы роста сохранятся, то к 2025 г. более 100 млн чел. будут страдать ожирением или избыточным весом в сочетании с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, профилактика и лечение ожирения на современном этапе приобретают первостепенное значение¹.

Более 40% людей с ожирением имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия) или нарушения обмена веществ (дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), способствуя развитию метаболического синдрома (МС) [1]. При этом основным фактором развития данного состояния является инсулинорезистентность [2], которая вызывает дисфункцию клеток, высокое содержание натошак глюкозы и триглицеридов, увеличение липопротеинов низкой плотности, развитие гипертензии, висцерального ожирения и системного воспаления. При ожирении увеличивается количество висцеральных адипоцитов, их трансформация способствует инфильтрации макрофагами и выбросу цитокинов, вызывающих системное воспаление. Нарушение функции адипоцитов приводит к уменьшению продукции адипонектина и избыточному высвобождению жирных кислот. Свободные жирные кислоты влияют на митохондриальную функцию клеток, способствуя развитию окислительного стресса, который уменьшает чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, возрастает продукция инсулина, а приобретен-

ная инсулинорезистентность увеличивает уровень циркулирующей глюкозы, повышая риск развития сахарного диабета 2-го типа [3–6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ожирение часто ассоциировано с повышенным уровнем трансаминаз печени и развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая является печеночным проявлением МС. Инсулинорезистентность способствует развитию НАЖБП. Избыточное отложение жира в печени, свойственное для НАЖБП, может быть проявлением ожирения в любом возрасте с развитием серьезной органной дисфункции в будущем [7]. Ожирение вызывает гиперфильтрацию и микроальбуминурию в почках [8], дислипидемию [9], развитие сахарного диабета 2-го типа [10]. С ожирением увеличивается дефицит витамина D и железа, что позволяет рассматривать ожирение как количественное и качественное расстройство питания [11, 12]. При ожирении нарастают психологические расстройства, такие как тревога, депрессия, стресс [13, 14].

При ожирении развивается артериальная гипертензия с высоким риском дисфункции эндотелия сосудов [15]. При ожирении увеличиваются концентрации лептина, адипонектина, цитокинов, продуцируемых адипоцитами, которые способствуют развитию воспаления в эндотелиоцитах [16–18]. Индекс массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность, показатели сердечно-сосудистой системы положительно коррелируют с увеличением ожирения [19–21]. Метаболические показатели, такие как холестерин, артериальное давление, содержание триглицеридов, ИМТ взаимосвязаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Пациенты с ожирением имеют высокие плазменные концентрации всех протромботических факторов по сравнению с контрольной группой без ожирения [23], вероятно, из-за гиперинсулинемического состояния [24], более высокие плазменные концентрации PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена-1) – основного ингибитора активации плазминогена, который синтезируется в жиров-

¹ World Health Organization. *Obesity*. Available at: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1; World Health Organization. *Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity*. Available at: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.

вой ткани и уровень которого снижается после снижения веса [25]. Для женщин с ожирением также характерны более высокие концентрации антитромботических факторов в плазме [23], что можно объяснить как реакцию организма на повышение протромботических факторов. Однако даже когда концентрация антитромботических факторов выше, их активность снижается у субъектов с ожирением (из-за повышенной активности t-PA) [24]. Ожирение также характеризуется устойчивостью к активированному протеину С [26]. При таких заболеваниях, как сахарный диабет 2-го типа, улучшение инсулинорезистентности и снижение уровня инсулина нормализуют фибринолитическую функцию крови [27]. Инсулин действует путем ингибирования взаимодействий тромбоцитов с коллагеном, уменьшает агрегацию некоторых агонистов [28]. У лиц с ожирением инсулин теряет свою ингибирующую способность на агрегацию тромбоцитов, что способствует развитию атеротромботических заболеваний при инсулинорезистентности [28, 29].

ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛЕНИЕ

Ожирение характеризуется системным хроническим воспалительным процессом слабой степени выраженности. Это хроническое воспаление протекает с изменениями в жировой ткани и в воспалительных клетках (таких как нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и тканеспецифические макрофаги) и с разрушением ткани, что приводит к увеличению содержания воспалительных плазменных маркеров и воспалительных клеток в системном кровообращении [30].

Выделяют различные патогенетические механизмы, задействованные в развитии хронического воспаления при ожирении. Нарушение функции лизосом было описано у мышей с ожирением. Эта дисфункция сопровождается индукцией экспрессии CD36, и мыши с дефицитом по CD36 защищены от этого лизосомного нарушения. CD36 опосредует активацию инозита, который, в свою очередь, увеличивает приток кальция в лизосомы, что приводит к их функциональному нарушению [31]. Согласно научному обзору A.R. Pessentheiner et al., все большее значение в развитии метаболических нарушений и воспаления слабой интенсивности отводится протеогликанам, гликопротеинам, расположенным на поверхности клетки, взаимодействующим с большим количеством белков, участвующих в метаболическом гомеостазе и воспалении [32]. Ожирение также может вызывать лимфатическую недостаточность, поскольку воспалительные клетки окружают лимфатические сосуды и изменяют анионный обмен и лимфатические эндотелиальные клетки. Это может способствовать развитию воспаления тканей и накоплению в них воспалительных цитокинов [33]. Ожирение также вызывает изменения в костном мозге, где образуются иммунные клетки. Нарушение дифференцировки стволовых клеток влияет на системные воспалительные пути [34].

В жировой ткани чрезмерное поглощение элементов адипоцитами вызывает высвобождение множества медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α

(TNF α) и интерлейкин 6 (IL-6), которые стимулируют продукцию С-реактивного белка (СРБ). С другой стороны, снижается секреция адипонектина, и все эти процессы создают провоспалительную среду [35]. Помимо увеличения продукции цитокинов, ожирение характеризуется повышенным уровнем молекул адгезии, которые, наряду с цитокинами, стимулируют рекрутирование тканеспецифических макрофагов. Такое локальное воспаление в конечном счете вызывает инсулинорезистентность [36]. Основываясь на аналитических изменениях в профилях хемокинов, адипокинов и цитокинов у детей с ожирением, P. Rivera et al. разработали диагностический инструмент для инсулинорезистентности, обеспечивающий чувствительность и специфичность 93,2%, включая уровни лептина, соотношение триглицеридов: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), TNF α , хемоаттрактного белка моноцитов 1 (MCP1) и про-фиброзного фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) [37]. У детей с ожирением более высокая степень ожирения связана с более высокими уровнями свободных жирных кислот. Было обнаружено, что уровни IL-6 связаны с инсулинорезистентностью жировой ткани [38]. При детском ожирении повышается содержание адипокинов, таких как лептин, IL-6, TNF α и програнулин [39, 40]. Кроме того, было обнаружено, что уровни лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, СРБ и трансаминаз выше у детей с ожирением / избыточным весом по сравнению с контрольной группой, что является признаком наличия провоспалительного статуса [41].

ОЖИРЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Известно, что окислительный стресс и воспалительная среда взаимосвязаны. Вопрос о том, приводит ли окислительный стресс к воспалению, или провоспалительное состояние приводит к прооксидантной среде, остается спорным. Окислительный стресс, по-видимому, играет роль в развитии хронических воспалительных заболеваний. Воспалительные стимулы приводят к высвобождению пероксиредоксина 2 (PRDX2). PRDX2 – фермент с окислительно-восстановительной способностью, действующий как медиатор воспаления, – побуждает макрофаги высвобождать TNF α [42]. С другой стороны, воспалительные клетки высвобождают реактивные соединения и активные формы кислорода в месте воспаления, что приводит к развитию окислительного стресса. Кроме того, реактивные вещества могут также высвобождаться нефагоцитарными клетками в ответ на действие цитокинов. Реактивные соединения активируют сигнальные пути, которые стимулируют экспрессию провоспалительных генов. Перекись водорода (H₂O₂) может привести к воспалению через активацию NF-киназы. При окислительном стрессе активируется NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3) инфламасомы – комплекса, который запускает врожденную иммунную защиту путем созревания провоспалительных цитокинов [43].

Окислительный стресс играет важную роль в развитии МС. Уровень ЛПВП, хорошо известного своим анти-

оксидантным и противовоспалительным действием, ниже у взрослых с ожирением и детей с МС. Недавние исследования также связывают активность фермента гамма-глутамилтрансферазы (GGT) с МС, учитывая ее связь с метаболизмом глутатиона и, следовательно, с антиоксидантной защитой [44]. Были выявлены значительные различия в биомаркерах окислительного стресса и антиоксидантной реакции между детьми с ожирением и контрольной группой и даже между метаболически здоровыми и метаболически нездоровыми детьми с ожирением. Дети с ожирением и инсулинорезистентностью показали более высокие уровни реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты в качестве маркера перекисного окисления липидов после перорального теста на толерантность к глюкозе по сравнению с детьми контрольной группы и детьми с ожирением без инсулинорезистентности. Они также продемонстрировали нарушение способности активировать каталазу после данного теста [45]. Наряду с этими результатами E. Kilic et al. обнаружили, что у детей с ожирением наблюдается повышение как общего оксидантного, так и антиоксидантного статуса [46]. Изопростан (маркер перекисного окисления липидов) также выше у детей с ожирением и связан с высоким содержанием H_2O_2 в моче, высокочувствительным СРБ, HOMA-IR (оценка гомеостатической модели резистентности к инсулину) и триглицеридами [47]. У детей препубертатного возраста общая антиоксидантная способность обратно пропорциональна проценту жировой массы и окружности талии [48]. Следует отметить, что более низкие уровни сывороточных антиоксидантов пищевого происхождения (таких как ретинол, β -каротин и витамин Е) связаны с повышенными метаболическими изменениями у подростков с ожирением [49].

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

Было обнаружено, что ожирение влияет на каждый этап метаболизма железа. Кроме того, значение каждого из этих этапов в патофизиологии анемии, связанной с ожирением, было изучено на моделях животных, при ожирении у взрослых и детей.

Исследование с участием метаболически здоровых и инсулинорезистентных взрослых с ожирением показало, что уровни гемоксигеназы 1 (НО-1) являются положительным предиктором метаболических заболеваний у людей. Более того, истощение запасов НО-1 у мышей защищает животное от развития инсулинорезистентности и воспаления, связанного с ожирением [50]. В соответствии с этими результатами было обнаружено, что у детей Мексики с ожирением повышен уровень НО-1 [51]. Тем не менее после обработки культивированных адипоцитов и макрофагов геминном (индуктором НО-1) макрофаги изменяют свой противовоспалительный фенотип, действуют как защитные клетки от воспаления и инсулинорезистентности, вызванных ожирением [52]. На экспериментальной модели ожирения на животных (мыши, получающие диету с высоким содер-

жанием жиров) их обрабатывают индуктором НО-1, и это способствует улучшению функции эндотелиальных клеток и подавлению адипогенеза [53].

У лиц с ожирением потеря JAK3-опосредованного (янус-киназы 3) фосфорилирования гена *BCRP* (Breast cancer resistance protein – белок устойчивости рака молочной железы) приводит к кишечной дисфункции этого переносчика гема [54]. Экспрессия мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) гена *FLVCR1* коррелирует положительно с глюкозой натощак и отрицательно с чувствительностью к инсулину, при этом не наблюдалось значительных изменений, связанных с увеличением массы у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров [55].

Большая роль в дефиците железа отводится гепсидину. T. Sonnweber et al. описали дефицит железа при ожирении как результат нарушения всасывания двухвалентного железа в двенадцатиперстной кишке. Ученые обнаружили, что уровни мРНК гена *Dcytb* и оксидоредуктазы, гепсидина ниже у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира. Добавление железа уменьшало выраженные нарушения [56].

После употребления диеты с высоким содержанием жира в течение 12 нед. у крыс с ожирением наблюдалось снижение экспрессии в почках анионообменника *NHE3* [57].

Экспрессия транспортера цинка также была нарушена при ожирении в группе корейских женщин. Уровни мРНК многих переносчиков цинка, таких как *ZnT4*, *ZnT5*, *ZnT9*, *ZIPp1*, *ZIP4* и *ZIP6*, были значительно ниже у женщин с ожирением [58]. В связи с этим уровни цинка в плазме и эритроците оказались значительно ниже у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой, а секреция цинка с мочой оказалась выше, что может оказывать влияние на чувствительность к инсулину, поскольку цинк участвует в секреции и действии инсулина [59, 60].

На экспериментальной модели грызунов, лишенных активной субъединицы ферритина (H-Ft), невозможно индуцировать ожирение вследствие диеты с высоким содержанием жира, поскольку уменьшение внутриклеточных отложений железа вызывает воспаление [61]. В исследовании уточнения связи метаболического здоровья с маркерами ожирения и статуса железа у детей препубертатного возраста M.F. Suárez-Ortegón et al. выявили, что уровни циркулирующего ферритина связаны с метаболически нездоровым ожирением [62].

В печени мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира, наблюдались более низкие уровни железа и состояние напряжения в эндоплазматическом ретикулуме (ERS) вместе с нарушением экспрессии гена *NCOA4* и ферритина [63].

Низкие концентрации рецепторов к трансферрину (sTfR) в сыворотке крови являются показателями состояния железа в здоровых тканях. В соответствии с этим циркулирующие уровни sTfR показали прямую корреляцию с ИМТ у 75 мужчин с гиперферритинемией [64]. Более того, повышенные уровни sTfR в сыворотке крови служили предиктором более высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с ожирением [65].

С другой стороны, J.M. Moreno-Navarrete et al. обнаружили, что концентрация циркулирующего лактоферрина обратно пропорциональна ИМТ у взрослых мужчин [66]. Более того, циркулирующий лактоферрин отрицательно связан с гипергликемией, воспалительными маркерами и ожирением и напрямую связан с чувствительностью к инсулину [67].

Уровни мРНК и белка LCN2 были выше у пациентов с ожирением по сравнению с худыми людьми. Эта повышенная экспрессия была связана с увеличением воспалительных маркеров [68]. Более того, LCN2, по-видимому, обладает антитермогенным действием, вероятно, обусловленным ингибированием активности гена *BAT*, поскольку после кормления диетой с большим содержанием жиров мышей дикого типа и мышей с нокаутом LCN2 вторая группа показала меньший прирост массы и более высокую активность *BAT* [69]. Однако роль LCN2 у детей, по-видимому, противоположна описанному у взрослых и животных, поскольку плазматические уровни LCN2 были снижены у 80 девочек с ожирением [70]. Было выявлено, что мегалин играет защитную роль в ожирении, вызванном диетой с высоким содержанием жира, у мышей с дефицитом эндотелиального мегалина [71], но данные о влиянии мегалина у людей еще не известны.

Делеция *FXN* у мышей приводит к нарушению окислительного метаболизма, сопровождаемому более высокой предрасположенностью этих животных к ожирению, вызванному высококалорийной диетой [72], но опять же на сегодняшний день это не исследовано в отношении ожирения у людей.

Уровни гаптоглобина в сыворотке напрямую связаны с ИМТ, HOMA-IR, уровнем инсулина натощак и уровнем глюкозы в крови в группе женщин с ожирением и служат маркером ожирения [73, 74]. Одним из возможных механизмов такой повышенной продукции гаптоглобина при ожирении является индукция, опосредованная TNF α , поскольку у мышей со сверхэкспрессией TNF α наблюдается более высокий уровень гаптоглобина, а у мышей с ожирением, лишенных этого цитокина, в белой жировой ткани наблюдается подавление гаптоглобина жировой ткани [75]. Совсем недавно было обнаружено, что у взрослых и детей Мексики уровень гаптоглобина положительно связан с ожирением. В том же исследовании авторы обнаружили, что аллель *HP* rs2000999 G связан с уровнем гаптоглобина, но не с ожирением [76]. Более того, фенотип гаптоглобина был связан с окислительным стрессом при ожирении, поскольку наличие аллеля *Hp* 2, по-видимому, ассоциировано с более низкими уровнями восстановленного глутатиона (tGSH) у детей с ожирением. Это различие становится еще более заметным, если фенотип *Hp* сопровождается полиморфизмом H63D в гене *HFE* [77]. Экспрессия CD163 также увеличена у лиц с ожирением и положительно коррелирует с инсулинорезистентностью при измерении с помощью HOMA-IR [78]. У детей с ожирением также наблюдается более высокий уровень CD163, связанный с маркерами повреждения печени и метаболическими параметрами. Лечение этих детей

с нормализацией образа жизни привело к изменениям CD163, связанным среди прочего с улучшением чувствительности к инсулину [79].

Известно, что уровни мРНК гемопексина повышаются при воспалительных состояниях, поскольку цитокины, такие как IL-6 или TNF α , индуцируют его экспрессию. Однако инсулин способен ослаблять его сверхэкспрессию [80]. В культурах клеток адипоцитов гемопексин увеличивается с адипогенезом, и если экспрессия гемопексина уменьшена, дифференцировка адипоцитов нарушается. У людей экспрессия гемопексина варьируется в зависимости от стадии метаболического заболевания, а гемопексин в сыворотке связан с уровнями триглицеридов [81]. Что касается его рецептора, секвенирование экзона *LRP1B* гена в когорте детей, страдающих тяжелым ожирением, выявило однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs431809 в интроне 4, который в значительной степени связан с ИМТ. Выявлено, что эпигенетические модификации в том же интроне связаны с ИМТ [82].

Ожирение приводит к снижению содержания железа в макрофагах, инфильтрированных жировой тканью, вместе со снижением экспрессии некоторых импортеров железа, а также было обнаружено, что уровень основного экспортера железа FPN1 снижается в печени мышей с ожирением, индуцированным диетой с большим содержанием жиров. У крыс с ожирением, вызванным жирной диетой, наблюдаются отложения гемосидерина и макрофаги, заполненные каплями гемосидерина [83, 84].

Проспективный анализ китайской когорты показал связь между уровнем фурина и риском развития абдоминального ожирения. За популяцией из 892 взрослых китайцев без абдоминального ожирения на исходном уровне наблюдали в течение 4 лет. Обнаружено, что исходный дефицит фурина в сыворотке является одной из причин абдоминального ожирения [85]. J. Gajewska et al. определили уровень железа в группе из 80 детей и обнаружили, что у детей с ожирением уровень гепсидина увеличился на 40%, а уровень белка FPN1 снизился на 30%. Однако содержание растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), ферритина, железа или гемоглобина было одинаковым, как и средний корпускулярный объем (MCV) эритроцитов, что является признаком независимого от дефицита железа изменения оси FPN – гепсидин [86].

Выявлено, что экспрессия мРНК гена *HJV* увеличивается в жировой ткани пациентов с ожирением вместе с мРНК гепсидина, что приводит к увеличению растворимости в крови белка *HJV* [87]. Согласно данным A.M. Blázquez-Medela et al., многие изоформы белка BMP связаны с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями. Более высокие уровни BMP2 были описаны у людей с избыточным весом и ожирением по сравнению с контрольной группой. У мышей делеция BMP4 приводит к снижению чувствительности к инсулину и увеличению ожирения. На животных моделях ожирения лечение внутрибрюшинными инъекциями BMP7 приводило к снижению массы тела и воспаления. Другие изоформы BMP, такие как BMP8B, BMP3 или BMP3B, также ассоции-

рованы с ожирением [88]. При анализе экспрессии BMPR1A у 297 человек Y. Böttcher et al. обнаружили прямую связь между уровнем мРНК в жировой ткани и ожирением. Они также описали однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые, вероятно, участвуют в этой повышенной экспрессии BMPR1A [89]. Мыши с дефицитом репрессора матриптазы-2 HJV защищены от индуцированного ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жира, продемонстрировали снижение ИМТ, улучшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину [90]. Таким образом, каждый компонент, участвующий в основном регуляторном пути, контролирующем синтез гепсидина, усугубляется при ожирении, включая фермент, участвующий в расщеплении активной формы (фурина). Чтобы изучить влияние белков SMAD на метаболизм, связанный с ожирением, H.A. Seong et al. создали мышей с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров, сверхэкспрессирующих изоформы SMAD. Они обнаружили, что SMAD 2, 3 и 4 улучшают параметры метаболизма и воспаления, связанные с ожирением, однако SMAD 7 оказывал негативные эффекты, регулируя активность MPR38 [91].

Добавка эритропоэтина (EPOR) на экспериментальных моделях ожирения на грызунах снижает прибавку в массу тела и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [92]. Когда экспрессия рецептора EPOR ограничена кроветворными тканями и отсутствует в других тканях, у мышей развиваются ожирение и инсулинорезистентность, а также снижается расход энергии и увеличивается масса белого жира [93]. С другой стороны, клетки, обработанные пептидом, полученным из EPOR, без эритроидной активности, но сохраняющие другие функции, подавляют адипогенез и улучшают противовоспалительную активность макрофагов. У мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, эти пептиды уменьшали ожирение и инсулинорезистентность [94], указывая на то, что ожирение и инсулинорезистентный эффект эритропоэтина тесно связаны с его гемопоэтическим эффектом.

Увеличенные уровни цитокинов, таких как IL-6, повышают продукцию гепсидина через путь JAK – STAT, уровни мРНК STAT3 в жировой ткани, при этом они были ниже у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, и у детей с ожирением и гипертриглицеридемией [95]. При ожирении хроническая активация JAK – STAT3 приводит к увеличению лептина и инсулинорезистентности в центральной нервной системе и в периферических органах соответственно [96].

Растворимые факторы, высвобождаемые из адипоцитов при ожирении, приводят к сверхэкспрессии гена *HIF1α* в печени и негативно влияют на защиту печени от *HIF1α* и непереносимости глюкозы, вызванной ожирением, без изменения ИМТ или инсулинорезистентности на экспериментальных мышинных моделях [97]. Сверхэкспрессия альфа-субъединицы *HIF1* приводит к ожирению за счет ингибирования термогенеза и клеточного метаболизма в коричневой жировой ткани [98]. Данный вопрос является спорным, поскольку ингибиро-

вание домена пролилгидроксилазы (PHD) на мышинной модели ожирения приводит к стабилизации *HIF1α* и, как следствие, к снижению ИМТ и уровня холестерина, а также к улучшению некоторых связанных с ожирением изменений, таких как инфильтрация макрофагов жировой ткани или фиброзирование адипоцитов [99]. С другой стороны, предполагается, что изоформа *HIF2* оказывает на ожирение и его осложнения противоположный эффект, чем *HIF1*. Таким образом, нокаут *HIF2α* у мышей ухудшает индуцированное диетой с высоким содержанием жира ожирение и инсулинорезистентность [100].

МикроРНК (miRNAs), участвующие в воспалении и метаболизме железа, также изучались при ожирении [101–103]. Исследование, проведенное в 2018 г., показало, что miRNA 155 (связанная с воспалением) и miRNA 122 (связанная с метаболизмом железа) увеличиваются как на системном уровне, так и на уровне сперматозоидов у мужчин с ожирением [101, 104, 105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия всемирной пандемией стало ожирение, которое распространено как у детей, так и у взрослых в развивающихся странах. Ожирение способствует развитию осложнений из-за собственных воспалительных и окислительных нарушений. Для того чтобы предотвратить развитие сопутствующих заболеваний и осложнений, крайне важно знать молекулярно-клеточные изменения, возникающие при данном нарушении. Дефицит железа – наиболее распространенное нарушение питания в мире – является одним из сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, при этом основные механизмы, способствующие развитию дефицита железа и анемии и связанные с ожирением, остаются до конца не изученными.

В данной статье представлен обзор молекулярных и клеточных нарушений, выявленных при ожирении и МС, связанных с гомеостазом и регуляцией железа, а также их взаимодействия друг с другом, с воспалением и окислительным стрессом.

В будущем потребуются дополнительные исследования по изучению метаболизма железа при ожирении с целью их профилактического и терапевтического воздействия. До конца не изучена роль окислительного стресса при нарушении обмена железа при ожирении, при этом дефицит железа способствует усилению процессов липопероксидации при антиоксидантной недостаточности. В таких условиях окислительный стресс может вызывать повреждение клеток и разрушать эритроциты. Возникает вопрос: может ли восстановление гомеостаза железа при ожирении улучшить метаболические, уменьшить воспалительные расстройства и проявление окислительного стресса, став новым инновационным подходом к лечению сопутствующих метаболических заболеваний, связанных с ожирением.



Поступила / Received 20.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021
Принята в печать / Accepted 24.11.2021

Список литературы / References

- Martos-Moreno G.Á., Gil-Campos M., Bueno G., Bahillo P., Bernal S., Feliu A. et al. Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: Spanish collaborative study. *Nutr Hosp.* 2014;30(4):787–793. (In Spanish). <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.4.7661>.
- Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 2):1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90434-j](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90434-j).
- Bussler S., Penke M., Flemming G., Elhassan Y.S., Kratzsch J., Sergeyev E. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3–4):181–193. <https://doi.org/10.1159/000479510>.
- DeBoer M.D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients.* 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>.
- Gepstein V., Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00568>.
- Weihe P., Weihrach-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(4):472–479. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>.
- Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1389>.
- Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7).
- Juhola J., Magnussen C.G., Viikari J.S., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Jula A. et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr.* 2011;159(4):584–590. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.021>.
- Pettitt DJ., Talton J., Dabelea D., Divers J., Imperatore G., Lawrence J.M. et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2014;37(2):402–408. <https://doi.org/10.2337/dc13-1838>.
- Han J., Seaman W.E., Di X., Wang W., Willingham M., Torti F.M., Torti S.V. Iron uptake mediated by binding of H-ferritin to the TIM-2 receptor in mouse cells. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023800>.
- Nead K.G., Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Auinger P., Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics.* 2004;114(1):104–108. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.104>.
- Luca P.D., Birken C., Grewal P., Dettmer E., Hamilton J.K. Complex Obesity. *Curr Pediatr Rev.* 2012;8:179–187. <https://doi.org/10.2174/157339612800681316>.
- Gurnani M., Birken C., Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):821–840. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.001>.
- Juonala M., Viikari J.S., Rönnemaa T., Helenius H., Taittonen L., Raitakari O.T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension.* 2006;48(3):424–430. <https://doi.org/10.1161/01.YP.0000237666.78217.47>.
- Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J., Hong B.K., Lee J.Y., Park B.E. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med.* 2001;33(2):95–102. <https://doi.org/10.1038/emmm.2001.17>.
- Landgraf K., Friebe D., Ullrich T., Kratzsch J., Dittrich K., Herberth G. et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E556–564. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
- Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., Lemmens K., Ramet J., Vrints C.J. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res.* 2016;79(6):831–837. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.22>.
- Yu J.J., Yeom H.H., Chung S., Park Y., Lee D.H. Left atrial diameters in overweight children with normal blood pressure. *J Pediatr.* 2006;148(3):321–325. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.042>.
- Atabek M.E., Akyüz E., Selver Ekioğlu B., Çimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):132–138. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i3.26>.
- Cote A.T., Harris K.C., Panagiotopoulos C., Sandor G.G., Devlin A.M. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1309–1319. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>.
- Friedemann C., Heneghan C., Mahtani K., Thompson M., Perera R., Ward A.M. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4759. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>.
- De Pergola G., De Mitrio V., Giorgino F., Sciaraffia M., Minenna A., Di Bari L. et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(7):527–535. <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0800435>.
- Cigolini M., Targher G., Bergamo Andreis I.A., Tonoli M., Agostino G., De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(3):368–374. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.3.368>.
- Mavri A., Alessi M.C., Bastelica D., Geel-Georgelin O., Fina F., Sentocnik J.T. et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia.* 2001;44(11):2025–2031. <https://doi.org/10.1007/s001250100007>.
- Lowe G.D., Rumley A., Woodward M., Reid E., Rumley J. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample – associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost.* 1999;81(6):918–924. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404768/>.
- Kruszynska Y.T., Yu J.G., Olefsky J.M., Sobel B.E. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes.* 2000;49(4):633–639. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.633>.
- Westerbacka J., Yki-Järvinen H., Turpeinen A., Rissanen A., Vehkavaara S., Syrjälä M., Lassila R. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(1):167–172. <https://doi.org/10.1161/hq0102.101546>.
- De Pergola G., Pannacchiulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10):899–904. <https://doi.org/10.1007/BF03344054>.
- Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(4):432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>.
- Luo X., Li Y., Yang P., Chen Y., Wei L., Yu T. et al. Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation via the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine.* 2020;56:102797. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102797>.
- Pessentheiner A.R., Ducasa G.M., Gordts P.L.S.M. Proteoglycans in Obesity-Associated Metabolic Dysfunction and Meta-Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00769>.
- Kataru R.P., Park H.J., Baik J.E., Li C., Shin J., Mehrara B.J. Regulation of Lymphatic Function in Obesity. *Front Physiol.* 2020;11:459. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00459>.
- Benova A., Tencerova M. Obesity-Induced Changes in Bone Marrow Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:294. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00294>.
- Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'i H., Rahmat A., Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Słezak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>.
- Rivera P., Martos-Moreno G.Á., Barrios V., Suárez J., Pavón F.J., Chowen J.A. et al. A novel approach to childhood obesity: circulating chemokines and growth factors as biomarkers of insulin resistance. *Pediatr Obes.* 2019;14(3):e12473. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12473>.
- Hagman E., Besor O., Hershkop K., Santoro N., Pierpont B., Mata M. et al. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance. *Acta Diabetol.* 2019;56(2):219–226. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-01285-3>.
- Mărginean C.O., Meliț L.E., Huțanu A., Ghiga D.V., Săsăran M.O. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine.* 2020;126:154925. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154925>.
- Alissa E.M., Sutaih R.H., Kamfar H.Z., Alagha A.E., Marzouki Z.M. Serum progranulin levels in relation to insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(12):1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0321>.
- Mărginean C.O., Meliț L.E., Ghiga D.V., Mărginean M.O. Early Inflammatory Status Related to Pediatric Obesity. *Front Pediatr.* 2019;7:241. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00241>.
- Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
- Biswas S.K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;5698931. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>.
- Avelar T.M., Storch A.S., Castro L.A., Azevedo G.V.M.M., Ferraz L., Lopes P.F. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: Which mechanisms are involved? *J Bras Patol Med Lab.* 2015;51(4):231–239. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150039>.
- Lechuga-Sancho A.M., Gallego-Andujar D., Ruiz-Ocaña P., Visiedo F.M., Saez-Benito A., Schwarz M. et al. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191547>.
- Kılıç E., Özer Ö.F., Ereğ Toprak A., Erman H., Torun E., Kesgin Ayhan S., Caglar H.G. et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity:

- A Potential Risk Predictor. *Med Sci Monit.* 2016;22:3673–3679. <https://doi.org/10.12659/msm.897965>.
47. Correia-Costa L., Sousa T., Morato M., Cosme D., Afonso J., Areias J.C. et al. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *Br J Nutr.* 2016;116(5):805–815. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002804>.
 48. Leo F., Rossodivita A.N., Segni C.D., Raimondo S., Canichella S., Silvestrini A. et al. Frailty of Obese Children: Evaluation of Plasma Antioxidant Capacity in Pediatric Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):481–486. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105280>.
 49. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C., Ramalho A. Serum Antioxidant Associations with Metabolic Characteristics in Metabolically Healthy and Unhealthy Adolescents with Severe Obesity: An Observational Study. *Nutrients.* 2018;10(2):150. <https://doi.org/10.3390/nu10020150>.
 50. Jais A., Einwallner E., Sharif O., Gossens K., Lu T.T., Soyal S.M. et al. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell.* 2014;158(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.043>.
 51. Carmona-Montesinos E., Velazquez-Perez R., Pichardo Aguirre E., Rivas-Arancibia S. Obesity, Oxidative Stress, and Their Effect on Serum Heme Oxygenase-1 Concentrations and Insulin in Children Aged 3 to 5 Years in a Pediatric Hospital of the Ministry of Health CDMX. *Child Obes.* 2016;12(6):474–481. <https://doi.org/10.1089/chi.2016.0155>.
 52. Tu T.H., Joe Y., Choi H.S., Chung H.T., Yu R. Induction of heme oxygenase-1 with hemin reduces obesity-induced adipose tissue inflammation via adipose macrophage phenotype switching. *Mediators Inflamm.* 2014;290708. <https://doi.org/10.1155/2014/290708>.
 53. Peterson S.J., Rubinstein R., Farouqi M., Raza A., Boumaza I., Zhang Y. et al. Positive Effects of Heme Oxygenase Upregulation on Adiposity and Vascular Dysfunction: Gene Targeting vs. Pharmacologic Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2514. <https://doi.org/10.3390/ijms20102514>.
 54. Mishra J., Simonsen R., Kumar N. Intestinal breast cancer resistance protein (BCRP) requires Janus kinase 3 activity for drug efflux and barrier functions in obesity. *J Biol Chem.* 2019;294(48):18337–18348. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007758>.
 55. Moreno-Navarrete J.M., Rodríguez A., Ortega F., Becerril S., Sabater-Masdeu M., Latorre J. et al. Increased adipose tissue heme levels and exportation are associated with altered systemic glucose metabolism. *Sci Rep.* 2017;7(1):5305. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05597-2>.
 56. Sonnweber T., Röss C., Nairz M., Theurl I., Schroll A., Murphy A.T. et al. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption. *J Nutr Biochem.* 2012;23(12):1600–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.10.013>.
 57. Briffa J.F., Grinfeld E., Jenkin K.A., Mathai M.L., Poronnik P., McAinch A.J., Hryciw D.H. Diet induced obesity in rats reduces NHE3 and Na⁺/K⁺-ATPase expression in the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(10):1118–1126. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12452>.
 58. Noh H., Paik H.Y., Kim J., Chung J. The alteration of zinc transporter gene expression is associated with inflammatory markers in obese women. *Biol Trace Elem Res.* 2014;158(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9902-1>.
 59. Marreiro D.N., Fisberg M., Cozzolino S.M. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 2002;86(2):107–122. <https://doi.org/10.1385/bter.86.2.107>.
 60. Cruz K.J.C., de Oliveira A.R.S., Morais J.B.S., Severo J.S., Mendes P.M.V., de Sousa Melo S.R. et al. Zinc and Insulin Resistance: Biochemical and Molecular Aspects. *Biol Trace Elem Res.* 2018;186(2):407–412. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1308-z>.
 61. Ikeda Y., Watanabe H., Shiuchi T., Hamano H., Horinouchi Y., Imanishi M. et al. Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice. *Diabetologia.* 2020;63(8):1588–1602. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05153-0>.
 62. Suárez-Ortegón M.F., Echeverri I., Prats-Puig A., Bassols J., Carreras-Badosa G., López-Bermejo A., Fernández-Real J.M. Iron Status and Metabolically Unhealthy Obesity in Prepubertal Children. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(4):636–644. <https://doi.org/10.1002/oby.22425>.
 63. Jiang C., Zhang S., Li D., Chen L., Zhao Y., Mei G. et al. Impaired ferritinophagy flux induced by high fat diet mediates hepatic insulin resistance via endoplasmic reticulum stress. *Food Chem Toxicol.* 2020;140:111329. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111329>.
 64. Freixenet N., Remacha A., Berlanga E., Caixàs A., Giménez-Palop O., Blanco-Vaca F. et al. Serum soluble transferrin receptor concentrations are increased in central obesity. Results from a screening programme for hereditary hemochromatosis in men with hyperferritinemia. *Clin Chim Acta.* 2009;400(1–2):111–116. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.10.019>.
 65. Fernández-Cao J.C., Arija V., Aranda N., Basora J., Díez-Espino J., Estruch R. et al. Soluble transferrin receptor and risk of type 2 diabetes in the obese and nonobese. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(3):221–230. <https://doi.org/10.1111/eci.12725>.
 66. Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J., Castro A., Ricart W., Fernández-Real J.M. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem.* 2008;54(2):301–309. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.095943>.
 67. Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J., Ricart W., Fernández-Real J.M. Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4036–4044. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0215>.
 68. Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Ramírez B., Silva C., Rotellar F. et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(8):803–813. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0486-8>.
 69. Ishii A., Katsuura G., Imamaki H., Kimura H., Mori K.P., Kuwabara T. et al. Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):15501. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15825-4>.
 70. Kanaka-Gantenbein C., Margeli A., Pervanidou P., Sakka S., Mastorakos G., Chrousos G.P., Papassotiropoulos I. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just “small adults”. *Clin Chem.* 2008;54(7):1176–1182. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099002>.
 71. Bartolome F., Antequera D., de la Cueva M., Rubio-Fernandez M., Castro N., Pascual C. et al. Endothelial-specific deficiency of megalin in the brain protects mice against high-fat diet challenge. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1702-2>.
 72. Pomplun D., Voigt A., Schulz T.J., Thierbach R., Pfeiffer A.F., Ristow M. Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6377–6381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611631104>.
 73. Chiellini C., Santini F., Marsili A., Berti P., Bertacca A., Pelosini C. et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2678–2683. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031965>.
 74. De Pergola G., Di Roma P., Paoli G., Guida P., Pannacchiulli N., Giorgino R. Haptoglobin serum levels are independently associated with insulinemia in overweight and obese women. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(5):399–403. <https://doi.org/10.1007/BF03346317>.
 75. Chiellini C., Bertacca A., Novelli S.E., Görgün C.Z., Ciccarone A., Giordano A. et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha. *J Cell Physiol.* 2002;190(2):251–258. <https://doi.org/10.1002/jcp.10061>.
 76. Vázquez-Moreno M., Locía-Morales D., Perez-Herrera A., Gomez-Diaz R.A., Gonzalez-Dzib R., Valdez-González A.L. et al. Causal Association of Haptoglobin With Obesity in Mexican Children: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa213. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa213>.
 77. Aguiar L., Marinho C., Martins R., Alho I., Ferreira J., Levy P. et al. Interaction between HFE and haptoglobin polymorphisms and its relation with plasma glutathione levels in obese children. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2019;65(2):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860476/>.
 78. Fjeldborg K., Pedersen S.B., Möller H.J., Christiansen T., Bennetzen M., Richelsen B. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. *J Immunol Res.* 2014;309548. <https://doi.org/10.1155/2014/309548>.
 79. Kazankov K., Möller H.J., Lange A., Birkebaek N.H., Holland-Fischer P., Solvig J. et al. The macrophage activation marker sCD163 is associated with changes in NAFLD and metabolic profile during lifestyle intervention in obese children. *Pediatr Obes.* 2015;10(3):226–233. <https://doi.org/10.1111/ijpo.252>.
 80. Franklin J.L., Bennett W.L., Messina J.L. Insulin attenuates TNFalpha-induced hemopexin mRNA: An anti-inflammatory action of insulin in rat H4IIE hepatoma cells. *Biochem Biophys Res.* 2017;9:211–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.013>.
 81. Lawson H.A., Zayed M., Wayhart J.P., Fabbrini E., Love-Gregory L., Klein S., Semenkovich C.F. Physiologic and genetic evidence links hemopexin to triglycerides in mice and humans. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):631–638. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.19>.
 82. Lee S. The genetic and epigenetic association of LDL Receptor Related Protein 1B (LRP1B) gene with childhood obesity. *Sci Rep.* 2019;9(1):1815. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38538-2>.
 83. Altunkaynak B.Z., Ozbek E., Altunkaynak M.E. A stereological and histological analysis of spleen on obese female rats, fed with high fat diet. *Saudi Med J.* 2007;28(3):353–357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334458/>.
 84. Rebours V., Garteiser P., Ribeiro-Parenti L., Cavin J.B., Doblas S., Pagé G. et al. Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Sci Rep.* 2018;8(1):16295. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34515-3>.
 85. He Y., Ren L., Zhang Q., Zhang M., Shi J., Hu W., Peng H. Deficient serum furin predicts risk of abdominal obesity: findings from a prospective cohort of Chinese adults. *Postgrad Med J.* 2021;97(1146):234–238. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137422>.
 86. Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Klemarczyk W., Głab-Jabłońska E., Węker H., Chęłchowska M. Ferroportin-Hepcidin Axis in Prepubertal Obese Children with Sufficient Daily Iron Intake. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2156. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102156>.

87. Luciani N., Brasse-Lagnel C., Poli M., Anty R., Lesueur C., Cormont M. et al. Hemojuvelin: a new link between obesity and iron homeostasis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1545–1551. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.12>.
88. Blázquez-Medela A.M., Jumabay M., Boström K.I. Beyond the bone: Bone morphogenetic protein signaling in adipose tissue. *Obes Rev*. 2019;20(5):648–658. <https://doi.org/10.1111/obr.12822>.
89. Böttcher Y., Unbehauen H., Klötting N., Ruschke K., Körner A., Schleinitz D. et al. Adipose tissue expression and genetic variants of the bone morphogenetic protein receptor 1A gene (BMPRI1A) are associated with human obesity. *Diabetes*. 2009;58(9):2119–2128. <https://doi.org/10.2337/db08-1458>.
90. Folgueras A.R., Freitas-Rodríguez S., Ramsay A.J., Garabaya C., Rodríguez F., Velasco G., López-Otin C. Matrilysin-2 deficiency protects from obesity by modulating iron homeostasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):1350. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03853-1>.
91. Seong H.A., Manoharan R., Ha H. Smad proteins differentially regulate obesity-induced glucose and lipid abnormalities and inflammation via class-specific control of AMPK-related kinase MPK38/MELK activity. *Cell Death Dis*. 2018;9(5):471. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0489-x>.
92. Katz O., Stuble M., Golishevski N., Lifshitz L., Tremblay M.L., Gassmann M. et al. Erythropoietin treatment leads to reduced blood glucose levels and body mass: insights from murine models. *J Endocrinol*. 2010;205(1):87–95. <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0425>.
93. Teng R., Gavrilova O., Suzuki N., Chanturiya T., Schimel D., Hugendubler L. et al. Disrupted erythropoietin signalling promotes obesity and alters hypothalamus proopiomelanocortin production. *Nat Commun*. 2011;2:520. <https://doi.org/10.1038/ncomms1526>.
94. Liu Y., Luo B., Shi R., Wang J., Liu Z., Liu W. et al. Nonerythropoietic Erythropoietin-Derived Peptide Suppresses Adipogenesis, Inflammation, Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep*. 2015;5:15134. <https://doi.org/10.1038/srep15134>.
95. Liu Y., Xu D., Yin C., Wang S., Wang M., Xiao Y. IL-10/STAT3 is reduced in childhood obesity with hypertriglyceridemia and is related to triglyceride level in diet-induced obese rats. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0265-z>.
96. Wunderlich C.M., Hövelmeyer N., Wunderlich F.T. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAKSTAT*. 2013;2(2):e23878. <https://doi.org/10.4161/jkst.23878>.
97. Lee Y.S., Riopel M., Cabrales P., Bandyopadhyay G.K. Hepatocyte-specific HIF-1α ablation improves obesity-induced glucose intolerance by reducing first-pass GLP-1 degradation. *Sci Adv*. 2019;5(7):eaaw4176. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4176>.
98. Jun J.C., Devera R., Unnikrishnan D., Shin M.K., Bevans-Fonti S., Yao Q. et al. Adipose HIF-1α causes obesity by suppressing brown adipose tissue thermogenesis. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(3):287–297. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1480-6>.
99. Saito H., Tanaka T., Sugahara M., Tanaka S., Fukui K., Wakashima T., Nangaku M. Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. *Lab Invest*. 2019;99(8):1217–1232. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0239-4>.
100. Lee Y.S., Kim J.W., Osborne O., Oh D.Y., Sasik R., Schenk S. et al. Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1α, causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell*. 2014;157(6):1339–1352. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.012>.
101. López P., Castro A., Flórez M., Miranda K., Aranda P., Sánchez-González C. et al. miR-155 and miR-122 Expression of Spermatozoa in Obese Subjects. *Front Genet*. 2018;9:175. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00175>.
102. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Иванова Е.Б. Особенности полиморфизма генов PNPLA3 (rs738409), TM6SF2 (rs58542926), MBOAT7 (rs641738) как способ диагностики иммунопатологии при жировом гепатозе. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(15):64–66. <https://doi.org/10.36691/RIA52>.
103. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Зайцева О.И. Диагностика метаболического синдрома на современном этапе. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):94–100. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-94-100>.
104. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Зайцева О.И. Diagnostic criteria of metabolic syndrome. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-94-100>.
105. Смирнова О., Цуканов В., Синяков А., Москаленко О., Елманова Н., Овчаренко Е., Титова Н. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter Pylori*. *Врач*. 2019;30(11):41–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-08>.
106. Смирнова О., Цуканов В., Синяков А., Москаленко О., Елманова Н., Овчаренко Е., Титова Н. Lipid peroxidation and antioxidant defense in chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Vrach*. 2019;30(11):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-08>.
107. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. Ожирение в различных этнических популяциях. *Якутский медицинский журнал*. 2019;3(3):101–104. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.28>.
108. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. Obesity in various ethnic populations. *Yakut Medical Journal*. 2019;3(3):101–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.28>.

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ovsmirnova71@mail.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; gre-ll@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gre-ll@mail.ru

Edward V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; Deputy Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Subdivision of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru

Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца

М.Ю. Гиляров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>, gilarov@gmail.com

Е.В. Константинова², <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, katekons@mail.ru

¹ Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности как в нашей стране, так и во многих странах мира. ИБС имеет многообразные острые и хронические клинические формы и может наблюдаться у пациентов с различной кардиальной и внекардиальной патологией. Для улучшения прогноза каждого пациента с ИБС необходима персонализация проводимой терапии. Данные исследования COMPASS показали, что у пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий, наряду с длительным использованием ацетилсалициловой кислоты, целесообразно назначение ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Клиническая польза применения такой комбинированной терапии особенно высока при наличии у пациентов сахарного диабета. После выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациента с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) встает задача минимизировать риск как атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, так и развитие ишемического инсульта, учитывая возрастающий вследствие проведения такой терапии риск развития кровотечения. Результаты исследования PIONEER AF-PCI послужили основанием рекомендовать ривароксан в дозе 15 мг в составе комплексной анти тромботической терапии для этой группы пациентов с ФП. При наличии синусового ритма у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и высоким тромбоэмболическим риском можно рассмотреть возможность добавления к терапии ривароксана для снижения частоты неврологических событий, как это было показано в исследовании COMMANDER HF. Таким образом, накоплен большой объем доказательств возможности применения ривароксана как важного компонента комплексной терапии пациентов с ИБС в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ривароксан, риск атеротромботических событий, геморрагический риск, фибрилляция предсердий, риск кардиоэмболий

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*. 2022;16(6):273–279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease

Mihail Yu. Gilyarov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>, gilarov@gmail.com

Ekaterina V. Konstantinova², <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, katekons@mail.ru

¹ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Coronary artery disease (CAD) retains top positions in terms of morbidity and mortality both in our country and many countries of the world. CAD takes many acute and chronic clinical forms and can be observed in patients with various cardiac and extracardiac pathologies. The therapy should be personalized to improve the prognosis for each patient with CAD. The COMPASS trial showed that administration of rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily combined with a long-term use of acetylsalicylic acid is reasonable in patients with stable coronary artery disease, a high risk of thrombotic complications and a low risk of bleeding to prevent the development of atherothrombotic cardiovascular events. The clinical benefit of this combination therapy is especially high in patients with diabetes mellitus. Once the percutaneous coronary intervention (PCI) is performed in a patient with CAD and atrial fibrillation (AF), we face the task to minimize the risk of atherothrombotic events, including the possibility of stent thrombosis, and the development of ischemic stroke, given the increased risk of bleeding due to such therapy. The results of PIONEER AF-PCI trial have become the grounds for recommendation of rivaroxaban 15 mg as part of combination antithrombotic therapy for this group of patients with AF. An option to add rivaroxaban to therapy may be considered in the presence of sinus rhythm in patients with reduced left ventricular ejection fraction and high thromboembolic risk to reduce the incidence of neurological events, as was shown in the COMMANDER HF trial.

So there is a wealth of evidence that rivaroxaban may be used as an important component of the combination therapy of patients with CAD in a variety of clinical situations.

Keywords: coronary heart disease, rivaroxaban, risk of atherothrombotic events, hemorrhagic risk, atrial fibrillation, risk of cardioembolism

For citation: Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(6):273–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология, и прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимает первое место в структуре общей заболеваемости и смертности населения как в нашей стране, так и во многих странах мира [1–3].

Ведущей причиной развития различных форм ИБС является атеросклероз коронарных артерий [4–6; 7, с. 626–724]. Атеросклероз представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, этапом развития которого является атеротромбоз, поэтому пациенту с верифицированной ИБС, наряду с постоянной липидснижающей, необходима антиагрегантная терапия, направленная на профилактику атеротромботических событий [4, 8]. С целью их профилактики всем пациентам со стабильными формами ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75–100 мг в сутки [4, 9].

Установлено, что в некоторых группах пациентов с ИБС имеется особенно высокая вероятность тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза: при наличии сахарного диабета у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда, у имеющих многососудистое поражение коронарных артерий или при комбинации двух и более сердечно-сосудистых факторов риска, таких как пожилой возраст, курение и др. [10–14].

АСК ингибирует тромбоцитарное звено гомеостаза, являющегося ключевым звеном патогенеза атеротромботического события, однако в группах пациентов высокого риска представляется целесообразным рассмотреть вопрос о дополнении антиагрегантной терапии препаратом, блокирующим активность тромбина. Тромбин имеет важное значение для внутрисосудистого тромбообразования за счет того, что он способствует трансформации фибриногена в фибрин, и, кроме того, тромбин вызывает активацию тромбоцитов. Таким образом, тромбин воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба.

Способностью ослаблять эффекты тромбина за счет различных механизмов обладают антикоагулянты, в частности ривароксабан, способный селективно ингибировать Ха-фактор свертывания крови.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС

В многоцентровом исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в которое было включено 27 395 больных,

изучена целесообразность добавления антикоагулянтной терапии к традиционному лечению пациентов со стабильной ИБС ацетилсалициловой кислотой (АСК) [15]. В исследовании сопоставлялась эффективность и безопасность терапии АСК, монотерапии ривароксабаном и комбинированной терапии АСК с ривароксабаном в низкой дозе, составившей в группе комбинированной терапии 2,5 мг 2 р/сут.

В исследование включались пациенты со стабильным течением ИБС, а также с атеросклеротическим поражением периферических артерий. В случаях когда основанием для включения в исследование было наличие ИБС, скринировались пациенты, ранее перенесшие инфаркт миокарда или имевшие значимые стенозы как минимум в двух коронарных артериях в сочетании с пожилым возрастом, многососудистым атеросклерозом или наличием как минимум двух сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, сниженная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, 1,73 м², наличие сердечной недостаточности или перенесенный ранее ишемический инсульт). Кроме пациентов с хроническими формами ИБС, в исследование также включались больные с атеросклеротическим поражением периферических артерий при наличии у них перенесенных ранее аорто-бедренного шунтирования, или чрескожного вмешательства на подвздошных артериях, или перенесенной ампутации конечности; пациенты, имеющие в анамнезе клинику перемежающей хромоты; при наличии лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9; пациенты, имеющие стенозирование атеросклеротической бляшкой периферической артерии более 50%; пациенты с перенесенной реваскуляризацией на сонных артериях.

В общей популяции включенных в исследование пациентов у 91% причиной включения стала ИБС и у 27% – заболевание периферических артерий.

Как видно из перечисленных выше критериев включения, пациенты с ИБС имели высокий риск атеротромботических событий. После скрининга пациенты были рандомизированы в одну из трех групп терапии, в одной из которых проводилась традиционная терапия АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки, в другой – комбинированная терапия АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки, в третьей группе пациентам назначалась монотерапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Представляется необходимым отметить, что в настоящее время доза ривароксана 5 мг 2 раза в сутки не одобрена к клиническому применению.

Эффективность всех трех типов терапии в исследовании COMPASS оценивалась по частоте развития в каждой

группе пациентов таких событий, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть. За первичную конечную точку безопасности была принята частота развития в каждой группе пациентов больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH.

Средняя длительность наблюдения за больными составила 23 мес. Исследование было завершено досрочно, примерно на 1 год раньше запланированного срока наблюдения ввиду убедительных позитивных результатов использования ривароксабана в комбинации с АСК с явным преимуществом комбинированной антитромботической терапии перед другими вариантами лечения. Так, первичная конечная точка эффективности была зафиксирована в 4,1% случаев у пациентов, находившихся на комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, и у 5,4% пациентов в группе монотерапии АСК.

Таким образом, в исследовании COMPASS наблюдалось снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и аспирином, в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию АСК, на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$). Применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось снижением как частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$), так и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p = 0,02$).

Закономерно увеличенная активность антитромботической терапии за счет добавления антикоагулянта сопровождалась некоторым возрастанием числа геморрагических событий. Так, у пациентов, находившихся на комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном и АСК, большие кровотечения отмечались чаще в сравнении с частотой их развития в группе монотерапии АСК, соответственно составив 3,1% и 1,9% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Можно отметить, что при наличии значимой разницы по частоте больших кровотечений между указанными группами их абсолютная частота в сравниваемых группах была невысокой. Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями.

При этом в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, в сравнении с группой монотерапией АСК, не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных и внутричерепных. В настоящее время европейские эксперты рекомендуют с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений назначение ингибиторов протонной помпы всем пациентам, получающим комбинированную антитромботическую терапию [16].

Дополнительный анализ результатов исследования COMPASS показал, что риск больших кровотечений на комбинированной антитромботической терапии в сравнении с монотерапией АСК был сравнительно повышен в основном в первый год лечения (ОР 2,32; 95% ДИ 1,75–3,07) без значительного последующего повышения (2-й год: ОР 1,19; 95% ДИ 0,84–1,68; 3-й год: ОР 1,05; 95% ДИ 0,63–1,75) [17]. При этом разницы по годам развития в снижении рисков сердечно-сосудистых событий

не наблюдалось: в первый, второй год и в более поздние сроки после начала исследования происходило снижение риска совокупности случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта. Тот же анализ данных показал, что общая суммарная частота наступления у пациентов инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, смертельного или клинически выраженного кровотечения, их графически выраженные суммарные кривые накопления все больше расходились со временем в пользу терапии АСК с ривароксабаном в сравнении с монотерапией АСК [17].

Данные исследования COMPASS стали основанием для внесения в Российские рекомендации 2020 г. положения о целесообразности длительного использования АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС и высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений [4].

ПАЦИЕНТЫ С ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российские эксперты, в отличие от европейских, в действующих рекомендациях по дислипидемиям выделяют группы пациентов экстремально высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, к которым относятся, в частности, пациенты с сочетанием атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета [18]. Основанием для этого стали результаты многочисленных исследований, убедительно показавшие, что наличие сахарного диабета увеличивает тяжесть и распространенность атеросклеротического поражения и повышает риск неблагоприятного исхода при наличии атеросклеротического поражения в различных сосудистых руслах, в т. ч. у пациентов с различными формами ИБС [19–21].

D.L. Bhatt et al. в 2020 г. опубликовали анализ данных исследования COMPASS, касающихся оценки эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии с ривароксабаном у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа [22]. Были сравнительно проанализированы данные по 6 922 пациентам с сахарным диабетом и данные 11 356 пациентов без диабета. Оказалось, что суммарная частота развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти была значительно ниже при использовании ривароксабана в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,9, $p = 0,002$, абсолютное снижение риска (АСР) 2,3% для пациентов с СД и ОР 0,77, 95% ДИ 0,64–0,93, $p = 0,005$, АСР 1,4% для пациентов без диабета).

Однако абсолютная клиническая польза при назначении комбинации ривароксабана и АСК была выше в подгруппе СД, чем в подгруппе больных без СД (ОР 0,78, 95% ДИ 0,65–0,94, $p = 0,02$, АСР 2,7% для подгруппы с диабетом и ОР 0,81, 95% ДИ 0,68–0,97, $p = 0,01$, АСР 1,0% для подгруппы без диабета).

Из представленных данных можно сделать вывод, что абсолютное снижение риска выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания (как это видно, выше в числовом выражении), и главное – абсолютная клиническая польза применения комбинированной терапии с ривароксбаном также выше при наличии сахарного диабета у пациентов с ИБС.

ПАЦИЕНТЫ С ИБС И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Реализация сосудистой программы в нашей стране сопровождалась открытием многочисленных сосудистых центров, что значительно повысило выполняемость чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с различными формами ИБС [23]. Успех ЧКВ для пациента связан во многом с медикаментозной терапией, которую больной будет принимать после вмешательства. Основным подходом к антитромботической терапии в течение нескольких месяцев после ЧКВ является назначение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), в состав которой традиционно входит АСК, а в качестве второго компонента может быть выбран один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Важным вопросом проводимой терапии является оценка риска кровотечений, который закономерно возрастает, когда есть необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата. Одной из самых частых причин назначения на длительный, неопределенно долгий период антикоагулянтного препарата является наличие у пациента с ИБС фибрилляции предсердий (ФП) [24].

При назначении комбинированной антитромботической терапии пациенту с ФП, перенесшему ЧКВ, врач стремится минимизировать риск как атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, так и развитие ишемического инсульта, учитывая возрастающий вследствие проведения такой терапии риск развития кровотечения.

У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение оказывается фатальным, при этом примерно половину из них составляют внутричерепные и половину – желудочно-кишечные [25, 26].

В течение последних лет были проведены клинические исследования, в которых изучалась возможность снижения риска развития кровотечений у пациентов, нуждающихся в назначении как ДАТ, так и постоянной антикоагулянтной терапии путем замены тройной антитромботической терапии только двухкомпонентной, включающей антикоагулянт и один антиагрегант. Так, в 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOEST и крупного многолетнего наблюдательного регистра, проведенного в США, продемонстрировавших возможность назначения антикоагулянта в комбинации с клопидогрелом без АСК пациентам с наличием показаний к проведению тройной

антитромботической терапии [27, 28]. В обоих исследованиях пероральным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К (АВК).

С учетом установленных преимуществ при назначении ривароксбана, в сравнении с терапией варфарином пациентам с ФП, его эффективность была закономерно изучена в составе многокомпонентной терапии у больных с ФП после выполнения ЧКВ в рандомизированном исследовании PIONEER AF-PCI [29]. Проводилось сопоставление эффектов трех типов антитромботической терапии: традиционной тройной терапии, включающей АСК, клопидогрел и варфарин; тройной терапии, включающей АСК, клопидогрел и ривароксбан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, и двухкомпонентной антитромботической терапии, состоящей из клопидогрела и ривароксбана в дозе 15 мг. Необходимо отметить, что доза 2,5 мг ривароксбана не применяется в настоящее время в терапии пациентов с ФП.

По результатам исследования PIONEER AF-PCI было показано уменьшение частоты кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии у больных, получивших комбинацию ривароксбана в дозе 15 мг/сут и ингибитора P2Y₁₂, в сравнении с традиционной тройной антитромботической терапией, включающей варфарин. Результаты исследования впервые показали возможность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ИБС и ФП после выполнения ЧКВ и стали основанием рекомендовать ривароксбан в дозе 15 мг в составе комплексной антитромботической терапии для пациентов с ФП после ЧКВ.

ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕНЕСШИЕ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ТРОМБОЗОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И/ИЛИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У пациента с ИБС, перенесшего инфаркт миокарда, в результате неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования левого желудочка может сформироваться аневризма, что наблюдается в несколько раз чаще при передней локализации инфаркта в сравнении с нижней локализацией. Закономерным следствием наличия аневризмы левого желудочка является увеличение вероятности развития таких осложнений, как сердечная недостаточность, тромбоз полости левого желудочка, периферические тромбоэмболические осложнения. Пристеночный тромбоз в полости левого желудочка обнаруживают практически всегда при аневризме сердца и не менее чем в половине случаев обширных передних инфарктов миокарда. В дореперфузионную эру частота тромбоза ЛЖ при переднем ИМ достигала 20–40% [30].

По данным работы Н. Bulluck et al. в эру реперфузионного лечения частота тромбоза левого желудочка по данным магнито-резонансного исследования у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет около 6–7% [31]. По-прежнему наиболее часто тромбоз полости левого желудочка возникает чаще у больных с распространенным инфарктом миокарда передней локализации. В случаях когда у пациен-

та снижается фракция выброса левого желудочка, частота внутрисердечного тромбоза левого желудочка достигает 19% и более.

Согласно действующим рекомендациям при наличии тромбоза левого желудочка с целью профилактики тромбоэмболических осложнений допускается назначение только антагонистов витамина К с динамическим контролем международного нормализационного отношения (МНО) [32, 33]. Однако в последние годы появляются многочисленные литературные данные исследований об успешном назначении прямых оральных антикоагулянтов, в частности ривароксана, пациентам с тромбозом левого желудочка [34–40].

В 2020 г. D. Tomasoni et al. проанализировали опубликованные ранее случаи лечения полостного тромбоза левого желудочка путем назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Всего было проанализировано 52 больных, получавших ПОАК в связи с наличием тромбоза левого желудочка, из них 24 получали ривароксбан, 26 – апиксбан, 2 – дабигатран [41]. Резолюция тромба наблюдалась у 45 пациентов из 49, которым удалось провести контрольное эхокардиографическое исследование в динамике, что составило 92%. Медиана времени, необходимого для резолюции тромба, составила 32 дня. Авторами было сделано заключение о целесообразности применения ПОАК для лечения пациентов с тромбозом левого желудочка. Несомненно, малый размер проанализированной выборки пациентов свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, однако в пользу эффективности ПОАК у данной категории больных свидетельствуют результаты исследований об их высокой эффективности в предотвращении тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, когда очевидно имеется повышенный риск внутрисердечного тромбоза, а также у пациентов с венозными тромбозами и эмболиями.

Выраженное нарушение систолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приводит к развитию клинически выраженной хронической сердечной недостаточности. В рандомизированном исследовании COMMANDER HF была изучена возможность предотвращения развития тромбоэмболий у пациентов с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом за счет добавления перорального антикоагулянта к стандартной терапии [42]. Исследование включило в себя 5 022 пациента с ИБС, имевших сниженную фракцию выброса, три четверти из включенных больных в анамнезе имели инфаркт миокарда. Основанием для включения в исследование было наличие синусового ритма, значение фракции выброса 40% и менее. Среднее значение этого показателя среди всех включенных больных составило 34%, при этом клинически больше половины рандомизированных пациентов имели ХСН 3–4-го функционального класса по NYHA. К стандартной терапии пациентам дополнительно назначался либо ривароксбан 2,5 мг дважды в сутки либо плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота наступле-

ния смерти, развития инфаркта миокарда и инсульта. Первичной точкой безопасности были фатальные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы. В результате исследования оба варианта ведения пациентов оказались сопоставимы по частоте наступления первичной конечной точки эффективности, однако частота инсульта в группе больных, принимавших ривароксбан, была достоверно ниже.

Известно, что тромбоэмболии по большому кругу кровообращения в большинстве своем реализуются развитием ишемического инсульта, в меньшем проценте случаев – развитием критической ишемии конечности, гибели почки или ишемии кишечника в результате тромбоэмболий в соответствующие сосудистые бассейны [43].

М. Mehra et al. провели дополнительный анализ результатов исследования COMMANDER HF – определение частоты развития первичной неврологической конечной точки (сумма всех случаев инсульта и транзиторной ишемической атаки) в двух проанализированных группах пациентов [44]. Результаты анализа показали достоверное снижение частоты всех инсультов и транзиторной ишемической атаки у больных, получавших ривароксбан в «сосудистой дозе», на 32% (HR 0,68 [95% ДИ 0,49–0,94] $p = 0,02$). Проведенный анализ выявил, что факторами развития инсульта были инсульт в анамнезе, низкая масса тела, географический регион и шкала CHA2DS2-VASc.

Результаты исследования COMMANDER HF показали, что у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка, даже при наличии синусового и высокого тромбоэмболического риска, можно рассмотреть возможность добавления к терапии прямого орального антикоагулянта, в частности ривароксана, для снижения частоты неврологических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца является не только медицинской, но и социальной проблемой с учетом ее высокой распространенности, влияния на смертность и стоимость лечения пациентов. В реальной клинической практике пациенты с ИБС часто имеют коморбидную патологию, повышающую риски как атеротромботических событий, так и системных эмболий. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточные и гуморальные звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечений. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования и данные одноцентровых исследований и регистров убедительно демонстрируют возможность применения ривароксана как важного компонента комплексной терапии пациентов с ИБС в различных клинических ситуациях.



Поступила / Received 25.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2021
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

Список литературы / References

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
- Леонов С.А., Голубев Н.А., Зайченко Н.М. *Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения*. М.; 2017. 295 с. Режим доступа: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologi-ya_2017.pdf?ysclid=l1ewczw1e.
- Leonov S.A., Golubev N.A., Zaichenko N.M. *Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system*. Moscow; 2017. 295 p. (In Russ.) Available at: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologi-ya_2017.pdf?ysclid=l1ewczw1e.
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталп В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalip V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. (ред.). *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. М.; 2007. 735 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003393519>.
- Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boitsov S.A. (eds.). *Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease*. Moscow; 2007. 735 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003393519>.
- Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
- Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373(9668):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
- Altan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(11):670–677. <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
- Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология*. 2008;(2):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
- Panchenko E.P., Belenkov Yu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in outpatient patients in the Russian Federation (based on the materials of the REACH international registry). *Kardiologiya*. 2008;(2):17–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
- Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:43. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2>.
- Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1280–1284. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403>.
- Генкель В.В., Салашенко А.О., Шамаева Т.Н., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2019;(10):54–62. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000106>.
- Genkel V.V., Salashenko A.O., Shamaeva T.N., Sumerkina V.A., Nikushkina K.V., Shaposhnik I.I. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;(10):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000106>.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>.
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>.
- Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):40–48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48>.
- Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48>.
- de la Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., Garcia-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2614–2621. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278>.
- Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenzon O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol*. 2019;123(1):145–152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.014>.
- Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>.
- Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;2(5):93–240. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240>.
- Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;2(5):93–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240>.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–1193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>.
- Paikin J.S., Wright D.S., Crowther M.A., Mehta S.R., Eikelboom J.W. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary

- artery stents. *Circulation*. 2010;121(18):2067–2070. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944>.
27. Dewilde WJ., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
 28. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B., Kristensen S.L., Schjerning Olsen A.M., Mikkelsen A. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981–989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.029>.
 29. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
 30. Asinger R.W., Mikell F.L., Elsperger J., Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by twodimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1981;305(6):297–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM198108063050601>.
 31. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0494-3>.
 32. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 33. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
 - Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
 34. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.009>.
 35. Perez P.M., Bravo S.D., Trigo G., Ruiz de Castroviejo V.E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. <https://doi.org/10.2217/fca.14.12>.
 36. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of a left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0562-z>.
 37. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. <https://doi.org/10.1155/2014/814524>.
 38. Degheim G., Berry A., Zughaib M. Off label use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181265>.
 39. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217843>.
 40. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. <https://doi.org/10.1177/2324709617697991>.
 41. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardi E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus – a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75(6):530–534. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000826>.
 42. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiadu M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808848>.
 43. McDonagh Th., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
 44. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3593–3602. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427>.

Информация об авторах:

Гиларов Михаил Юрьевич, д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; gilarov@gmail.com

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; katekons@mail.ru

Information about the authors:

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Head of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; gilarov@gmail.com

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov of the Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; katekons@mail.ru