



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 14

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛ И К Л И Н И К А

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, 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 29 июля 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 аудиторией 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	«Акушерство и 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	«Акушерство и 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:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, 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 July 29, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

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 Valery 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, академик 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., академик 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., доцент, 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*)

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

Гнусев 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) (*аллергология, дерматовенерология*)

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

Мизерницкий 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*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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*)

Свиштушкин 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*)

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, Acad. 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, Acad. 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.), Associate Professor, 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) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy 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. Mikhin, 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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*)

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 9

Кардиология

- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Королева Е.А., Попова А.Г., Попов Е.Е., Аничков Д.А., Расчетнова Н.И., Свет А.В.
Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства: патогенез и современные особенности взаимосвязи 16
- Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.
Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета 24

Неврология

- Ахатова З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И.
Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации? 32
- Яковлев Е.В., Овсепьян А.Л., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Гневашев Е.Н.
Возможности персонализированного конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника для прогнозирования течения дорсопатии 38
- Максимова М.Ю., Цаликова Н.А., Дубова Л.В., Сурмило И.М.
Взаимосвязь между стоматологическим статусом и когнитивными функциями 57

Пульмонология, отоларингология

- Чибисова С.С., Альшарджаби И., Зюзин А.С., Цыганкова Е.Р., Попадюк В.И., Таварткиладзе Г.А., Кириченко И.М.
Аудиологический скрининг школьников: международный опыт и рекомендации 63

Гастроэнтерология

- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М.
Современный взгляд на проблему холестериновых полипов желчного пузыря у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 70
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Смольникова М.В., Черепнин М.А., Масленникова Н.А., Павлова Н.В.
Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний 81
- Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б.
Функциональный ингредиент таурин: адекватные и клинически эффективные дозы 88
- Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Бабаян А.Ф., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Ли И.А.
Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином MMX и комбинированной терапии непронлонгированными месалазинами в ректальных формах 96
- Корочанская Н.В.
Микробиом пациентов с синдромом раздраженного кишечника: патофизиология и прикладные аспекты 107

Эндокринология

- Щеголев А.А., Ларин А.А., Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р.
Сопоставление результатов пункционных биопсий узлов щитовидной железы и ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы по системе TIRADS с результатами гистологического исследования 114
- Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Голодников И.И., Амикишиева К.А.
Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции 120
- Петранков К.В., Салухов В.В., Пугачев М.И.
Сравнительная оценка индекса ВЕРАДИВ и опросников FINDRISC и ДИАРИСК в определении риска развития сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих 128

Ревматология

- Башкова И.Б., Мадьянов И.В.
Фебуксостат как эффективный препарат выбора для уратснижающей терапии при подагре (клиническое наблюдение) 137
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В.
Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов 145

Гинекология

- Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Матейкович М.С.
Структура репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста в Тюменской области 154
- Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Телина Е.В.
Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе 164
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д.
Особенности лечения бактериального вагиноза при беременности 171
- Одыванова А.А., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Донников А.Е., Уруйгамова А.Т., Абакарова П.Р., Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Кепша М.А.
Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита 178
- Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р.
Место виroma в репродуктивном здоровье женщин 185

COVID-19

- Сергеева В.А., Липатова Т.Е.
Нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы и динамика массы тела у женщин с постковидным синдромом 193
- Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Сереброва С.Ю.
Прогностическое значение проадреномедулина у больных с COVID-19 200
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтукхия Н.П.
Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве 206
- Катханова О.А., Голубченко М.В.
Опыт терапии алопеции после COVID-19 212

Практика

- Кульчавеня Е.В.
Туберкулез яичка и его придатка 219
- Ших Е.В., Шиндряева Н.Н., Реброва Е.В., Липидус Н.И., Жукова О.В., Стук И.В., Королева И.Г.
Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий 228

Диссертант

- Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Келеметов А.А., Курашов С.С.
Показатели пролиферации и антиапоптоза в небных миндалинах при хроническом тонзиллите 235
- Сайдулаев В.А., Дайхес Н.А., Гаращенко Т.И., Юнусов А.С., Пащинина О.А., Умаров П.У.
Гемангиома височной кости: клинический случай 241

Content

News, discoveries and events 9

Cardiology

- Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Koroleva E.A., Popova A.G., Popov E.E., Anichkov D.A., Raschetnova N.I., Svet A.V.
Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship 16
- Katorkin S.E., Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Kushnarchuk M.Yu.
The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus 24

Neurology

- Akhatova Z.A., Musin R.S., Vlasov P.N., Trukhanov S.A., Makarova Yu.I.
What affects the neurovisualisation detection of ischemic stroke? ... 32
- Yakovlev E.V., Ovsepyan A.L., Zhivolupov S.A., Smirnov A.A., Gnevyshev E.N.
Possibilities of personalized finite element segmental analysis of the cervical spine for predicting the course of dorsopathy. 38
- Maximova M.Yu., Tsalikova N.A., Dubova L.V., Surmilo I.M.
Relationship between oral health status and cognitive functions 57

Pulmonology, otorhinolaryngology

- Chibisova S.S., Alsharjabi E., Zyuzin A.S., Tsigankova E.R., Popadyuk V.I., Tavartkiladze G.A., Kirichenko I.M.
School hearing screening: international experience and recommendations 63

Gastroenterology

- Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M.
Current perspective on the problem of cholesterol polyps of the gallbladder in patients with nonalcoholic fatty liver disease 70
- Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Smolnikova M.V., Cherepnin M.A., Maslennikova N.A., Pavlova N.V.
The influence of CYP2C19 polymorphism on the effectiveness of the treatment of acid-dependent diseases 81
- Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B.
Functional ingredient taurine: adequate and clinically effective doses 88
- Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Babaian A.F., Shkurko T.V., Nanaeva B.A., Li I.A.
Comparative evaluation of the effectiveness of monotherapy of ulcerative colitis with mesalazine MMX and combination therapy with non-prolonged mesalazines with rectal forms 96
- Korochanskaya N.V.
The microbiome of patients with irritable bowel syndrome: pathophysiology and applied aspects 107

Endocrinology

- Shegolev A.A., Larin A.A., Slobodyanik A.S., Svetlov E.V., Shafigullin R.R.
Comparison of the results of puncture biopsies of thyroid nodes and ultrasound stratification of thyroid cancer risks according to the TIRADS system with the results of histological examination ... 114
- Ametov A.S., Shabunin A.V., Pashkova E.Yu., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Golodnikov I.I., Amikishieva K.A.
Carbohydrate metabolism in patients after pancreatoduodenal resection 120
- Petrantov K.V., Salukhov V.V., Pugachev M.I.
Comparative assessment of the prognostic value of mathematical models in determining the risk of developing type 2 diabetes mellitus 128

Rheumatology

- Bashkova I.B., Madyanov I.V.
Febuxostat as an effective drug of choice for urate-lowering therapy for gout (case report) 137
- Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A., Aboleshina A.A.
The value of undenatured collagen for the normalization of the function of the cartilaginous tissue of the joints 145

Gynecology

- Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E., Mateykovich M.S.
Structure of reproductive losses of adolescent girls and women of reproductive age in the Tyumen 154
- Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Telina E.V.
Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal/postmenopausal women 164
- Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D.
Features of the treatment of bacterial vaginosis during pregnancy ... 171
- Odyanova A.A., Mezhevina E.A., Prilepskaya V.N., Donnikov A.E., Uruymagova A.T., Abakarova P.R., Nazarova N.M., Dovletkhanova E.R., Gusakov K.I., Kepsha M.A.
Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis 178
- Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S., Zhigalenko A.R.
The place of virome in women's reproductive health 185

COVID-19

- Sergeeva V.A., Lipatova T.E.
Sleep disorders, cardiovascular symptoms and body weight dynamics in women with post-COVID-19 syndrome 193
- Astapovskii A.A., Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B., Serebrova S.Yu.
Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19 ... 200
- Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P.
The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva 206
- Katkhanova O.A., Golubchenko M.B.
Therapy experience in alopecia after COVID-19 212

Practice

- Kulchavenya E.V.
Tuberculosis of the testis and its appendages 219
- Shikh E.V., Shindryaeva N.N., Rebrova E.V., Lapidus N.I., Zhukova O.V., Stuk I.V., Koroleva I.G.
A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation 228

Dissertant

- Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G., Murzakhanova V.Z., Makhmudova R.N., Kelemetov A.A., Kurashov S.S.
Indicators of proliferation and antiapoptosis in palatine tonsils in chronic tonsillitis 235
- Saydulaev V.A., Diab Kh.M., Daikhes N.A., Garashchenko T.I., Yunusov A.S., Pashchinina O.A., Umarov P.U.
Hemangioma of temporal bone: clinical case 241

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Среди часто встречающихся женских проблем особое место занимает снижение сексуального желания (либидо), оказывающее серьезное негативное влияние на качество жизни и являющееся значимым показателем сексуального здоровья. Данное расстройство нуждается в современной адекватной терапии, назначение которой требует от практикующего врача полного понимания медико-социальных причин явления, знания оптимальных путей решения проблемы, включая грамотное использование медикаментозных средств. Эти и другие вопросы, связанные со сниженной женской сексуальностью и ее лечением, были рассмотрены ведущими российскими экспертами в рамках торжественного мероприятия, состоявшегося в историческом отеле «Националь» и посвященного выходу на рынок нового препарата Дизайрикс.

ОТ ДИАГНОЗА – К ЛЕЧЕНИЮ

Актуальные вопросы женской сексуальности и поддержания сексуального здоровья осветила **Анна Игоревна Федорова**, вице-президент Национального общества по изучению сексуального здоровья женщин, д.м.н., профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, выступившая с докладом «Либидо у женщин: в чем заключается проблема сниженного либидо?». Она отметила, что сексуальное здоровье является фундаментальной частью благополучия личности, более того, сегодня его рассматривают как социальное здоровье. «Женское сексуальное здоровье – это и социальная проблема, которая будет влиять на стабильность семейных отношений, на репродуктивную функцию, – подчеркнула она. – Именно женскому сексуальному здоровью в последние годы уделяется очень большое внимание».

По словам эксперта, социальные перемены привели к возрастанию женской сексуальной активности, к повышению требований женщин к качеству своей половой жизни и тем самым – к намного более частому обращению к врачам именно с вопросами, касающимися своего сексуального здоровья. О чрезвычайной важности данной проблемы свидетельствует функционирование как международного, так и российского Национального общества по изучению сексуального здоровья женщин. Специалисты рассматривают сексуальность как многокомпонентную функцию, которая включает физиологию и чувствительность, а также мысли, эмоции и качество партнерских отношений. «Когда речь идет о женской сексуальности, все эти составляющие объединяются в единое целое, в единый процесс, над которым находится социальная надстройка, – сообщила А.И. Федорова. По ее словам, важным компонентом качества сексуальной жизни является половое влечение – «субъективный феномен, побуждающий к сексуальному поведению». Согласно современным взглядам, половое влечение считается результатом тесного взаимодействия трех основных факторов: когнитивных процессов (мысли и фантазии женщины); нейрофизиологических (центральная возбудимость) и аффективных компонентов (настроение и эмоции).

Наличие женского полового влечения и его успешная реализация являются одним из показателей полноты жизни, а также важным фактором стабильных супружеских отношений, подтверждением любви, фактором удовлетворенности мужчины сексуальными отношениями и гарантией женской сексуальной активности. В то же время, по данным зарубежных исследователей, 10–40% женщин отмечают снижение или даже отсутствие полового влечения. Но здесь возникает ряд вопросов: какой должен быть нормальный уровень полового влечения, где разделяющая черта между сниженным половым влечением и нормальным и как половое влечение должно проявляться? Как отметила А.И. Федорова, согласно МКБ-11 не существует никаких нормативов сексуальной активности. Удовлетворительной считается та, которая в буквальном смысле устраивает данного конкретного человека. Если он удовлетворен своей сексуальной деятельностью, то сексуальная дисфункция исключается.



Зал Дизайрикс



Анна Игоревна Федорова

Нереалистичные ожидания со стороны партнера, несоответствие сексуального желания между партнерами, различия сексуальной стимуляции не могут считаться основаниями для постановки диагноза сексуальной дисфункции. Такой диагноз ставится, когда возникает личный дистресс, вызванный устойчивым или периодически возникающим снижением либо отсутствием сексуальных фантазий (мыслей) и/или желания половой активности. В его основе могут лежать культурные и социальные установки, рассогласованность полового влечения у партнеров. Именно личный дистресс является основным критерием сниженного полового влечения.

Эксперт перечислила основные биомедицинские и психические факторы, которые снижают половое влечение. Группа биомедицинских факторов включает гиперпролактинемический синдром, гипострогенные и гипоандрогенные состояния (менопауза, преждевременное истощение яичников, хирургическая кастрация), онкологические заболевания гениталий и молочных желез, большие депрессии, тревожные состояния, диабет, заболевания сосудов, шизофрению, прием некоторых лекарственных препаратов. Среди психических факторов, негативно влияющих на женское половое влечение, она назвала нарушение психосоциального развития, деструктивные убеждения в отношении сексуальности, негативный сексуальный опыт, сексуальное насилие в детстве, хронический стресс и т. д.

Что касается лечения либидо, то все терапевтические воздействия сегодня проводятся с позиции биопсихосоциального подхода, который признан наиболее эффективным и адекватным в решении вопросов сексуальности, в т. ч. проблемы расстройств полового влечения. Этот подход, заложенный в основу МКБ-11, включает 3 компонента: биологический, социальный и психологический.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективными терапевтическими методами при сексуальных дисфункциях являются сексуальное информирование (которое должно сформировать реалистичные ожидания и отвергнуть мифологические представления и нереалистичные взгляды), когнитивно-поведенческая терапия, сексуальная терапия и медикаментозная терапия. «Объединение этих 4 методов позволяет получить очень хорошие результаты лечения», – сообщила эксперт. Она подчеркнула, что важнейшее место в терапии сниженного полового влечения принадлежит психотерапии. Одним из наиболее результативных психотерапевтических подходов является когнитивно-поведенческая терапия, которая обеспечивает 74% эффективности. Как правило, она проводится вместе с сексуальной терапией, с *mindfulness based therapy* (терапия, основанная на осознанности) и с сексуальным информированием. По словам профессора А.И. Федоровой, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности интегративной психотерапевтической работы с включением фармакотерапии. «Проведение медикаментозного лечения повышает комплаенс в отношении психотерапевтических методов, – подчеркнула она. – Задача медикаментозной терапии – коррекция биологических факторов, тормозящих половое влечение, а также формирование и поддержание состояния мозга, способствующего возбуждающим процессам в структурах ЦНС, вовлеченных в сексуальное поведение и сексуальный ответ». А.И. Федорова назвала основные средства, которые сегодня используются в лечении либидо, отметив, что все они имеют те или иные ограничения к применению. Так, например, все препараты тестостерона, особенно в пременопаузе, назначаются *off-label*. «Терапия тестостероном не одобрена большинством регулирующих органов в мире – сообщила эксперт. – Единственное, до чего смогло договориться медицинское сообщество, – в Европе приняли положение, которое разрешает назначать тестостерон молодым женщинам после хирургического удаления яичников. Но и здесь есть проблема, связанная с отсутствием специфических женских доз». Если говорить о препаратах эстрогенов, то у получающих их женщин отмечается повышение уровня у-глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Препараты эстрогенов снижают и без того низкую биодоступность андрогенов, которые играют значительную роль в сексуальной жизни женщины. В медицинской практике используется синтетический стероид Тиболон – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, обладающий антиандрогенным эффектом. Но его назначают только женщинам в постменопаузальном периоде.

По словам А.И. Федоровой, в терапии сниженного женского либидо наиболее перспективными признаны и препараты центрального действия. Но их применение также имеет серьезные ограничения. Так, например, рекомендованный Международным обществом сексуальной медицины препарат Бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина, дофамина и антагонист ацетилхолиновых рецепторов) показан только пациенткам с выраженной депрессией. Кроме того, его нет в России. В нашей стране доступен препарат Буспирон, который повышает активность дофаминовых нейронов. Но его используют женщины, у которых половое влечение снизилось на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а это небольшой контингент пациенток. Для пременопаузальных женщин в США зарегистрировали и применяют пероральный препарат центрального действия Флибансерин – агонист серотониновых рецепторов. Его возбуждающая активность опосредована действием дофамина и норадреналина (прием препарата повышает их уровень в организме и, как следствие, половое влечение), а ингибирующая активность – действием серотонина (Флибансерин снижает его уровень). Однако применение этого препарата сопровождается большим количеством побочных эффектов. Кроме того, он начинает действовать только через 1,5–2 мес. после приема.

Также были попытки использования комбинированных препаратов (различные комбинации тестостерона, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа), но они не дали желаемого результата. Эффективность таких препаратов была невысока.

Активный поиск эффективных препаратов центрального действия продолжался, и одним из оптимальных решений на этом пути стало использование препарата Дизайрикс, который воздействует на ГАМК-А-рецепторы в гипоталамусе. Данный препарат влияет на сигнальные пути головного мозга, которые ответственны за регуляцию сексуального поведения. Он модулирует нейрофизиологическую активность нейронов гипоталамуса головного мозга, отвечающих за сексуальные процессы. Препарат практически не обладает системной биодоступностью. Его действие реализуется непосредственно на головной мозг через дендриты нейронов обонятельного нерва. Профессор А.И. Федорова подчеркнула, что врачи получили тот препарат, который они ждали, и который был создан специально для решения проблемы сниженной половой активности у женщин.

При этом она отметила, что не всегда с помощью только медикаментозного метода можно получить нужный результат. Необходим комплексный подход к терапии сниженного полового влечения на основе биопсихосоциальной модели, объединяющей сексуальное консультирование, психотерапевтические и секстерапевтические мероприятия с медикаментозной терапией.

КАК РЕАЛИЗОВЫВАЛИ ИДЕЮ

Даниил Георгиевич Неменов, генеральный директор ООО «Айвикс», старший вице-президент Ovoca Bio Plc, подробно остановился на истории разработки, свойствах и применении нового препарата. Он отметил, что первая страна, где появился Дизайрикс, – это Россия. История создания этого препарата началась около 40 лет назад в связи с заказом, поступившим советским ученым от Министерства обороны Советского Союза. Была поставлена задача разработать препарат, который должен оказывать анксиолитическое действие, не вызывая седативного эффекта и эффекта привыкания. Работая над проектом, получившим название «Нейропептид», ученые протестировали несколько десятков пептидов, синтезированных научной группой академика Н.Ф. Мясоедова, для определения кандидатов



Даниил Георгиевич Неменов

с максимальным анксиолитическим эффектом и удобным способом применения. Во время тестирования на грызунах одного из пептидов был обнаружен неожиданный эффект: получившие препарат самки крыс начали демонстрировать «особое» поведение по отношению к самцам. Еще одним необычным эффектом стало повышение рождаемости у грызунов. Однако в то время не было заинтересованности в препарате для лечения сексуальной дисфункции. К нему вернулись только в 2008 г., когда группа академика Н.Ф. Мясоедова начала дорабатывать препарат с целью получения средства, способного непосредственно влиять на сексуальную функцию и усиливать ее. В процессе этой работы был выделен фармакофор (набор пептидных молекул, обладающий максимальным фармакологическим эффектом), к которому добавили защитную аминокислотную группу. Таким образом, был получен пептид, состоящий из пяти аминокислот, ему дали кодовое название BP-101 (brain peptide). «Мы провели более 50 научных экспериментов на животных в России, Германии, Италии, Китае, Нидерландах, США для подтверждения эффективности и безопасности нового препарата», – сообщил Д.Г. Неменов. – В России было проведено 4 клинических исследования (КИ) с участием более 300 пациенток. В прошлом году коллегия ВОЗ присвоила разработанному нами пептиду МНН оренетид. А в конце зимы этого года Минздрав после долгой и очень тщательной экспертизы одобрил препарат Дизайрикс для его использования в России.

Следует отметить, что исследования этого препарата продолжаются. Близится к завершению КИ, которое сейчас проводится в Австралии и Новой Зеландии. В общей сложности в него будет включено чуть меньше 500 пациенток».

Переходя к вопросу о механизме действия нового препарата, эксперт констатировал, что единого взгляда на патогенез снижения сексуального желания нет. Известно, что сексуальное поведение и влечение тормозят такие гормоны, как серотонин, пролактин, опиоиды, каннабиноиды, тогда как основным гормоном, активирующим сексуальное влечение, является дофамин. Также активно стимулируют половую функцию норадреналин, ацетилхолин, меланокортин, окситоцин, вазопрессин. А регулируют процесс главные нейромедиаторы головного мозга – ГАМК и глутамат, на которые и направлено действие нового препарата. «Дизайрикс принимается интраназально», – сообщил Д.Г. Неменов. – Через обонятельные луковицы и их аксоны он достаточно быстро проникает в средний мозг. В основном его эффект локализуется в гипоталамусе, чуть меньше – в префронтальной коре. Препарат ослабляет тормозящее влияние ГАМК- и глутаматных нейронов на дофаминовый центр, локализованный в вентральной области покрышки. По сути, Дизайрикс оказывает двойное действие. Ингибируя ГАМК-нейроны, он обеспечивает активацию дофаминовых нейронов и выброс дофамина, а ингибируя глутаматные нейроны в подкорке, в префронтальной области через серию нейронных сетей, он также приводит к высвобождению дофамина. В итоге увеличивается концентрация естественного дофамина в центральной нервной системе пациентки. В данном случае речь идет, скорее, о более мягкой активации процессов, которые по тем или иным причинам были заторможены или ингибированы. Именно такой подход позволяет нам добиться не только выраженного клинического эффекта, но и одновременно обеспечить высокую безопасность применения препарата».

Эксперт отметил, что Дизайрикс показан для лечения сниженного сексуального влечения у женщин, которое сопровождается дистрессом, при наличии нормального менструального цикла. Препарат вводят в каждую ноздрю один раз в сутки, предпочтительно в первой половине дня. Продолжительность приема – один месяц.

Клинический эффект наступает довольно быстро – на первой-второй неделе приема препарата. Если пациентка пропустила прием, ей не нужно принимать двойную дозу, а следует продолжать принимать препарат в обычном режиме. У Дизайрикса нет дозозависимого эффекта. Его действие не зависит от массы тела конкретной пациентки.

С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Участники мероприятия отмечали, что Дизайрикс – препарат с доказанной эффективностью и безопасностью. **Наталья Николаевна Стеняева**, к.м.н., сексолог, психиатр, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Национального общества по изучению сексуального здоровья женщин, рассказала о проведении многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого



Наталья Николаевна Стеняева

пациенток наблюдали в течение 8 нед. Все это время женщины описывали свою половую жизнь, заполняя электронный дневник. «Препарат эффективно повышал сексуальное влечение у женщин и в момент приема, и в течение 8 нед. после приема, – отметила эксперт, комментируя полученные в ходе КИ результаты. Данные опросов показали, что у пациенток снизился сексуальный дистресс, увеличилось количество удовлетворяющих их половых актов, повысилась сексуальная активность и в принципе уровень удовлетворенности половыми событиями, т. е. показатели всех шкал были достоверно выше, чем это было изначально. Таким образом, препарат доказал свою эффективность у женщин». По словам Н.Н. Стеняевой, КИ также подтвердили высокий уровень безопасности препарата (пациентки сообщили о небольшом количестве побочных эффектов, ни один из них не стал причиной отказа от лечения) и его хорошую переносимость.

Н.Н. Стеняева также указала на важность комплексного подхода при лечении либидо, который, по ее словам, «дает возможность препарату Дизайрикс хорошо себя проявить».

«Сегодня многие акушеры-гинекологи, имеющие базовое образование по сексологии, могут достаточно эффективно решать проблемы, связанные с женской сексуальной сферой, – уверена эксперт. – Они получили очень хороший инструмент и прекрасную возможность начать новую главу в лечении снижения сексуального влечения у женщин».

клинического исследования (КИ) фазы III препарата BP-101 (Дизайрикс). В КИ участвовали женщины в возрасте от 21 до 50 лет с диагнозом «HSDD» (гипоактивное расстройство полового влечения), продолжительность которого была от 6 мес. и больше. Все участницы испытывали дистресс из-за HSDD. Каждая из женщин находилась в стабильных моногамных гетеросексуальных отношениях не менее 1 года и каждая была готова вести половую жизнь не реже 2 раз в месяц. Все включенные в КИ женщины прошли один месяц подтверждения диагноза без лечения. Затем пациентки были рандомизированы в основную и контрольную группы. Женщины, находящиеся в основной группе (95 чел.), получали BP-101 по 2,52 мг ежедневно утром в течение 4 нед. В продолжение этого времени они вводили спрей и заполняли электронный дневник. Пациентки контрольной группы (94 чел. на момент окончания КИ) получали плацебо. После окончания лечения

Подготовила Ирина Широкова



АКТУАЛЬНОСТЬ И ВЫСОКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СОРБИРОВАННЫХ ПРОБИОТИКОВ

Российские врачи и пациенты хорошо знакомы с такими препаратами, как Бифидумбактерин форте® и Пробифор®, эффективность и безопасность которых многократно подтверждены в клинической практике. Оба препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Недавно у этих популярных пробиотиков произошла смена непатентованного международного наименования (МНН). Прежнее МНН «бифидобактерии бифидум» изменено на «пробиотик из бифидобактерий бифидум однокомпонентный сорбированный».

Бифидумбактерин форте® и Пробифор®, а также Флорин® форте относятся к группе сорбированных пробиотиков, обладающих целым рядом существенных преимуществ. Так, в отличие от других пробиотиков, они содержат не единичные клетки, а микроколонии бифидобактерий на частицах активированного угля, что обеспечивает таргетную (направленную) доставку бифидобактерий в пристеночную биопленку кишечника – именно туда, где находится основное представительство микрофлоры [1]. Данный механизм повышает эффективность и расширяет возможности пробиотической терапии, позволяя использовать эту группу препаратов при самых разных заболеваниях и клинических ситуациях [2]. В частности, сорбированные пробиотики могут быть рекомендованы к применению в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [3].

Еще одним важным преимуществом сорбированных пробиотиков является высокий уровень безопасности. Эти препараты не содержат патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Используемые в них штаммы бактерий никогда не подвергались генной модификации и абсолютно безопасны для всех категорий пациентов. Все это свидетельствует об актуальности сорбированных пробиотиков, которые в настоящее время в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации выделены в отдельную группу¹.

Высокий терапевтический потенциал демонстрирует препарат Пробифор®, который содержит не менее 500 млн КОЕ бифидобактерий, сорбированных на частицах активированного угля, в 1 пакете/капсуле. Он показан при диареях различной этиологии, острых кишечных инфекциях, отравлениях/интоксикациях, в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника, хронических заболеваний пищеварительного тракта (гастродуоденит, панкреатит, проктосигмоидит, колит, в том числе язвенный колит), при тяжелых инфекционно-воспалительных и гнойно-септических заболеваниях (сепсис, перитонит и др.), кожных заболеваниях (атопический дерматит, стрептодермия, экзема). Его применяют для предоперационной подготовки и профилактики послеоперационных осложнений².

Бифидумбактерин форте® содержит не менее 50 млн КОЕ сорбированных бифидобактерий в 1 пакете/капсуле [2]. Его назначают для восстановления микрофлоры кишечника и в составе комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся дисбактериозом кишечника. Препарат применяют для профилактики внутригоспитальных инфекций в родильных домах и больницах³.

Флорин® форте – поликомпонентный сорбированный пробиотик, препарат выбора в лечении ротавирусной инфекции. Он подавляет жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей за счет сорбированных на частицах активированного угля живых пробиотических бифидобактерий *B. bifidum* (не менее 50 млн КОЕ) и лактобактерий *L. plantarum* (не менее 50 млн КОЕ)⁴.

Флорин® форте показан при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением нормальной микрофлоры кишечника с дефицитом бифидобактерий, лактобактерий или нормальных кишечных палочек.

Следует отметить, что все три пробиотика разрешены к применению во время беременности и грудного вскармливания, а также новорожденным детям, включая недоношенных. Производство данных препаратов осуществляется в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Препараты Бифидумбактерин форте®, Пробифор® и Флорин® форте вошли во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)».

Список литературы

1. Дорошенко Е.О. Пробифор® – сорбированный пробиотик быстрой помощи. *Главный врач Юга России*. 2020;(4):32. Режим доступа: <http://www.akvarel2002.ru/assets/files/GV74-www.pdf>.
2. Кареткин Б.А., Дорошенко Е.О., Ланских А.Г., Терешкова Е.А. *Сорбированные пробиотики. Механизм действия*. М.: ТД ДеЛи; 2020. 36 с. Режим доступа: https://avan-bio.ru/uploads/monografiya_s-oblozhkoj.pdf.
3. Бомштейн Н.Г., Болотов Ю.В., Ким И.А., Трухин Д.В. Эффективность сорбированных пробиотиков в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях стационара. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020;(4):31–35. <https://doi.org/10.47183/mes.2020.021>.

¹ Фармакопея.рф. ОФС.1.7.1.0008.15 Пробиотики. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0008-15-probiotiki/>.

² Государственный реестр лекарственных средств. Пробифор® капсулы. Номер регистрации ЛС-002558, дата регистрации 29.04.2012. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac163daa-b099-4c77-8cec-f804150b80c3; Государственный реестр лекарственных средств. Пробифор® порошок для приема внутрь. Номер регистрации Р N000090/01, дата регистрации 04.09.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f253073-1e32-4dc8-8d50-f92f72d09832.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Бифидумбактерин форте® капсулы. Номер регистрации ЛСР-007830/08, дата регистрации 06.10.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=03b0c57f-fbd2-4feb-8f0f-2c0aa391c819; Государственный реестр лекарственных средств. Бифидумбактерин форте® порошок для приема внутрь. Номер регистрации Р N000361/01, дата регистрации 11.08.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6cef9298-21f9-456f-8299-853acb12d05b.

⁴ Регистр лекарственных средств России. Флорин® форте капсулы, порошок для приема внутрь. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/florin-forte-30547>.

Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства: патогенез и современные особенности взаимосвязи

М.Ю. Гиляров^{1,2}, Е.В. Константинова^{1,2✉}, katekons@mail.ru, Е.А. Королева³, А.Г. Попова², Е.Е. Попов², Д.А. Аничков², Н.И. Расчетнова², А.В. Свет^{1,4}

¹Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

²Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В условиях существующей пандемии, оказывающей влияние как на физическое, так и на психологическое здоровье граждан, с высокой долей вероятности можно прогнозировать всплеск психических расстройств и стресс-ассоциированных психических заболеваний, включая депрессию. Проблема взаимосвязи депрессии и кардиологических заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), изучается отечественными и зарубежными учеными на протяжении нескольких десятилетий. Установлены и продолжают изучаться различные механизмы, за счет которых наличие депрессии может в той или иной степени отразиться на течении ИБС и даже стать предиктором новых кардиальных событий. Нарушение функции вегетативной нервной системы с изменением вариабельности сердечного ритма, гиперактивность оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и связанная с ней гиперкортизолемиа, нарушения серотонинергических путей передачи сигнала, высокий агрегационный ответ и повышенная активность тромбоцитов, длительное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-17a, IL-6, TNF-α и IL-12p70) в плазме крови у пациентов – такие механизмы, по-видимому, лежат в основе взаимосвязи депрессии с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и сердечной смерти. В обзоре рассматриваются некоторые особенности выраженности влияния депрессии на течение различных форм ИБС, в частности в различных возрастных и гендерных группах. В связи с продолжающейся пандемией COVID-19 эта тема представляется актуальной и требующей прицельного изучения. По-видимому, необходимо проведение клинических исследований, создание регистров для детальной оценки взаимовлияния депрессии и ИБС в существующих условиях. Вполне вероятно, что результаты подобных работ будут способствовать не только своевременному выявлению и лечению депрессии, но и выработке новых путей в стратегии первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца и ее острых форм.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, депрессия, патогенез, COVID-19

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Королева Е.А., Попова А.Г., Попов Е.Е., Аничков Д.А., Расчетнова Н.И., Свет А.В. Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства: патогенез и современные особенности взаимосвязи. *Медицинский совет.* 2022;16(14):16–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-16-22>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship

Mihail Yu. Gilyarov^{1,2}, Ekaterina V. Konstantinova^{1,2✉}, katekons@mail.ru, Ekaterina A. Koroleva³, Anastasia G. Popova², Evgeniy E. Popov², Dmitrii A. Anichkov², Natalia I. Raschetnova², Alexey V. Svet^{1,4}

¹City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia

³Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

In the conditions of the existing pandemic, that affects both the physical and psychological health of people, it can be predicted with a high degree of probability an outbreak in mental disorders and stress-associated mental illnesses, including depression. The problem of the relationship between depression and cardiac diseases, in particular coronary heart disease (CHD), has been studied by native and foreign scientists for several decades. Various mechanisms have been found and continue to be studied, indicating that the presence of depression can affect more or less on the course of coronary heart disease and even become a predictor of new cardiac events. Dysfunction of the autonomic nervous system with changes in heart rate variability, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and associated hypercortisolemia, disorders of serotonergic signal transmission pathways, high aggregation response and increased platelet activity, continuous increase of proinflammatory

tory cytokines ((IL17A, IL6, TNF α and IL12p70) in patients' plasma – such mechanisms probably underlie the correlation between depression and an increased risk of cardiovascular complications and cardiac death. The review includes some features of depression and its influence on various forms of coronary heart disease, particularly in different age and gender groups. In view of the ongoing COVID-19 pandemic, this theme seems to be relevant and requires targeted study. Probably it is necessary to conduct clinical researches, to create registers for a detailed assessment of the mutual influence of depression and coronary heart disease in existing conditions. Perhaps, the results of such work will contribute not only to the early detection and treatment of depression, but also to the development of new ways in primary and secondary prevention of coronary heart disease and its acute forms.

Keywords: coronary heart disease, acute coronary syndrome, depressive disorders, pathogenesis, COVID-19

For citation: Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Koroleva E.A., Popova A.G., Popov E.E., Anichkov D.A., Raschetnova N.I., Svet A.V. Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(14):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-16-22>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла существенные изменения не только в физическое, но и в психическое здоровье граждан¹. Вопрос предполагаемого роста распространенности стресс-ассоциированных психических и соматических заболеваний в сложившейся в условиях пандемии ситуации привлекает внимание как зарубежных, так и отечественных авторов [1].

Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в мире, вынужденная самоизоляция и социальное дистанцирование, нестабильность в сфере экономики, тревожный информационный фон на данный момент привели к всплеску психических расстройств в Китае, Италии, США² [2, 3]. На рост симптомов выраженной тревоги, депрессии, травматических стрессовых симптомов, панических атак, острых психотических состояний неоднократно указывали отечественные и зарубежные исследователи [4–7]. Таким образом, пандемия COVID-19 может не только приводить к ряду серьезных психотических расстройств, включая депрессию, но может отразиться и на течении любого соматического заболевания, в частности на течении ишемической болезни сердца (ИБС).

По данным ВОЗ за 2018 г., от депрессии страдает более 350 млн человек на Земле³. В проведенном клинико-эпидемиологическом исследовании «КОМПАС», включавшем более 10 тыс. человек в 35 центрах России, депрессивные расстройства были выявлены в среднем у 45,9% обследованных. При сопутствующей ишемической болезни сердца этот показатель составил 56% [8].

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день ИБС является одним из самых распространенных кардиологических заболеваний, а острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается одной из ведущих причин смертности среди взрослого населения [9], полученные результаты перево-

дят данную медицинскую проблему в разряд социальных, что требует поиска новых мер, направленных не только на своевременное выявление и лечение пациентов с ИБС, но и на выработку стратегии первичной и вторичной профилактики, что остается актуальной задачей в условиях пандемии COVID-19.

Согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома от 2019 г., решающая роль отводится изменению образа жизни, модификации факторов риска и принятию профилактических мер, направленных на снижение сердечно-сосудистых событий [10].

Появляются все новые данные о негативном влиянии расстройств аффективного спектра на течение и прогноз ИБС, а депрессия и тревога могут встать в один ряд с такими факторами риска развития ИБС, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕПРЕССИИ С ИБС, ОИМ

На взаимосвязь депрессии и кардиологических заболеваний впервые обратили внимание уже в 30-х гг. прошлого столетия, а в 1987 г. в работе R.M. Carney et al. было показано, что выявленная у 26% пациентов сопутствующая депрессия стала независимым предиктором кардиальных событий в течение года после коронарографического исследования [11]. При этом депрессия и ее симптомы не только ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с установленной ИБС, но также могут являться причиной острого коронарного события у здоровых лиц [12].

В свою очередь, соматические заболевания, включая ИБС, в частности инфаркт миокарда, могут приводить к развитию депрессии. У пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, симптомы депрессии выявляются у 10–65%, из которых у 22% больных имеет место депрессивный эпизод среднетяжелого и тяжелого течения [13, 14]. В исследовании EPESE изучалось влияние таких заболеваний, как ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), инсульт, сахарный диабет, на появление симпто-

¹ World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: World Health Organization. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

² New Poll: COVID-19 Impacting Mental Well-Being: Americans Feeling Anxious, Especially for Loved Ones. APA News releases. 2020. Available at: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>.

³ World Health Organization. Fact sheets: Depression. 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression/>.

мов депрессии: у 7,7% пациентов без признаков депрессии в течение 2 лет отмечался рост депрессивных симптомов. При этом у 30% пациентов проявляются большие эпизоды депрессии в течение 12 мес. после перенесенного ИМ. Также в результате полученных данных из мета-анализов более 20 исследований установлено, что депрессия, сопровождающая ИМ, увеличивает риск смерти после коронарного события более чем в 2 раза [15, 16].

Среди коморбидных пациентов с установленной ИБС выделяют субпопуляции, где ИМ развивается на фоне существующей депрессии, где депрессия появляется в остром периоде ИМ, и где депрессия возникает в постинфарктном периоде, хотя не исключены случаи возникновения депрессии как побочного действия проводимой лекарственной терапии [17].

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Согласно клиническим рекомендациям по депрессивному расстройству, к основным симптомам депрессии относятся: пониженное настроение; отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями; уменьшение энергии и повышенная утомляемость.

Среди дополнительных симптомов: пониженная способность к концентрации и вниманию; снижение самооценки и чувство неуверенности в себе; идеи виновности и унижения; мрачное и пессимистическое видение будущего; идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства; нарушенный сон; нарушенный аппетит.

При этом депрессивный эпизод имеет длительность не менее 2 нед. при условии, что его возникновение не связано с приемом психоактивных веществ или с наличием органического психического расстройства [18].

ПАТОГЕНЕЗ

Анализируя литературные данные, не представляется возможным выделить определенный механизм, отвечающий за возникновение депрессии на фоне ИБС, а также однозначно объяснить негативное влияние депрессии на сердечно-сосудистый исход.

В настоящее время наибольшее внимание уделяется гипотезе, связывающей возникновение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы с нарушением функции вегетативной нервной системы [19]. Чрезмерная активность симпатической или сниженная активность парасимпатической нервной системы у пациентов с ИБС может способствовать развитию тахикардии, повышению потребности миокарда в кислороде, что, в свою очередь, приводит к ишемии миокарда, возникновению желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и даже внезапной сердечной смерти [20]. Проводившиеся исследования показали, что уровень катехоламинов в плазме и моче, а также частота сердечных сокращений в покое повышены у пациентов с психическими расстройствами с тяжелой депрессией по сравнению с контрольной груп-

пой без депрессии [21], что может негативно сказаться на сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов, страдающих ИБС и ОКС.

Работы, изучавшие наличие депрессии у пациентов с ОКС, обнаружили дополнительные свидетельства дисфункции вегетативной нервной системы у таких пациентов: увеличение ЧСС в ответ на ортостатическую нагрузку; увеличение вариабельности интервала QT, что отражает замедленную реполяризацию желудочков; увеличение частоты желудочковой тахикардии [22]. Все эти факторы являются предикторами смертности у пациентов с ИБС, особенно при наличии сердечной недостаточности.

Широко используемым методом для изучения функционирования вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Различия временных интервалов между сердечными сокращениями определяются, главным образом, влиянием вегетативной нервной системы на синусовый узел. ВСР, таким образом, может свидетельствовать о балансе между симпатическим и парасимпатическим отделами. Низкая ВСР отражает чрезмерную симпатическую и/или неадекватную парасимпатическую реакцию нервной системы [23]. В ряде исследований было выявлено, что снижение ВСР является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ИБС, включая пациентов с недавно перенесенным ИМ, и ассоциировано с риском развития желудочковой тахикардии и смертельного исхода [24, 25].

Кроме того, в качестве возможного механизма негативного влияния депрессии на сердечно-сосудистый исход можно выделить гиперактивность оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и связанную с ней гиперкортизолемию. Подобные нарушения часто встречаются при тяжелых формах депрессии и, вероятно, могут отражаться даже на структурных изменениях, в частности на ремоделировании миокарда после ишемического повреждения [26].

Еще одна гипотеза связывает возникновение сердечно-сосудистых осложнений с нарушениями серотонинергических путей передачи сигнала у пациентов с депрессией [27]. С одной стороны, при депрессии наблюдается снижение уровня серотонина в центральной нервной системе, что приводит к усилению симпатического тонуса, и вслед за этим – к увеличению частоты сердечных сокращений, возбудимости и сократимости миокарда. С другой стороны, во многих исследованиях сообщается, что у пациентов с депрессией серотонин вызывает более высокий агрегационный ответ. При активации тромбоцитов происходит выброс серотонина из их плотных гранул, что приводит к местной вазоконстрикции и усилению агрегации тромбоцитов [28]. Считается, что усиленная активация и агрегация тромбоцитов представляют собой один из механизмов, лежащих в основе ассоциации депрессии с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и сердечной смерти. Обнаружено, что у пациентов с депрессией наблюдается увеличение числа сайтов связывания рецептора серотонина 5-HT₂ на тромбоцитах, обуславливая гиперчувствительность рецепторов, по сравнению с контрольной группой паци-

ентов без депрессии. Это дает основание объяснять более высокую способность к агрегации тромбоцитов повышенным содержанием в них серотонина [27], что, в свою очередь, приводит к прогрессированию ИБС и развитию повторных атеротромботических событий. Серотонин также может действовать как фактор роста, стимулирующий пролиферацию и гиперплазию гладкомышечных клеток артерий, что может негативно отражаться на отдаленных результатах чрескожных коронарных вмешательств [29]. Несколькими исследованиями подтверждена более высокая активность тромбоцитов, которая отражается в повышенных уровнях тромбоцитарного фактора 4 (PF-4) и b-тромбоглобулина (b-TG) у пациентов с депрессией и ИБС [29]. Кроме того, в работе Н.Ю. Шимохиной [30] у больных ОКС с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) было выявлено, что коагуляционная активность свертывающей системы крови значительно более выражена в сравнении с показателями у пациентов контрольной группы без депрессии. В этой работе был сделан вывод о негативном влиянии аффективных расстройств и на плазменное звено гемостаза.

Помимо влияния патогенетических факторов, рассмотренных выше, негативное влияние на прогноз заболевания у пациентов с ОКС и депрессией оказывают и косвенные, поведенческие факторы. В большом количестве научных работ отмечается более низкая приверженность пациентов с депрессией к лечению, обнаружено, что такие пациенты меньше занимаются спортом, не отказываются от курения, более подвержены ожирению [31], позже обращаются за медицинской помощью.

В связи с тем, что в основе патогенеза ИБС – атеросклероз коронарных артерий, который тесно взаимосвязан с уровнем воспалительных реакций и иммунного ответа, необходимо отметить влияние депрессии и на этот механизм. Так, исследование 2015 г. показало более длительное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-17a, IL-6, TNF-α и IL-12p70) в плазме крови у пациентов с депрессией, развившейся в ответ на ИМ, по сравнению с группой контроля [32]. Также была показана значимая роль активации лимфоцитов Th-17 и повышения концентрации IL-17a как в патогенезе депрессии, так и в процессе дестабилизации атеросклеротических бляшек [33].

Еще одна интересная взаимосвязь обнаружена в исследовании, проведенном в госпитале провинции Шаньси, Китай. Данная работа показала связь между повышенным уровнем N-концевого натрийуретического пептида типа ProB (NT-proBNP) с более высоким уровнем депрессивных симптомов у пациентов с ИМ [34].

Имеется информация и о наличии генетической предрасположенности к возникновению данных патологических состояний. Высокие уровни метилирования в гене *GR* (подсемейство ядерных рецепторов 3, группа C, член 1; *NR3C1*) были связаны с развитием депрессии и худшими показателями некоторых маркеров сердечно-сосудистого риска, включая длительность интервала QT, ИМТ, а также уровень тропонина I и КК-MB в сыво-

ротке [35]. Эти данные соответствуют недавним исследованиям, сообщающим, что гиперметилование *NR3C1* может быть связано с атеросклерозом [36] и с повышенной сердечно-сосудистой реактивностью [37].

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОКС

Результаты проведенных исследований о влиянии депрессии на течение и прогноз ОКС неоднозначны.

Во многом это зависит от того, когда проявились первые симптомы депрессии у пациентов. По классификации, предложенной P. De Jonge et al. [38], «неинцидентный» случай депрессии имеет место еще до поступления пациента в стационар, «инцидентная» депрессия развивается у пациента после событий ОКС и тесно связана с ними.

В работе C. Lauzon et al. [39] у пациентов с уже существующей на момент поступления в стационар депрессией были выявлены более высокая частота развития осложнений, включая рецидивирующую ишемию, ИМ или застойную сердечную недостаточность, по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалась депрессия при поступлении; также такие пациенты чаще госпитализировались повторно в связи с приступами стенокардии, рецидивирующим ИМ, нарушениями ритма. Исследование L. Yaminne et al. [40] показало, что чувство депрессии в течение года, предшествующее ОКС, ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших двух лет. Однако в отношении депрессии, развившейся после ИМ, такой ассоциации не было показано. Напротив, в исследовании Parker G.B. et al. [41], включавшем 489 человек, было обнаружено, что только клиническая депрессия, начавшаяся после сердечного события, была в значительной степени связана с повторной картиной ОКС или смертностью в течение следующего 11-месячного периода. В данном исследовании депрессия стала относительно мощным предиктором плохого прогноза, увеличив шансы повторной госпитализации или сердечной смертности в 7 раз по сравнению с пациентами без депрессии.

В целом большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ОКС связано с более высокими показателями сердечных осложнений в будущем. В ходе проведения различных исследований выявлено, что у таких пациентов риск возникновения нового сердечно-сосудистого события или смерти в 1,36 раза больше, чем у пациентов с перенесенным ИМ без депрессии [42], а вероятность повторной госпитализации больше в 7 раз [41]. Р.А. Kurdyak et al. отметили, что у пациентов с депрессией вероятность появления стенокардии в течение 18 мес. после ИМ была значительно выше, чем у пациентов без депрессии [43]. C. Lauzon et al. показали, что у пациентов с депрессией больше вероятность быть госпитализированными с диагнозом «стенокардия» [39]. Между тем различие в продолжительности жизни между пациентами с депрессией и без нее в долгосрочном периоде (1–2 года и более) обнаружено не во всех работах. Также не во всех работах были обнаружены значимые различия в частоте повтор-

ных ИМ [39, 43]. Существуют и такие исследования, в которых ни депрессия, ни депрессивные синдромы значимо не прогнозировали риск возникновения последующих сердечных событий [44]. Возможно, для более точной интерпретации результатов исследований, где была выявлена взаимосвязь депрессии и постинфарктной смертности, необходимо внимательно знакомиться со статистическим анализом и уточнять, оценивали ли авторы тяжесть кардиальной патологии и значимо ли она коррелировала с наличием симптомов депрессии.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИИ НА ФОНЕ ОКС В РАЗНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Развитие различных форм депрессии при ОКС более характерно для женщин, чем для мужчин, при этом для женщин, по-видимому, свойственно более тяжелое течение депрессии [39, 43, 45, 46].

В работе P. Serpytis et al. [31] было показано, что пациенты мужского пола с развившейся депрессией в среднем моложе, чем те пациенты, у которых депрессивное расстройство обнаружено не было. Возраст, ассоциирующийся с наивысшим риском развития депрессии, был определен для мужчин промежутком от 55 до 62 лет, для женщин этот промежуток составлял от 66 до 75 лет. Последующий гендерный анализ показал, что существует слабая положительная корреляция между возрастом пациента мужского пола и тяжестью депрессии и слабая отрицательная корреляция между возрастом пациента мужского пола и тяжестью тревоги. Напротив, анализ данных у женщин не продемонстрировал какой-либо статистически значимой связи, а это означает, что депрессия и степень выраженности тревоги одинаковы для женщин всех возрастов после ИМ.

P. Bebbington et al. показали, что симптомы депрессии и тревожных расстройств у женщин более выражены до дос-

тижения менопаузы и стабилизации половых гормонов. После преодоления возраста в 55 лет гендерные различия в проявлении депрессивных расстройств исчезают [47].

На уровень проявления депрессии при ОКС также могут оказывать влияние некоторые социальные факторы, к примеру потеря супруга или проживание без партнера, небольшой материальный достаток или низкий уровень образования [48]. Особенности характера или темперамента человека также могут оказывать некоторое влияние на возникновение депрессии после ОКС [49].

Необходимо отметить, что в работе Y. Ren et al. [34] не было выявлено никаких существенных различий в возрасте, поле и семейном статусе у пациентов с ОКС с наличием депрессии и без нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия возрос интерес к проблеме взаимосвязи депрессивных расстройств на течение и прогноз различных форм ИБС, включая ОКС. В связи с развившейся пандемией COVID-19 и влиянием коронавирусной инфекции не только на физическое, но и на психологическое здоровье граждан эта тема остается актуальной и требует прицельного изучения. Представляется необходимым дальнейшее проведение клинических исследований, создание регистров для детальной оценки взаимовлияния депрессии и ИБС. Вполне вероятно, что своевременное выявление и лечение депрессии у коморбидных пациентов, принятие дополнительных мер в направлении защиты здоровья населения помогут в выработке новых путей в стратегии первичной и вторичной профилактики ИБС, и ее острых форм – ОКС.

Поступила / Received 10.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2022
Принята в печать / Accepted 15.04.2022

Список литературы / References

- Алехин А.Н., Дубинина Е.А. Пандемия: клиничко-психологический аспект. *Артериальная гипертензия*. 2020;(3):312–316. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316>.
- Alekhin A.N., Dubinina E.A. Pandemic: the view of a clinical psychologist. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2020;(3):312–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316>.
- Xiang Y.-T., Yang Y., Li W., Zhang L., Zhang Q., Cheung T., Ng C.H. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):228–229. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8).
- Rossi R., Soccì V., Talevi D., Mensi S., Nioi C., Pacitti F. et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. *Front Psychiatry*. 2020;11:790. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00790>.
- Courtet P., Olié E., Debien C., Vaiva G. Keep socially (but not physically) connected and carry on: preventing suicide in the age of COVID-19. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20com13370. <https://doi.org/10.4088/JCP.20com13370>.
- Goldberg J.F. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20com13363. <https://doi.org/10.4088/JCP.20com13363>.
- Goyal K., Chauhan P., Chhikara K., Gupta P., Singh M.P. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India! *Asian J Psychiatry*. 2020;49:101989. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101989>.
- Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;(5):7–15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>.
- Mosolov C.N. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;(5):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>.
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смуглевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48–54. Режим доступа: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/study/compas.pdf>.
- Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Shalnova S.A., Pogossova G.V. Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004;(1):48–54. (In Russ.) Available at: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/study/compas.pdf>.
- Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):103–158. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>.
- The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):103–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>.
- 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: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

11. Carney R.M., Rich M.W., te Velde A., Saini J., Clark K., Jaffe A.S. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1987;60(16):1273–1275. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90607-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90607-2).
12. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007;3(4):41–51. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-3-41-51>.
Vasyuk Y.A., Lebedev A.V. Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(4):41–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-3-41-51>.
13. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V., Thombs B.D., Ford D.E., Fauerbach J.A. et al. Post-myocardial infarction depression. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2005;123:1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15989376>.
14. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician.* 2001;64(4):641–648. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529263>.
15. van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A., Tijssen Jan G.P., Ormel J., van Veldhuisen, D.J. et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66(6):814–822. <https://doi.org/10.1097/01.psy.00000146294.82810.9c>.
16. Frasure-Smith N., Lesperance F., Gravel G., Masson A., Juneau M., Talajic M., Bourassa M.G. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(16):1919–1924. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1919>.
17. Мосолов С.Н. *Клиническое применение современных антидепрессантов.* М.; 1995. 568 с.
Mosolov S.N. *Clinical use of modern antidepressants.* Moscow; 1995. 568 p. (In Russ.)
18. Ахалкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Мосолов С.Н. *Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство: клинические рекомендации.* 2021. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2.
Akhalpin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I., Kostyukova E.G., Mazo G.E., Mosolov S.N. *Depressive episode. Recurrent depressive disorder: clinical guidelines.* 2021. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2.
19. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(Suppl. 2):S13–27. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.03>.
20. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation.* 1990;82(2):103–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973640>.
21. Wyatt R.J., Portnoy B., Kupfer D.J., Snyder F., Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry.* 1971;24(1):65–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750070067009>.
22. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., Watkins L.L., Catellier D., Jaffe A.S., Yeragani V.K. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2003;65(2):177–180. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000033129.21715.4b>.
23. Voinov B., Richie W.D., Bailey R.K. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(2):PCC.12r01468. <https://doi.org/10.4088/PCC.12r01468>.
24. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Smith L.J., Jaffe A.S. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 1993;95(1):23–28. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90228-h](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90228-h).
25. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K., Watkins L., Catellier D., Berkman L.F. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(17):2024–2028. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097834>.
26. Brown E.S., Varghese F.P., McEwen B.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):1–9. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00473-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00473-6).
27. Ziegelstein R.C., Parakh K., Sakhuja A., Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J.* 2009;39(1):38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x>.
28. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(1):32–36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000079172.43229.CD>.
29. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I., Nemeroff C.B., Musselman D.L., van Zyl L.T. et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation.* 2003;108(8):939–944. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085163.21752.OA>.
30. Шимохина Н.Ю. Роль тревожно-депрессивных расстройств в патогенезе острого коронарного синдрома. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014;2(2):47–52. Режим доступа: [https://smr.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=3](https://smr.krasgmu.ru/index.php?page[self]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=3).
Shimohina N.Yu. The role of anxiodepressive disorders in the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Siberian Medical Review.* 2014;2(2):47–52. (In Russ.) Available at: [https://smr.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=3](https://smr.krasgmu.ru/index.php?page[self]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=3).
31. Serpytis P., Navickas P., Lukaviciute L., Navickas A., Aranauskas R., Serpytis R. et al. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. *Arg Bras Cardiol.* 2018;111(5):676–683. <https://doi.org/10.5935/abc.20180161>.
32. Wilkowska A., Pikula M., Rynkiewicz A., Wdowczyk-Szulc J., Trzonkowski P., Landowski J. Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months. *Psychiatr Pol.* 2015;49(3):455–464. <https://doi.org/10.12740/PP/53179>.
33. Chen Y., Jiang T., Chen P., Ouyang J., Xu G., Zeng Z., Sun Y. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. *Psychiatry Res.* 2011;188(2):224–230. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.029>.
34. Ren Y., Jia J., Sa J., Qiu L.X., Cui Y.H., Zhang Y.A. et al. Association between N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide and Depressive Symptoms in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(5):542–548. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.200536>.
35. Kang H.J., Stewart R., Kim J.W., Kim S.W., Shin I.S., Kim M.C. et al. Synergistic effects of depression and NR3C1 methylation on prognosis of acute coronary syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):5519. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62449-2>.
36. Zhao J., An Q., Goldberg J., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Promoter methylation of glucocorticoid receptor gene is associated with subclinical atherosclerosis: A monozygotic twin study. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):71–76. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.007>.
37. Li-Tempel T., Larra M.F., Sandt E., Mériaux S.B., Schöte A.B., Schächinger H. et al. The cardiovascular and hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress is controlled by glucocorticoid receptor sequence variants and promoter methylation. *Clin Epigenetics.* 2016;8:12. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0180-y>.
38. De Jonge P., van den Brink R.H., Spijkerman T.A., Ormel J. Only Incident Depressive Episodes After Myocardial Infarction Are Associated With New Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2204–2208. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.077>.
39. Lauzon C., Beck C.A., Huynh T., Dion D., Racine N., Carignan S. et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ.* 2003;168(5):547–552. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615746>.
40. Yammine L., Frazier L., Padhye N.S., Sanner J.E., Burg M.M. Two-Year Prognosis After Acute Coronary Syndrome in Younger Patients: Association with Feeling Depressed in the Prior Year, and BDI-II Score and Endothelin-1. *J Psychosom Res.* 2017;99:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.05.017>.
41. Parker G.B., Hilton T.M., Walsh W.F., Owen C.A., Heruc G.A., Olley A. et al. Timing is everything: the onset of depression and acute coronary syndrome outcome. *Biol Psychiatry.* 2008;64(8):660–666. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.021>.
42. Larsen K.K. Depression following myocardial infarction – an overseen complication with prognostic importance. *Dan Med J.* 2013;60(8):B4689. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905572>.
43. Kurdyak P.A., Gnam W.H., Goering P., Chong A., Alter D.A. The relationship between depressive symptoms, health service consumption, and prognosis after acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:200. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-8-200>.
44. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2006;68(1):51–57. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195724.58085.f0>.
45. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т. Тревожно-депрессивные расстройства и содержание мелатонина при остром коронарном синдроме: гендерные и возрастные особенности. *Практическая медицина.* 2015;3(61):61–66. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/trevozhno-depressivnye-rasstrojstva-i-soderzhanie-melatonina-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-gendernye-i-vozrastnye-osobennosti/>.
Mikhaylova Z.D., Shalenkova M.A., Manyukova E.T. Anxiodepressive disorders and melatonin content in acute coronary syndrome. Gender and age-related characteristics. *Practical Medicine.* 2015;3(61):61–66. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/trevozhno-depressivnye-rasstrojstva-i-soderzhanie-melatonina-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-gendernye-i-vozrastnye-osobennosti/>.
46. Bjerkset O., Nordahl H.M., Mykletun A., Holmen J., Dahl A.A. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res.* 2005;58(2):153–161. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.07.011>.
47. Bebbington P., Dunn G., Jenkins R., Lewis G., Brugha T., Farrell M., Meltzer H. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry.* 2003;15(1–2):74–83. <https://doi.org/10.1080/0954026021000045976>.
48. Ossola P., Paglia F., Pelosi A., De Panfilis C., Conte G., Tonna M. et al. Risk Factors for Incident Depression in Patients at First Acute Coronary Syndrome. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):448–453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.063>.
49. Ossola P., Generali I., Schito G., De Panfilis C., Tonna M., Gerra M.L., Marchesi C. Temperament and Depression After a First Acute Coronary Syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 2019;207(4):277–283. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000964>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Гиляров М.Ю., Константинова Е.В.**
 Написание текста – **Королева Е.А., Попова А.Г., Попов Е.Е.**
 Обзор литературы – **Королева Е.А., Попова А.Г., Попов Е.Е., Аничков Д.А., Расчетнова Н.И.**
 Редактирование – **Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Расчетнова Н.И., Свет А.В.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Свет А.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Mihail Yu. Gilyarov, Ekaterina V. Konstantinova**
 Text development – **Ekaterina A. Koroleva, Anastasiia G. Popova, Evgeniy E. Popov**
 Literature review – **Ekaterina A. Koroleva, Anastasiia G. Popova, Evgeniy E. Popov, Dmitrii A. Anichkov, Natalia I. Raschetnova**
 Editing – **Mihail Yu. Gilyarov, Ekaterina V. Konstantinova, Natalia I. Raschetnova, Alexey V. Svet**
 Approval of the final version of the article – **Alexey V. Svet**

Информация об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>; SPIN-код: 7713-6726; 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 медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; SPIN-код: 3156-9983; katekons@mail.ru

Королева Екатерина Александровна, врач-кардиолог, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0001-5426-2960>; virva-ek@yandex.ru

Попова Анастасия Германовна, студентка лечебного факультета, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>; nastypopova98@yandex.ru

Попов Евгений Евгеньевич, студент лечебного факультета, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9666-9224>; n.l.q@mail.ru

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>; SPIN-код: 2891-6763; d.anichkov@gmail.com

Расчетнова Наталья Игоревна, студентка лечебного факультета, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0268-6961>; Расчетновan@gmail.com

Свет Алексей Викторович, главный врач, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2278-7292>; SPIN-код: 3401-5653; ssvetalex69@list.ru

Information about the authors:

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. Sci. (Med.), Head of Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>; gilarov@gmail.com

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiorehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist, City Clinical Hospital No.1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; katekons@mail.ru

Ekaterina A. Koroleva, Cardiologist, Department of Geriatric Cardiology in Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5426-2960>; virva-ek@yandex.ru

Anastasiia G. Popova, Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>; nastypopova98@yandex.ru

Evgeniy E. Popov, Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9666-9224>; n.l.q@mail.ru

Dmitrii A. Anichkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Academic A.I. Nesterov of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>; d.anichkov@gmail.com

Natalia I. Raschetnova, Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0268-6961>; Расчетновan@gmail.com

Alexey V. Svet, Head Physician, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; Associate Professor, Department of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2278-7292>; ssvetalex69@list.ru

Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета

С.Е. Каторкин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Е.П. Кривошеков¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Е.Б. Ельшин², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

М.Ю. Кушнарчук¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169

Резюме

Введение. Симптоматическое заболевание периферических артерий (перемежающаяся хромота) является основной причиной инвалидности и потери подвижности пациентов и, таким образом, оказывает значительное негативное влияние на качество их жизни. Консервативное лечение этих пациентов должно быть нацелено на улучшение локального кровотока, тканевого метаболизма и реологии крови. Цилостазол является единственным препаратом, имеющим рекомендацию класса I (уровень доказательности A) для лечения перемежающейся хромоты.

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность применения цилостазола у пациентов с сочетанием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и сахарного диабета.

Материалы и методы. В 2021–2022 гг. было пролечено 102 пациента. Мужчин – 78, женщин – 24, средний возраст составил $62 \pm 2,8$ года. Всем пациентам было назначено базисное лечение атеросклероза артерий на фоне сахарного диабета. В первой группе ($n = 52$) дополнительно назначали цилостазол по 100 мг 2 раза в сутки. Во второй группе ($n = 50$) дополнительно назначали пентоксифиллин по 600 мг 2 раза в сутки. Оценивали выраженность болевого синдрома, дистанцию безболевого ходьбы, максимально проходимую дистанцию, изменение лодыжечно-плечевого индекса и парциального давления кислорода в капиллярной крови тканей стоп, наличие отрицательных исходов через 1, 3, 6 мес. лечения.

Результаты и обсуждения. В 1-й группе пациентов отмечено более выраженное уменьшение болевого синдрома по сравнению со 2-й группой, причем как у пациентов со степенью IIA, так и у больных со степенью IIB ишемии нижних конечностей по Фонтейну. Увеличение дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции в 1-й группе являлось более значительным по сравнению со 2-й группой начиная уже с 3-го мес. лечения. Лодыжечно-плечевой индекс практически не менялся как в 1-й группе, так и во 2-й. Отрицательных исходов лечения спустя 6 мес. в 1-й группе было 1,9%, а во 2-й группе – 8%.

Выводы. При невозможности реваскуляризации конечности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий на фоне сахарного диабета включение в схему лечения цилостазола показывает лучшие итоговые результаты, чем назначение пентоксифиллина.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, перемежающаяся хромота, консервативное лечение, цилостазол, пентоксифиллин

Для цитирования: Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю. Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2022;16(14):24–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus

Sergey E. Katorkin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Evgeny P. Krivoshchekov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

Mikhail Yu. Kushnarchuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Clinical Hospital No. 8; 169, Mirnaya St., Samara, 443035, Russia

Abstract

Introduction. Symptomatic peripheral arterial disease (intermittent claudication) is the main cause of disability and loss of mobility in patients and thus has a significant negative impact on their quality of life. Conservative treatment of these patients should be aimed at improving local blood flow, tissue metabolism and blood rheology. Cilostazol is the only drug with a Class I (Evidence A) recommendation for the treatment of intermittent claudication.

Objective. To evaluate the clinical efficacy and safety of the use of cilostazol in patients with a combination of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and diabetes mellitus.

Materials and methods. In 2021–2022, 102 patients were treated. Men – 78, women – 24, the average age was 62 ± 2.8 years. All patients were prescribed basic treatment of atherosclerosis of the arteries against the background of diabetes mellitus. In the first group ($n = 52$), cilostazol was additionally prescribed 100 mg 2 times a day. In the second group ($n = 50$), pentoxifylline was additionally prescribed 600 mg 2 times a day. The severity of the pain syndrome, the pain-free walking distance, the maximum walkable distance, the change in the ankle-shoulder index and partial oxygen pressure in the capillary blood of the foot tissues, the presence of negative outcomes were assessed after 1, 3, 6 months of treatment.

Results and discussions. In group 1 patients, a more pronounced decrease in pain syndrome was noted compared to group 2, both in patients with IIA degree and in patients with IIB degree of lower limb ischemia according to Fontaine. The increase in pain-free walking distance and the maximum walking distance in group 1 were more significant than in group 2, starting from the 3rd month of treatment. The ankle-brachial index practically did not change, both in group 1 and in group 2. Negative outcomes of treatment after 6 months in the 1st group – 1.9%, and in the 2nd group – 8%.

Conclusions. If it is impossible to revascularize the limb in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries on the background of diabetes mellitus, the inclusion of cilostazol in the treatment regimen shows better final results than the appointment of pentoxifylline. The use of cilostazol significantly improved the quality of life and functional ability of the lower extremities in patients with intermittent claudication.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, diabetes mellitus, intermittent claudication, conservative treatment, cilostazol, pentoxifylline

For citation: Katorkin S.E., Krivochokov E.P., Elshin E.B., Kushnarchuk M.Yu. The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание периферических артерий, которое обычно определяют как атеросклеротическую окклюзию артериального сосудистого русла нижних конечностей, является основным проявлением системного атеросклероза. В последние годы все чаще признается его клиническая значимость, поскольку распространенность заболевания в среднем по популяции высока и постоянно увеличивается (от 3 до 20% с более высокими значениями среди населения старше 70 лет). Им страдают более 200 млн человек во всем мире [1]. Эпидемиологические данные показали, что не только симптомные, но и доклинические, бессимптомные стадии заболевания периферических артерий характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других основных сердечно-сосудистых факторов риска [2]. Перемежающая хромота – один из основных и ярких симптомов данной патологии. Однако от 10 до 50% лиц, имеющих данные проявления, никогда не обращались за медицинской помощью по этому поводу [3]. Перемежающаяся хромота является основной причиной инвалидности и потери подвижности у пожилых людей и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента [4]. Мужчины болеют атеросклерозом чаще женщин (5/3), поэтому и перемежающаяся хромота у них встречается чаще, чем у женщин, в соотношении 2/1 [5]. Помимо пола и возраста, имеются и другие

факторы риска: курение (увеличивает риск развития атеросклероза в 3–10 раз), гиперхолестеринемия (повышается риск на 5–10%), гипертония (возрастает риск в 2,5–4 раза), повышенный уровень гомоцистеина (увеличивается риск в 2–3 раза), повышенный уровень СРБ, гиперкоагуляция, хроническая почечная недостаточность [6].

Наличие сахарного диабета у пациентов с заболеванием периферических артерий значительно отягощает течение болезни и создает дополнительную проблему в комплексном лечении [7, 8]. Сахарный диабет повышает риск развития заболеваний артерий нижних конечностей в 2–4 раза, а риск развития перемежающейся хромоты увеличивается в 3,5 раза у лиц мужского пола и в 8,6 раза у женщин [9, 10].

Задача практического врача – улучшить качество жизни этих пациентов путем уменьшения симптоматики перемежающейся хромоты, увеличения дистанции безболевой ходьбы и максимально проходимой дистанции, а также не допустить ухудшения течения этой патологии [11]. Способность ходить можно улучшить с помощью хирургических процедур или процедур эндоваскулярной реваскуляризации. Но, к сожалению, не всем пациентам с заболеванием периферических артерий показаны такие вмешательства. Способность к ходьбе может быть улучшена с помощью тренировок, проводимых под наблюдением. Но использование этого терапевтического метода не нашло достаточной распространенности из-за ограниченной доступности [12].

В связи с этим пациентам с заболеванием периферических артерий требуется медикаментозное лечение для улучшения функции нижних конечностей. Наиболее документированными препаратами, применение которых увеличивает пройденное расстояние у пациентов с перемежающейся хромотой, являются цилостазол, пентоксифиллин, нафтидрофурил, сулодексид [13]. При этом цилостазол является единственным препаратом, который имеет рекомендацию класса I (уровень доказательности A) для лечения перемежающейся хромоты в соответствии с рекомендациями АСС/АНА [14]. Цилостазол (Плетакс) является ингибитором фосфодиэстеразы III с сосудорасширяющим и антиагрегантным действием. По заключению Кокрановского обзора эффективность и безопасность лечения цилостазолом при перемежающейся хромоте были доказаны во многих исследованиях (на основе данных 3 718 рандомизированных участников 15 РКИ, посвященных дистанции ходьбы) [15].

Цилостазол доказал свою эффективность и безопасность в многоцентровом неинтервенционном исследовании с участием 1 405 пациентов с перемежающейся хромотой [16]. Однако эффективность лечения с учетом способности ходить и качества жизни, оцениваемых с помощью опросников, не проверялась. Поэтому в 2018 г. было проведено исследование SHERIFF, направленное на оценку влияния трехмесячного периода лечения цилостазолом на связанное со здоровьем качество жизни и способность ходить у пациентов с заболеванием периферических артерий стадии II по Фонтейну. Исследование SHERIFF было многоцентровым неинтервенционным, проведено в 100 амбулаторных клиниках (внутренняя медицина, ангиология, диабетология, сосудистая хирургия) в Венгрии [17]. В период с апреля по июнь 2018 г. в исследование были включены 812 амбулаторных пациентов мужского и женского пола старше 18 лет с перемежающейся хромотой. Изменения образа жизни (включая регулярные физические упражнения) было недостаточно для улучшения состояния при перемежающейся хромоте; медикаментозная терапия или модификация являлись подходящими. Исследование показало, что лечение цилостазолом приводит к значительному улучшению физической работоспособности, способности ходить и качества жизни, связанного со здоровьем.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность применения цилостазола у пациентов с сочетанием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и сахарного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. выполнено проспективное исследование в процессе лечения 102 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008 г.),

Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ. Среди них было 78 (76,5%) мужчин и 24 (23,5%) женщины. Возрастная категория – $62 \pm 2,8$ года (средний возраст). Все они были предварительно направлены амбулаторным звеном к ангиохирургу по поводу перемежающейся хромоты. Фоновый сахарный диабет 2-го типа был у каждого из них в течение 8 ± 5 лет, и каждый получал по этому поводу инсулин или сахароснижающие препараты 7 ± 5 лет.

Всем пациентам было проведено пальцевое исследование сосудов нижних конечностей, общеклиническое обследование, определение уровня глюкозы крови, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей. Некоторым пациентам была дополнительно выполнена ангиография или мультиспиральная компьютерная томография артерий для выявления характера и уровня распространения поражения артерий нижних конечностей (вопрос о возможности и необходимости хирургического восстановления артериального русла как признак исключения из данного исследования).

По степени хронической ишемии нижних конечностей (по Фонтейну) пациенты распределились следующим образом: со стадией IIA – 20 (19,6%) пациентов, со стадией IIB – 82 (80,4%) человека. По уровню поражения артерий нижних конечностей пациенты распределились следующим образом: дистальная окклюзия на уровне берцовых артерий – 72 (70,6%), протяженная окклюзия в бедренно-подколенном сегменте – 24 (23,5%), «многоэтажная» окклюзия (бедренный, подколенный и берцовый сегменты) – 6 (5,9%). У всех пациентов, вошедших в исследование, по разным причинам невозможно было выполнить оперативное лечение нарушенного артериального русла, или же сами больные отказались от оперативного вмешательства [18, 19].

По вариантам консервативного лечения все пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы. В 1-ю группу (основная группа) включены 52 пациента, которым проводили лечение цилостазолом (Плетакс) перорально по 100 мг 2 раза в день в течение 6 мес. Дополнительно назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 100 мг в день, клопидогрел по 75 мг в день, розувастатин, сахароснижающую терапию, витамины группы В (нейромультивит 10 сут. внутримышечно по 2 мл в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день курсом 30 сут.).

Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 50 человек, которым лечение осуществляли пентоксифиллином перорально по 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес. Дополнительно также назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 100 мг в день, клопидогрел по 75 мг в день, розувастатин, сахароснижающую терапию, витамины группы В (нейромультивит 10 сут. внутримышечно по 2 мл в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день курсом 30 сут.). Статистических различий между группами по возрасту ($t = 0,2$; $p = 0,828$), полу ($\chi^2 = 0,007$; $p = 0,985$), анамнезу заболевания ($t = 0,16$; $p = 0,892$) не зафиксировали.

Исследование включало: 1) сбор медицинского анамнеза; 2) осмотр пациента сосудистым хирургом; 3) скрининг, рандомизацию; 4) измерение роста, массы тела,

маллеолярного объема; 5) определение лодыжечно-плечевого индекса; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей в соответствии с принятыми стандартами; 7) клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; 8) оценку клинических симптомов с использованием линейной аналоговой шкалы; 9) динамическое определение дистанции безболевой ходьбы (ДББХ) и максимально проходимой дистанции (МПД); 10) определение парциального давления кислорода в капиллярной крови тканей стоп на газовом анализаторе Easy Blood Gas; 11) первичный исход заболевания – оценка болевого синдрома и дистанции безболевой ходьбы; 12) вторичные исходы исследования – динамические изменения клинических симптомов при контрольных осмотрах через 1, 3 и 6 мес. от начала лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим параметрам: при возникновении у пациентов перемежающей хромоты болевой синдром анализировался по баллам (визуально-аналоговая шкала). В качестве показателей, характеризующих качество жизни пациентов, оценивались дистанция безболевой ходьбы (ДББХ) и максимально проходимая дистанция (МПД). Из инструментальных методов исследования в обеих группах применяли определение показателей лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и парциального давления кислорода (PO_2) капиллярной крови в тканях стоп. Основным критерием эффективности была оценка динамики болевого синдрома и дистанции безболевой ходьбы.

Методы статистического анализа

Представленные данные показаны в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для анализа изначальной сходности групп и для выявления статистической разницы в динамике изменения показателей вычислялся t-критерий Стьюдента. Уровень значимости принимался $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе лечения были изучены результаты у 102 (100%) больных. Случаев непереносимости цилостазола в исследовании не было. Во время наблюдения серьезных нежелательных явлений, повлекших отмену цилостазола, не выявлено.

При анализе болевого синдрома у пациентов с перемежающей хромоты по баллам (визуально-аналоговая шкала) изначальные результаты по группам статистически значимо не отличались. Однако они отличались внутри каждой группы у пациентов с разными стадиями ишемии. В 1-й группе в результате проводимого лечения отмечено более выраженное, статистически значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению со 2-й группой (табл. 1).

Показатели дистанции безболевой ходьбы (метры), оценивавшиеся объективно при выполнении тредмил-теста, проводимого на дорожке, которая двигалась горизонтально со скоростью 2,4 км/ч, представлены в табл. 2.

● **Таблица 1.** Динамика болевого синдрома в группах сравнения (баллы)

● **Table 1.** Dynamics of pain syndrome in groups (points)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	6,4 ± 0,2	0,78	6,2 ± 0,2	1,0	4,3 ± 0,3	0,007	2,2 ± 0,2	0,00002
2 (n = 10)	6,3 ± 0,3		6,2 ± 0,1		5,6 ± 0,3		4,8 ± 0,4	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	7,4 ± 0,3	0,35	7,0 ± 0,3	0,64	4,7 ± 0,3	0,003	2,7 ± 0,3	0,00003
2 (n = 40)	7,5 ± 0,2		7,2 ± 0,3		5,8 ± 0,2		4,9 ± 0,4	

● **Таблица 2.** Динамика дистанции безболевой ходьбы в группах сравнения (метры)

● **Table 2.** Dynamics of pain-free walking distance in groups (meters)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	150 ± 18	0,83	164 ± 17	0,39	198 ± 20	0,19	320 ± 19	0,00001
2 (n = 10)	145 ± 15		144 ± 15		158 ± 14		170 ± 15	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	72 ± 5	0,75	97 ± 10	0,09	147 ± 16	0,0006	194 ± 17	0,000006
2 (n = 40)	75 ± 8		76 ± 7		88 ± 4		98 ± 10	

● **Таблица 3.** Динамика максимально проходимой дистанции в группах сравнения (метры)

● **Table 3.** Dynamics of the maximum distance traveled in groups (meters)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	460 ± 17	0,83	524 ± 18	0,023	698 ± 20	0,00	986 ± 18	0,00
2 (n = 10)	455 ± 15		465 ± 16		483 ± 13		503 ± 15	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	166 ± 11	0,96	202 ± 12	0,11	308 ± 15	0,00	475 ± 16	0,00
2 (n = 40)	165 ± 15		168 ± 17		184 ± 14		208 ± 12	

● **Таблица 4.** Динамика лодыжечно-плечевого индекса в группах сравнения (абс.)

● **Table 4.** Dynamics of the ankle-shoulder index in groups (abs)

Группа (n)	Исходно	p	1 мес.	p	3 мес.	p	6 мес.	p
Пациенты со стадией IIA ЗПА								
1 (n = 10)	0,5 ± 0,16	1,0	0,5 ± 0,14	1,0	0,5 ± 0,16	1,0	0,5 ± 0,13	1,0
2 (n = 10)	0,5 ± 0,15		0,5 ± 0,13		0,5 ± 0,17		0,5 ± 0,18	
Пациенты со стадией IIB ЗПА								
1 (n = 42)	0,4 ± 0,09	1,0	0,4 ± 0,08	1,0	0,4 ± 0,07	1,0	0,4 ± 0,08	1,0
2 (n = 40)	0,4 ± 0,08		0,4 ± 0,09		0,4 ± 0,09		0,4 ± 0,07	

Выявлено статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов 1-й группы, наиболее выраженное через 6 мес., по сравнению с исходными показателями, а также по сравнению с пациентами 2-й группы.

Динамика максимально проходимой дистанции у пациентов с разной степенью ишемии в группах сравнения представлена в *табл. 3*.

Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимого увеличения максимально проходимой дистанции у пациентов 1-й группы, наиболее выраженное через 6 мес. проводимой терапии, по сравнению как с исходными показателями, так и с группой сравнения.

Динамика лодыжечно-плечевого индекса у пациентов обеих групп представлена в *табл. 4*.

Не выявлено статистически значимого изменения ЛПИ в обеих группах в течение всего периода осуществляемого лечения.

Для анализа кислородонасыщения конечностей в результате проводимого лечения определяли парциальное давление кислорода (O_2) в капиллярной крови тканей стоп на газовом анализаторе Easy Blood Gas. Динамика этих показателей в 1-й и 2-й группах у пациентов со стадией IIA ЗПА представлена на *рис. 1*.

У больных со стадией IIA ЗПА изначально уровень парциального давления O_2 в тканях стоп в 1-й группе пациентов составил $62,3 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через месяц проводимого лечения статистически значимых изменений не зафиксировали – $62,9 \pm 2$ мм рт. ст. Статистически значимые изме-

нения уровня парциального давления O_2 выявлены через 3 и 6 мес.: $78,2 \pm 3,0$ и $82,6 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 в 1-й группе исследуемых составило 32,5% от изначального. Во 2-й группе исследуемых пациентов увеличение уровня PO_2 через 6 мес. составило только 10%.

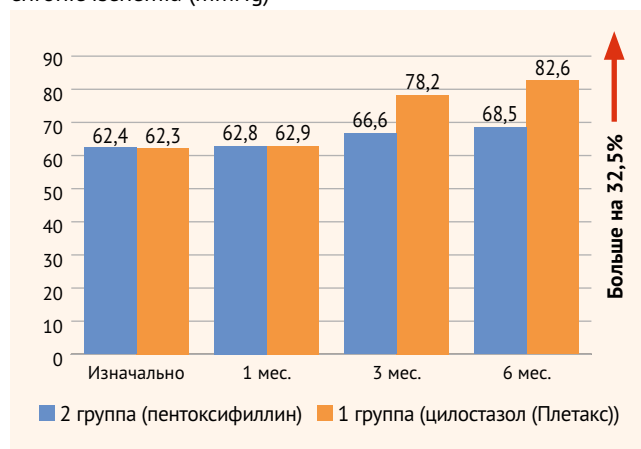
Динамика этих показателей у пациентов со стадией IIB ЗПА в 1-й и 2-й группах показана на *рис. 2*.

У больных со стадией IIB ЗПА изначально уровень парциального давления O_2 в тканях стоп в 1-й группе пациентов составил $54,6 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через месяц проводимого лечения анализируемый показатель статистически значимо не изменялся – $54,8 \pm 2$ мм рт. ст. Но через 3 и 6 мес. он достигал, соответственно, $60,4 \pm 3,0$ и $66,5 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 в 1-й группе исследуемых составило 21,8% от изначального. Во 2-й группе пациентов через 3 и 6 мес. показатель парциального давления O_2 увеличивался менее значимо, соответственно, $58,2 \pm 3,0$ и $59,9 \pm 3,0$ мм рт. ст. Таким образом, увеличение уровня PO_2 во 2-й группе исследуемых пациентов составило только 10%.

Кроме этого, был осуществлен анализ отрицательных результатов лечения по методу Каплана – Мейера. В качестве отрицательного исхода брались случаи ухудшения заболевания (переход в худшую стадию ЗПА) или отсутствие признаков улучшения по совокупности болевого синдрома, ДББХ и МПД, PO_2 . В группе пациентов со стадией IIA ЗПА, получающих цилостазол (Плетакс), не зафиксировано отрицательных исходов, у исследуемых со стадией IIB ЗПА – 1 (2,4%) случай. В группе пациентов, получающих пентоксифиллин, соответственно, 1 (10%) и 3 (7,3%) случая.

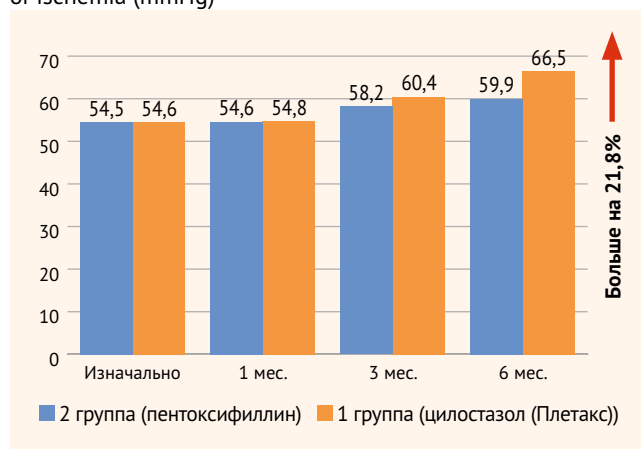
● **Рисунок 1.** Динамика парциального давления кислорода капиллярной крови стоп в обеих группах пациентов со стадией IIA хронической ишемии (мм рт. ст.)

● **Figure 1.** Dynamics of partial oxygen pressure of capillary blood of the feet in both groups of patients with grade III chronic ischemia (mmHg)



● **Рисунок 2.** Динамика парциального давления кислорода капиллярной крови стоп в обеих группах пациентов со стадией IIB ишемии (мм рт. ст.)

● **Figure 2.** Dynamics of partial pressure of oxygen in capillary blood of the feet in both groups of patients with IIB degree of ischemia (mmHg)



ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез болевого синдрома во время физической нагрузки у пациентов с окклюзионным поражением периферических артерий изучен достаточно хорошо. Стенотические изменения артерий приводят к снижению кровотока дистальнее стеноза и к уменьшению перфузионного давления. Это ведет к снижению запаса кислорода, энергии и субстратов в клетках, обеспечивается только минимальный уровень потребления АТФ, т. е. при работе мышечных клеток в них создается явный дефицит ресинтеза АТФ [20]. А при сопутствующем сахарном диабете метаболические нарушения еще более выражены. Реваскуляризация конечности у таких пациентов является наилучшим методом купирования ишемии конечности. В случае невозможности ее выполнения по тем или иным причинам необходимо проводить современную патогенетическую консервативную терапию, нацеленную на улучшение локального кровотока, тканевого метаболизма и реологии крови [21]. Двойная антиагрегантная терапия уже стала золотым стандартом в лечении атеросклероза и его осложнений [22].

Цилостазол отвечает заявленным требованиям, поскольку он улучшает метаболический обмен тканей, снижает потребность в кислороде, оказывает комбинированный положительный эффект: вазодилатирующий (расслабление гладкомышечной мускулатуры сосудов), антиагрегантный (ингибирование агрегации и активации тромбоцитов, не увеличивая время кровотечения; снижение молекул адгезии, а также тромбоцитарных микрочастиц у больных с сахарным диабетом), антипролиферативный (благоприятно влияет на неоинтиму артерий, предотвращает дальнейшую прогрессию атеросклероза при сахарном диабете), улучшает липидный спектр (уменьшение триглицеридов и повышение липопротеидов высокой плотности) [3]. Эти эффекты цилостазола оказались весьма полезными в период пандемии COVID-19 [23]. Плетакс – первый препарат цилостазола, зарегистрированный в России. Он достоверно увеличивает дистанцию безбо-

левой ходьбы и максимальную проходимую дистанцию. Применяется длительно (не менее 3 мес.) по 100 мг 2 раза в сутки, улучшая качество жизни пациентов.

Пентоксифиллин тоже является ингибитором фосфодиэстеразы 3-го типа и также рекомендован в качестве лекарственных средств для лечения облитерирующих заболеваний артерий. Именно поэтому в данной работе и сравнивались эти варианты лечения пациентов при сочетании облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с сахарным диабетом [24].

Анализ наших результатов показал, что клиническая эффективность в отношении выраженности болевого синдрома, ДББХ, МПД у пациентов, в лечении которых применялся Плетакс, была статистически значимо выше. В результате проводимого лечения у пациентов со стадией IIA ЗПА произошло снижение болевого синдрома и увеличение ДББХ и МПД в 2,5–2,8 раза, а у пациентов со стадией IIB ЗПА – в 2,0–2,2 раза.

Это связано, по-видимому, с повышением оксигенации тканей конечностей, т. к. парциальное давление O_2 , по нашим данным, у пациентов 1-й группы со стадией IIA ЗПА повысилось на 32,5% и на 21,8% – со стадией IIB ЗПА.

В целом в группе получающих цилостазол зафиксированы лучшие результаты, чем в группе пациентов, получающих пентоксифиллин, включая и наличие/отсутствие отрицательных исходов лечения. Таким образом, наше исследование выявило положительный и безопасный эффект применения цилостазола у пациентов с перемежающей хромотой и сахарным диабетом. Включение в комплексное лечение пациентов с заболеванием периферических артерий Плетакса (цилостазол) в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 6 мес. приводит к значительному улучшению их физической работоспособности, способности ходить и качества жизни, связанного со здоровьем. Наши результаты могут внести свой вклад в совокупность доказательств, подтверждающих это. В то же время необходимы дальнейшие исследования для проверки и оценки их потенциальной роли в различных клинических ситуациях.

Выводы

Наличие у пациента ЗПА требует обязательного проведения адекватного патогенетического лечения этой категории больных. При невозможности по тем или иным причинам восстановления нарушенного кровотока в периферических артериях нижних конечностей данным пациентам необходимо проводить соответствующую консервативную терапию. Цилостазол имеет значительную доказательную базу при

лечении перемежающейся хромоты, включен в международные и национальные рекомендации и широко применяется во всем мире. У больных, коморбидных по облитерирующему атеросклерозу и сахарному диабету, добавление к терапии препарата Плетакс (цилостазол) является более эффективным, чем использование пентоксифиллина.



Поступила / Received 15.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2022

Принята в печать / Accepted 29.06.2022

Список литературы / References

- Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., Rolandsson O., Andersson B., Persson E., Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>.
- Wild S.H., Byrne C.D., Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):637–642. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1637>.
- Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Сапелькин С.В., Яснопольская Н.В. Консервативное лечение пациентов с перемежающейся хромотой. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;4(4):212–217. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217>.
- Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Sapelkin S.V., Yasnopolskaya N.V. Conservative treatment of patients with intermittent lameness. *RMI. Medical Review.* 2021;4(4): 212–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217>.
- Regensteiner J.G., Hiatt W.R., Coll J.R., Criqui M.H., Treat-Jacobson D., McDermott M.M., Hirsch A.T. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med.* 2008;13(1):15–24. <https://doi.org/10.1177/1358863X07084911>.
- Харазов А.Ф., Калыев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;7(7):58–61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
- Kharazov A.F., Kalyev A.O., Isaev A.A. PAD prevalence in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016;7(7):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
- Asal N.J., Wojciak R.A. Effect of cilostazol in treating diabetesassociated microvascular complications. *Endocrine.* 2017;56(2):240–244. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1279-4>.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne Ch., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz108>.
- Pickwell K., Siersma V., Kars M., Apelqvist J., Bakker K., Edmonds M. et al. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38(5):852–857. <https://doi.org/10.2337/dc14-1598>.
- Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е. Патогенетическое лечение осложнений синдрома диабетической стопы. *Практическая медицина.* 2017;6(77–84). Режим доступа: <https://pmarchive.ru/patogeneticheskoe-lechenie-oslozhenij-sindroma-diabeticheskoy-stopy/>.
- Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E. Pathogenetic treatment of complications of diabetic foot syndrome. *Practical Medicine.* 2017;6(77–84). (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/patogeneticheskoe-lechenie-oslozhenij-sindroma-diabeticheskoy-stopy/>.
- Conte M.S., Pomposelli F.B., Clair D.G., Geraghty P.J., McKinsey J.F., Mills J.L. et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):25–41S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
- McDermott M.M. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(4):347. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0347-5>.
- Каторкин С.Е. Значение эндотелиальной протекции при лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен С6 класса и сахарным диабетом 2-го типа. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015;3(99):99–105. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
- Katorkin S.E. Significance of endothelial protection in treatment of patients with class c6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus. *Angiology and Vascular Surgery.* 2015;3(99):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
- Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e726–e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>.
- Bedenis R., Stewart M., Cleanthis M., Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>.
- Farkas K., Járai Z., Kolossváry E. Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study. *Orv Hetil.* 2017;158(4):123–128. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30660>.
- Farkas K., Kolossváry E., Járai Z. Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment – results of the SHort-TERm cilostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *Vasa.* 2020;49(3):235–242. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000845>.
- Dominguez A., Bahadorani J., Reeves R., Mahmud E., Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):429–444. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1019472>.
- Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Аляпышев Г.С., Роднянский Д.В. Пути сохранения конечности в послеоперационном периоде лечения осложнений синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;4(33–41). Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2020/4/5.htm>.
- Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E., Alyapyshev G.S., Rodnyansky D.V. Ways of limb preservation in the postoperative period of treatment of complications of diabetic foot syndrome. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;4(33–41). (In Russ.) Available at: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2020/4/5.htm>.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>.
- Червяков Ю.В., Московский И.А. Результаты амбулаторного лечения пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия.* 2022;1(51–59). Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/281>.
- Chervyakov Yu.V., Moskovsky I.A. The clinic surgeon as the main link in the treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis. *Ambulotornaya Khirurgiya.* 2022;1(51–59). (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/281>.
- Koh J.S., Kim I.S., Tantry U.S., Yoon S.-E., Park Y., Cho S.Y. et al. Pharmacodynamic efficacy and safety of adjunctive cilostazol loading to clopidogrel and aspirin loading: The results of the ACCEL-LOADING (Accelerated Platelet Inhibition by Cilostazol Loading) study. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):129–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.081>.
- Abosheasha M.A., El-Gowily A.H. Superiority of cilostazol among antiplatelet FDA-approved drugs against COVID 19 M pro and spike protein: Drug repurposing approach. *Drug Dev Res.* 2021;82(2):217–229. <https://doi.org/10.1002/ddr.21743>.
- Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекаев Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. 89 с. Режим доступа: https://www.angiologysurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
- Bockeria L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S., Alekayev B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. *National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities.* Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: https://www.angiologysurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П.**

Написание текста – **Каторкин С.Е., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.**

Сбор и обработка материала – **Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.**

Редактирование – **Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Каторкин С.Е.**

Contribution of authors:

Research concept and design – **Sergey E. Katorkin, Evgeny P. Krivoshchekov**

Text development – **Sergey E. Katorkin, Evgeny B. Elshin, Mikhail Yu. Kushnarchuk**

Collection and processing of material – **Evgeny P. Krivoshchekov, Evgeny B. Elshin, Mikhail Yu. Kushnarchuk**

Edited – **Sergey E. Katorkin, Evgeny P. Krivoshchekov**

Approval of the final version of the article – **Sergey E. Katorkin**

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; katorkinse@mail.ru

Кривошеков Евгений Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии Института последилового образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; walker02@mail.ru

Ельшин Евгений Борисович, заведующий приемным отделением стационара, врач-хирург отделения гнойной хирургии, Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169; ebels@mail.ru

Кушнарчук Михаил Юрьевич, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии кафедры и клиники госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; m.kushnarchuk@outlook.com

Information about the authors:

Sergey E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; katorkinse@mail.ru

Evgeny P. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin, Head of the Reception Department of the Hospital, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Samara City Clinical Hospital No. 8; 169 Mirnaya St., Samara, 443035, Russia; ebels@mail.ru

Mikhail Yu. Kushnarchuk, Cardiovascular Surgeon, the Department of Vascular Surgery of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; m.kushnarchuk@outlook.com

Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации?

З.А. Ахатова , <https://orcid.org/0000-0002-2109-5681>, z.akhatoval2017@yandex.ru

Р.С. Мусин, <https://orcid.org/0000-0001-9205-6658>, rashel.63@mail.ru

П.Н. Власов, <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>, vpn_neuro@mail.ru

С.А. Труханов, severyaninpage@yandex.ru

Ю.И. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4972>, julia_makarova@inbox.ru

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

Резюме

Введение. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, смертность – 1 случай на 1 тыс. населения в год. По разным данным, до 20% компьютерных томографий (КТ), проведенных в первые сутки, не выявляют признаков ишемического очага.

Цель. Оценить выявляемость очагов острой ишемии при использовании компьютерной томографии (КТ) в зависимости от локализации очагов, сроков проведения нейровизуализации, тяжести инсульта и других показателей.

Материалы и методы. Было проанализировано 100 случаев ишемического инсульта. Учитывались сроки проведения КТ, уровень глюкозы, показатели коагулограммы, баллы по NIHSS при поступлении, локализация очага, наличие атеросклероза артерий головы, фибрилляции предсердий. В зависимости от факта выявления очага при первичном томографическом обследовании пациенты делились на две группы (первая группа – «КТ-позитивная», вторая группа – «КТ-негативная»). Повторная нейровизуализация (магнитно-резонансная томография) была проведена 54 пациентам.

Результаты. В «КТ-негативной» группе преобладали стволые инсульты ($p = 0,01$), пациенты этой группы были младше ($p = 0,038$), в группе было достоверно больше женщин, чем мужчин ($p = 0,00006$). В «КТ-позитивной» группе чаще наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л (14 случаев против 5 в негативной группе ($p = 0,022$)). Количество баллов по NIHSS выше 5 имели 24 (47%) пациента из первой группы и 13 (26,5%) пациентов из второй группы ($p = 0,034$).

Выводы. Случаи ишемического инсульта, не выявляемые на КТ при поступлении в стационар, чаще встречаются среди женщин, при стволовой локализации, сопряжены с низкими баллами по NIHSS. Высокий уровень глюкозы при поступлении ассоциирован с выявлением очагов ишемии при первичном КТ-обследовании.

Ключевые слова: ишемический инсульт, выявляемость инсульта, компьютерная томография, стволые инсульты, стенозирующий атеросклероз

Для цитирования: Ахатова З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И. Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации? *Медицинский совет*. 2022;16(14):32–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-32-37>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What affects the neurovisualisational detection of ischemic stroke?

Zulfiya A. Akhatova , <https://orcid.org/0000-0002-2109-5681>, z.akhatoval2017@yandex.ru

Rashit S. Musin, <https://orcid.org/0000-0001-9205-6658>, rashel.63@mail.ru

Pavel N. Vlasov, <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>, vpn_neuro@mail.ru

Sergey A. Trukhanov, severyaninpage@yandex.ru

Yuliya I. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4972>, julia_makarova@inbox.ru

Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The incidence of stroke is 2.5–3 cases per 1 000 population per year, mortality – 1 case per 1 000 population per year. According to various data, up to 20% of computed tomography (CT) scans performed on the first day do not reveal signs of an ischemic focus.

Aim of the study. To assess the detectability of acute ischemia foci using CT, depending on the location of the foci, the timing of neuroimaging, the severity of stroke, and other indicators.

Material and methods. We analyzed 100 cases of acute cerebrovascular accident (ACV) by ischemic type. The timing of the CT scan, glucose level, coagulogram parameters, NIHSS scores at admission, focus localization, the presence of atherosclerosis of the arteries of the head, and atrial fibrillation were taken into account. Patients were divided into two groups depending on the fact of detection of the focus during the primary tomographic examination. Repeated neuroimaging (magnetic resonance imaging) was performed in 54 patients.

Results. In the "CT-negative" group, stem strokes predominated ($p = 0.01$), patients were younger ($p = 0.038$), and there were significantly more women than men ($p = 0.00006$). An increase in glucose over 8 mmol/L, on the contrary, was more often detected in the "CT-positive" group (14 cases in "CT-positive" against 5 cases in "CT-negative" group, $p = 0.022$). NIHSS scores ≥ 5 were found in 24 patients (47%) in the "CT-positive" group and in 13 patients (26.5%) in the "CT-negative" group ($p = 0.034$).

Conclusions. Cases of stroke that are not detected on CT scan upon admission to the hospital are more common among women, with stem localization, are associated with low NIHSS scores. High glucose levels at admission is associated with the detection of ischemic foci during the initial CT examination.

Keywords: ischemic stroke, stroke detection, computed tomography, stem stroke, stenosing atherosclerosis

For citation: Akhatova Z.A., Musin R.S., Vlasov P.N., Trukhanov S.A., Makarova Yu.I. What affects the neurovisualisational detection of ischemic stroke? *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-32-37>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, смертность – 1 случай на 1 тыс. населения в год. Ежегодно церебральный инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней, смертность от cerebrovasкулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12%. Заболеваемость инсультом в России остается стабильно высокой (2,5–3,5 случая на 1 тыс. населения в год) и превышает средние показатели большинства европейских стран, где он составляет около 20,0 на 10 тыс. населения. Смертность в течение 5 лет после инсульта составляет 44%. В среднем каждые 2 сек регистрируется инсульт, каждые 4 мин один человек в мире умирает от инсульта. Больные инсультом – люди преимущественно среднего и пожилого возраста. Частота инсульта быстро увеличивается с возрастом, удваиваясь каждые десять лет после 55 лет. 15% инсультов – это геморрагические инсульты, которые вызваны разрывом кровеносного сосуда, т. е. кровотечением. Ишемический инсульт составляет 85% всех острых инсультов. Прогноз пациентов и показатели смертности при инсульте в значительной мере зависят от лечения в остром периоде. Согласно классификации TOAST существует четыре основных типа ишемических инсультов. Это атеросклероз крупных сосудов, заболевания мелких сосудов (лакунарные инфаркты), кардиоэмболические инсульты и криптогенные инсульты.

Независимо от типа инсульта важно знать, что с каждой минутой отсутствия лечения ишемического инсульта при закупорке крупных сосудов умирает около 2 млн нейронов.

Важной проблемой остается инвалидизация пациентов после инсульта, а также риск возникновения повторной сосудистой катастрофы. Инсульт остается одной из важнейших причин глубокой и длительной инвалидизации и имеет тревожные последствия. К работе возвращаются 8–10% пациентов, 19–35% полностью нуждаются в посторонней помощи. Самостоятельное перемещение в пространстве возможно только для 55% больных через месяц от срока развития инсульта, через 60 дней этот показатель достигает 79%.

Установление конкретного типа и причин инсульта требует применения методов нейровизуализации и традиционных клинических обследований, т. к. это влияет на характер последующего лечения [1–5].

Цель исследования – оценить выявляемость очагов острой ишемии при использовании компьютерной томографии (КТ) в зависимости от локализации очагов, сроков проведения нейровизуализации, тяжести инсульта и других показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения неврологии клинической больницы №40 г. Москвы ретроспективно были проанализированы 100 историй болезни пациентов в возрасте от 35 до 85 лет с диагнозом ишемического инсульта (64 женщины и 36 мужчин). Статистическая обработка материала проводилась с помощью StatSoft STATISTICA, версия 10. Всем пациентам при поступлении проводилось первично нейровизуализационное исследование с использованием компьютерного томографа Toshiba Aquilion 64. Повторная нейровизуализация проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа Toshiba Excelart Vantage. Биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня глюкозы, МНО и фибриногена проводились в течение 12 ч от момента поступления в стационар. Пациенты делились на две группы в зависимости от выявления очага ишемического инсульта при первичной компьютерной томографии (КТ): «КТ-позитивные» (в дальнейшем группа 1 – 51 случай) и «КТ-негативные» (в дальнейшем группа 2 – 49 случаев). За время пребывания в стационаре 54 пациентам проводилась повторная нейровизуализация головного мозга (КТ либо магнитно-резонансная томография – МРТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 1 было больше мужчин: 28 мужчин (55%) и 23 женщины (45%), в группе 2 преобладали женщины – 41 женщина (84%) и 8 мужчин (16%). Среди пациентов группы 2 были выявлены статистически достоверные различия по полу ($p = 0,00006$, $p < 0,05$).

● **Таблица 1.** Патогенетические подтипы инсульта в группах (без учета случаев гемодинамического инсульта)

● **Table 1.** Pathogenetic subtypes of stroke in the groups (excluding the cases of hemodynamic stroke)

Патогенетические подтипы инсульта	Группа 1 (n = 51)		Группа 2 (n = 49)		Всего (n = 100)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кардиоэмболический	13	25,5	8	16,3	21	21,0
Атеротромботический	12	23,5	3	6,1	15	15,0
Лакунарный	8	15,7	4	8,2	12	12,0
Криптогенный (неуточненной этиологии)	18	35,3	32	65,3	49	49,0
Всего	51	100	47	95,9	98	98,0

● **Таблица 2.** Показатели артериального давления при поступлении у пациентов в зависимости от выявляемости инсульта методами нейровизуализации, среднее значение по группе

● **Table 2.** Admission blood pressure in patients depending on the detectability of stroke using neuroimaging techniques, the group average values

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
АД систолическое	165 ± 30	163 ± 32	0,77
АД диастолическое	92 ± 11	94 ± 21	0,46
АД среднее	116 ± 16	117 ± 22	0,8

Между анализируемыми группами пациентов выявлено различие по возрасту: пациенты группы 1 были статистически достоверно старше (табл. 1). Средний возраст пациентов группы 1 (с «КТ-позитивным» инсультом) составил $69,9 \pm 11,1$ года, группы 2 (с «КТ-негативным» инсультом) – $65 \pm 12,5$ года ($p = 0,038$, $p < 0,05$). Среди пациентов группы 2 преобладали стволовые инсульты (29 пациентов, 59%), в то время как в группе 1 – полушарные (34 пациента, 67%), различие было достоверным ($p = 0,01$).

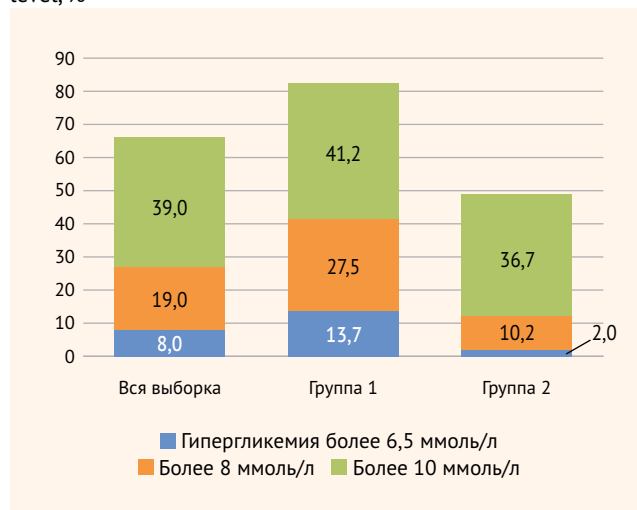
Малое количество случаев атеротромботического и лакунарного подтипов в группе 2 (6,1% и 8,2%) не позволяет использовать критерии статистики. Артериальная гипертензия встречалась у большинства пациентов из обеих групп. Артериальная гипертензия не была отмечена лишь у 8 (15,7%) пациентов из группы 1 и у 9 (18,4%) пациентов из группы 2. По значениям АД статистически достоверные различия выявлены не были (табл. 2).

Глюкоза выше 6,5 ммоль/л определялась у 39 пациентов: у 37% из группы 1 и у 39% из группы 2 ($p = 0,059$) (рис.). Анализ частот встречаемости значений показывает, что в группе 1 чаще наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л (14 случаев против 5 в группе 2), ($p = 0,022$).

Пациенты из группы 1 имели большее количество баллов при оценке по шкале NIHSS. Баллы по шкале NIHSS выше 5 имели 24 (47%) пациента из первой группы и 13 (26,5%) пациентов из группы 2 ($p = 0,034$). Значения МНО, фибриногена, а также такие показатели, как наличие мерцательной аритмии и атеросклероза брахиоцефальных артерий, статистически достоверного влияния на выявляемость очага ишемии не показали.

● **Рисунок.** Распределение пациентов в зависимости от уровня глюкозы плазмы крови, %

● **Figure.** Distribution of patients according to plasma glucose level, %



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в мире для нейровизуализационной диагностики инсульта на уровне приемного отделения широко применяются две основные методики: КТ и МРТ. Достоинствами КТ является быстрота проведения процедуры (до 15 мин), возможность проведения ее пациентам с металлическими конструкциями и кардиостимуляторами, а также находящимся на ИВЛ, невы-

сокая стоимость манипуляции, низкие требования к установке оборудования, высокая точность при проведении дифференциальной диагностики между ишемическим и геморрагическим инсультом [6, 7]. Несмотря на преимущества КТ, у этой методики есть свои недостатки, поскольку она не всегда показывает четкий очаг ишемии [8–10]. Отсутствие данных по КТ не означает, что у пациента нет инсульта [11]. Приблизительно в 50% случаев инсульта методом КТ не выявляется [12–14]. Небольшие инфаркты ствола и мозжечка особенно трудно обнаружить при КТ из-за артефактов, возникающих от пирамид височных костей [15]. Отмечается, что видимость очага острой ишемии на КТ зависит от сроков и техники проведения исследования: в течение первых часов выявляемость очагов является низкой [16, 17], зато через неделю они становятся различимы как темные рентггелентранспарентные клиновидные образования (или круглые при лакунарном инфаркте) с эффектом масс-плюс. Через неделю около 20% очагов вновь становятся невидимыми на несколько недель, приобретая эффект затуманивания, после чего диагностируются как размягчение мозга – сморщенное образование с плотностью спинномозговой жидкости, что является маркером необратимости изменений мозговой ткани [18–20]. По данным Н.А. Гомбоевой, примерно в 80% случаев КТ мозга обнаруживает зону пониженной плотности, клинически соответствующую инфаркту мозга, в течение первых же суток после начала заболевания и, соответственно, в 20% случаев не визуализирует зону инфаркта мозга [21].

Признаки поражения мозга в острую фазу инсульта быстрее и точнее выявляются при МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ), чем при КТ [22], поскольку режим ДВИ способен обнаружить острый очаг ишемии в пределах нескольких минут от инициации симптоматики. Примерно у 15% пациентов эти изменения выявляются в пределах 8 ч, у 90% – в пределах 24 ч. Также следует отметить, что чувствительность МРТ к небольшим очагам поражения в стволе и задней черепной ямке сильнее, чем у КТ [10].

В последнее время в мире широко обсуждается наличие ложноотрицательных нейровизуализационных данных при проведении нативных исследований. По данным Sylaja et al., до 30% пациентов с отсутствием очагов ишемического инсульта на нативных МРТ имеют ишемические очаги в стволе мозга [17]. Н.Р. Нихон также подтверждает преимущественную локализацию первично-негативных очагов инсульта в задней области мозга и в стволе [23]. При проведении МРТ через сутки после первично-негативной КТ у 11,5% пациентов с клиникой вестибуло-атакического синдрома был выявлен очаг ишемического инсульта [24]. До 38% пациентов, поступающих в стационар с клинической картиной инсульта, не обнаруживают очага острой ишемии на КТ и МРТ [25].

По данным F. Moreau, очаг ишемического инсульта любой локализации чаще обнаруживается на нативной МРТ по сравнению с МРТ, проведенной через 90 дней (68% против 56%). У 34% исследуемых ишемический очаг

на первичном снимке различается с 90-дневным. У 90% пациентов острый ишемический очаг на нативной МРТ больше, чем на повторных исследованиях [26]. S. Anticoli обнаружил, что кардиогенный генез инсульта коррелирует с наличием очагов острой ишемии на ДВИ [27]. По данным L. Zuo, обнаружение очагов острой ишемии на ДВИ коррелирует с суммой баллов по NIHSS и уровнем глюкозы [28, 29]. Резюмируя изложенное, можно заключить, что в настоящее время в науке отсутствуют единые данные о выявляемости ишемического инсульта при нейровизуализации.

Учитывая противоречивые сведения мировой литературы по предикторам нейровизуализационной выявляемости острых ишемических очагов, мы решили провести анализ тех параметров, которые исследуются в рутинной практике на уровне приемного отделения в городской больнице. Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) широко используется для оценки тяжести острого ишемического инсульта. Шкала NIHSS – это инструмент систематической оценки, позволяющий количественно измерить неврологический дефицит, связанный с инсультом. NIHSS позволяет быстро определить тяжесть и возможную локализацию инсульта. Баллы по шкале NIHSS тесно связаны с исходом и могут способствовать выявлению тех пациентов, которым может помочь реперфузионная терапия, и тех, кто подвержен более высокому риску развития осложнений от самого инсульта. В нашем исследовании удалось определить, что сумма баллов по шкале NIHSS при поступлении в стационар является важным предиктором нейровизуализационной выявляемости ишемического инсульта.

По данным нашего исследования, негативные случаи ишемического инсульта коррелируют с более низким уровнем глюкозы при поступлении и чаще локализируются в стволе. Уровень глюкозы исследовался у всех поступающих пациентов в течение первых 8 ч от момента поступления в стационар и поэтому может считаться доступным фактором нейровизуализационной выявляемости ишемического инсульта. Стволовая локализация очага на КТ часто не определяется ввиду артефактов от пирамид височных костей, а МРТ, к сожалению, по существующим алгоритмам городской больницы назначается в недостаточном количестве.

Нарушения работы сердца являются одной из ведущих причин ишемических инсультов. Мерцательная аритмия – очень важный и модифицируемый фактор риска, являющийся первостепенной причиной кардиоэмболических инсультов. Негативные случаи инсульта, по нашим данным, не имеют корреляции с наличием мерцательной аритмии в анамнезе.

Уровень МНО в нашем исследовании был повышен только у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, и не оказывал влияния на выявляемость очагов острой ишемии. Важно отметить, что повторная МРТ назначается в недостаточном количестве, поскольку в основном повторная МРТ проводилась только при наличии очага острой ишемии на нативной КТ. Однако

пациентам с негативной КТ при поступлении также необходимо проводить повторное нейровизуализационное исследование с целью исключения либо подтверждения диагноза ишемического инсульта.

Нам удалось определить, что негативные случаи ишемического инсульта чаще диагностируются среди женщин, локализируются в стволе, коррелируют с низкими баллами по NIHSS и более низким уровнем глюкозы при поступлении. Наши результаты не противоречат исследованиям по данной теме, однако мы получили 49% негативных случаев ишемического инсульта. Вероятно, это связано с гипердиагностикой ишемического инсульта в задней черепной ямке при наличии изолированного вестибуло-атакического синдрома.

ВЫВОДЫ

Нейровизуализационно-негативные случаи инсульта не имеют корреляции с наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий и фибрилляцией предсердий в анамнезе. Случаи ишемического инсульта, не выявляемые на КТ при поступлении в стационар, чаще встречаются среди женщин, при стволовой локализации, сопряжены с низкими баллами по NIHSS. Высокий уровень глюкозы при поступлении ассоциирован с выявлением очагов ишемии при первичном КТ-обследовании.



Поступила / Received 07.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2022

Принята в печать / Accepted 29.06.2022

Список литературы / References

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. *Качественная клиническая практика*. 2003;(4):100–118. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/303>. Stulin I.D., Musin R.S. Stroke from the point of view of evidence-based medicine. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2003;(4):100–118. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/303>.
2. Стаховская Л.В., Котов С.В. (ред.). *Инсульт*. М.: 2013. 400 с. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. (eds.). *Stroke*. Moscow; 2013. 400 p. (In Russ.)
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: 2019. С. 15–20. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Stroke. Step-by-step instructions*. Moscow; 2019, pp. 15–20. (In Russ.)
4. Campbell B.C.V., Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X).
5. Campbell B.C.V., De Silva D.A., Macleod M.R., Coutts S.B., Schwamm L.H., Davis S.M., Donnan G.A. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):70. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>.
6. Mangesius S., Janjic T., Steiger R., Haider L., Rehwal R., Knoeflach M. et al. Dual-energy computed tomography in acute ischemic stroke: state-of-the-art. *Eur Radiol*. 2021;31(6):4138–4147. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07543-9>.
7. Lee C.L., Hong K.J., Kim N., Han K., Kim D., Jung H.S. et al. Feasibility study of portable multi-energy computed tomography with photon-counting detector for preclinical and clinical applications. *Sci Rep*. 2021;11(1):22731. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02210-5>.
8. Boodt N., Compagne K.C.J., Dutra B.G., Samuels N., Tolhuisen M.L., Alves H.C.B.R. et al. Coinvestigators MR CLEAN Registry. Stroke Etiology and Thrombus Computed Tomography Characteristics in Patients With Acute Ischemic Stroke: A MR CLEAN Registry Substudy. *Stroke*. 2020;51(6):1727–1735. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027749>.
9. Скоромец А.А., Сорокоумов В.А. (ред.). *Инсульт. Практическое руководство для ведения больных*. СПб.: 1998. 629 с. Skoromets A.A., Sorokoumov V.A. (eds.). *Stroke. A practical guide for the management of patients*. St Petersburg; 1998. 629 p. (In Russ.)
10. Freiherr von Seckendorff A., Delvoye F., Levant P., Solo Nomenjanahary M., Ollivier V., Bourienne M.C. et al. Modeling Large Vessel Occlusion Stroke for the Evaluation of Endovascular Therapy According to Thrombus Composition. *Front Neurol*. 2022;12:815814. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.815814>.
11. Bhambri A., Adapa A.R., Liu Y., Boeckh-Behrens T., Procházka V., Hernández-Fernández F. et al. Thrombus Histology as It Relates to Mechanical Thrombectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Neurosurgery*. 2021;89(6):1122–1131. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab366>.
12. Goebel J., Gaida B.J., Wanke I., Kleinschnitz C., Koehrmann M., Forsting M. et al. Is Histologic Thrombus Composition in Acute Stroke Linked to Stroke Etiology or to Interventional Parameters? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(4):650–657. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6467>.
13. Sporns P.B., Hanning U., Schwindt W., Velasco A., Buerke B., Cnyrim C. et al. Ischemic Stroke: Histological Thrombus Composition and Pre-Interventional CT Attenuation Are Associated with Intervention Time and Rate of Secondary Embolism. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5–6):344–350. <https://doi.org/10.1159/000481578>.
14. Matsumoto N., Fukuda H., Handa A., Kawasaki T., Kurosaki Y., Chin M., Yamagata S. Histological Examination of Trousseau Syndrome-Related Thrombus Retrieved Through Acute Endovascular Thrombectomy: Report of 2 Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(12):e227–e230. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.041>.
15. Wardlaw J.M., Lewis S.C., Dennis M.S., Counsell C., McDowall M. Is visible infarction on computed tomography associated with an adverse prognosis in acute ischaemic stroke? *Stroke*. 1998;29(7):1315–1319. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.7.1315>.
16. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. What pathological type of stroke is it? In: Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 2001. 816 p.
17. Семенов С.Е., Юркевич Е.А., Молдавская И.В., Шатохина М.Г., Семенов А.С. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть II (алгоритмы и семиотика лучевой диагностики. Ограничения использования в клинической практике). Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*; 2019;(3):104–115. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115>. Semenov S.E., Yurkevich E.A., Moldavskaya I.V., Shatokhina M.G., Semenov A.S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part II (algorithms and semiology of diagnostic radiology. Limitations in clinical practice). A review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;(3):104–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115>.
18. Sylaja P.N., Coutts S.B., Krol A., Hill M.D., Demchuk A.M. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39(6):1898–1900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.497453>.
19. Fan F., Lei M. Mechanisms Underlying Curcumin-Induced Neuroprotection in Cerebral Ischemia. *Front Pharmacol*. 2022;13:893118. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.893118>.
20. Мавлянова З.Ф., Кулмирзаева Х.И. Клинико-нейровизуализационная картина ишемического инсульта в остром периоде. *Вестник КазНМУ*. 2015;(2):87–89. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/%D0%92%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%9D%D0%9C%D0%A3-%E2%84%962-2015.pdf>. Mavlyanova Z.F., Kulmirzaeva H.I. Clinical and neuroimaging picture of ischemic stroke in the acute period. *Vestnik KazNMU*. 2015;(2):87–89. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/%D0%92%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%9D%D0%9C%D0%A3-%E2%84%962-2015.pdf>.
21. Гомбоева Н.А. Нейровизуализация инфаркта мозга в клинической практике. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2014;(12):129–133. Режим доступа: https://journals.bsu.ru/content/pages/157/medicina_farmaciya_2014_12.pdf. Gomboeva N.A. Neuroimaging of cerebral infarction in clinical practice. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;(12):129–133. (In Russ.) Available at: https://journals.bsu.ru/content/pages/157/medicina_farmaciya_2014_12.pdf.
22. Schaefer P.W., Grant P.E., Gonzalez R.G. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology*. 2000;217(2):331–345. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv24331>.
23. Hixson H.R., Leiva-Salinas C., Sumer S., Patrie J., Xin W., Wintermark M. Utilizing dual energy CT to improve CT diagnosis of posterior fossa ischemia. *J Neuroradiol*. 2016;43(5):346352. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.04.001>.

24. Hammoud K., Lanfranchi M., Li S.X., Mehan W.A. What is the diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? *Emerg Radiol.* 2016;23(4):339–344. <https://doi.org/10.1007/s10140-016-1408-z>.
25. Quenardelle V., Lauer-Ober V., Zinchenko I., Bataillard M., Rouyer O., Beaujeux R. et al. Stroke Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3–4):205–212. <https://doi.org/10.1159/000445956>.
26. Moreau F., Modi J., Almekhlafi M., Bal S., Goyal M., Hill M.D., Coutts S.B. Early magnetic resonance imaging in transient ischemic attack and minor stroke: do it or lose it. *Stroke.* 2013;44(3):671–674. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.680033>.
27. Anticoli S., Pezzella F.R., Pozzessere C., Gallelli L., Bravi M.C., Caso V., Siniscalchi A. Ischemic Attack Fast-track and Long-Term Stroke Risk: Role of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(9):2110–2116. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.016>.
28. Zuo L., Zhang Y., Xu X., Li Y., Bao H., Hao J. et al. A retrospective analysis of negative diffusion-weighted image results in patients with acute cerebral infarction. *Sci Rep.* 2015;175:189. <https://doi.org/10.1038/srep08910>.
29. Bulut H.T., Yildirim A., Ekmekci B., Eskut N., Gunbey H.P. False-negative diffusion-weighted imaging in acute stroke and its frequency in anterior and posterior circulation ischemia. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(5):627–633. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000095>.

Информация об авторах:

Ахатова Зулфия Альфировна, врач-невролог, соискатель кафедры нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127994, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; z.akhatova2017@yandex.ru

Мусин Рашит Сяитович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127994, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; rashel.63@mail.ru

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127994, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; vpn_neuro@mail.ru

Труханов Сергей Александрович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127994, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; severyaninpage@yandex.ru

Макарова Юлия Игоревна, врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127994, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; julia_makarova@inbox.ru

Information about the authors:

Zulfiya A. Akhatova, Neurologist, Competitor of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; z.akhatoa2017@yandex.ru

Rashit S. Musin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; rashel.63@mail.ru

Pavel N. Vlasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; vpn_neuro@mail.ru

Sergey A. Trukhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; severyaninpage@yandex.ru

Yuliya I. Makarova, Neurologist, Assistant of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; julia_makarova@inbox.ru

Возможности персонализированного конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника для прогнозирования течения дорсопатии

Е.В. Яковлев^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

А.Л. Овсепьян⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4050-214X>, aqturovsepyan@gmail.com

С.А. Живолупов⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

А.А. Смирнов³, <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>, savmeda@yandex.ru

Е.Н. Гневyshev^{2,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

¹ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

² Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

³ Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1

⁴ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2

⁵ Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁶ 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13

Резюме

Введение. Применение методов математического моделирования в клинической практике позволяет идентифицировать патогенетические формы дорсопатий и тем самым обоснованно использовать концепцию таргетного лечения при ведении пациентов данной категории.

Цель – оценить возможности конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника для персонализированного лечения и прогнозирования течения дорсопатий.

Материалы и методы. На основании сочтенных данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии пациента (женщина 1951 года рождения) генерировалась модель сегмента C5 – C7, включающая позвонки C5, C6, C7, межпозвонковые диски, переднюю и заднюю продольные связки, две пары фасеточных суставов, спинной мозг, выйную связку. Средствами компьютерного моделирования и методом конечных элементов проводился анализ напряженно-деформированного состояния шейного отдела позвоночника пациента с дегенеративно-дистрофическими изменениями в сегментах C2 – C7. В программном обеспечении Abaqus/CAE 6.14 проводился конечно-элементный анализ напряженно-деформированного состояния C5 – C7 в состоянии флексии, ротации и компрессии. Полученные при компрессии данные для нормы сравнивались с ранее проведенными экспериментами *in silico* и *in vitro*.

Результаты. Для каждого состояния получены эпюры напряжений и перемещений, кривые «нагрузка – перемещение», профили напряжений в межпозвонковых дисках. Осевая подвижность сегмента при компрессионной нагрузке ниже в два раза в сравнении с нормой при тех же граничных условиях и моделях материалов. Исследована степень вовлеченности спинного мозга в конфликты с окружающими его анатомическими структурами. При повороте модели вправо наблюдались конфликты корешков спинного мозга с костными структурами позвонков в фораминальных зонах, а также на уровне дисков C5 – C6 и C6 – C7 с левыми заднебоковыми поверхностями фиброзных колец. При повороте модели влево наблюдались конфликты спинного мозга во всех фораминальных зонах, а также на уровне диска C6 – C7 с левыми заднебоковыми поверхностями фиброзных колец. На основании данных о напряжениях в исследуемом сегменте прогнозировалось дальнейшее развитие дорсопатий и дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника.

Выводы. Использование конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника создает объективные предпосылки для формирования комбинированного персонализированного лечения и прогнозирования течения дорсопатий.

Ключевые слова: персонализированное моделирование, боль в шее, дорсопатия, межпозвонковый диск, напряженно-деформированное состояние, конечно-элементный анализ

Для цитирования: Яковлев Е.В., Овсепьян А.Л., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Гневyshev Е.Н. Возможности персонализированного конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника для прогнозирования течения дорсопатии. *Медицинский совет*. 2022;16(14):38–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-38-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of personalized finite element segmental analysis of the cervical spine for predicting the course of dorsopathy

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,3} , <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

Artur L. Ovsepyan⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4050-214X>, aqturovsepyan@gmail.com

Sergey A. Zhivolupov⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Alexander A. Smirnov³, <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>, savmeda@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev^{2,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

¹ Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

² Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

³ Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia

⁴ St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁶ 3rd Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia

Abstract

Introduction. The use of mathematical modeling methods in clinical practice will make it possible to identify the pathogenetic forms of dorsopathies and thus reasonably use the concept of targeted treatment in the management of patients of this category.

Aim. To evaluate the possibilities of finite element segmental analysis of the cervical spine for personalized treatment and prediction of the course of dorsopathies.

Material and methods. Based on the combined data of computed and magnetic resonance imaging of the patient (female, born in 1951), a model of the C5 – C7 segment was generated, including: vertebrae C5, C6, C7, IVD, anterior and posterior longitudinal ligaments, two pairs of facet joints, spinal cord, nuchal ligament. Computer modeling and finite element method were used to analyze the stress-strain state of the cervical spine of a patient with degenerative-dystrophic changes in the C2 – C7 segments. In the Abaqus/CAE 6.14 software, finite element analysis of the C5 – C7 stress-strain state was carried out in the state of flexion, rotation and compression. The data obtained during compression were compared with previous experiments in silico and in vitro for the norm.

Results. For each state, stress and displacement diagrams, load-displacement curves, stress profiles in the MPD were obtained. The axial mobility of the segment under compressive load is two times lower compared to the norm under the same boundary conditions and material models. The degree of involvement of the spinal cord in conflicts with the surrounding anatomical structures was studied. When the model was rotated to the right, conflicts were observed between the spinal cord roots and the bone structures of the vertebrae in the foraminal zones, as well as at the level of the C5 – C6 and C6 – C7 discs with the left posterolateral surfaces of the fibrous rings. When the model was turned to the left, conflicts of the spinal cord were observed in all foraminal zones, as well as at the level of the C6 – C7 disc with the left posterolateral surface of the fibrous rings. Based on the data on stresses in the studied segment, further development of dorsopathies and degenerative changes in the cervical spine was predicted.

Conclusions. The use of finite element segmental analysis of the cervical spine creates objective prerequisites for the formation of a combined personalized treatment and prediction of the course of dorsopathies.

Keywords: personalized modeling, neck pain, dorsopathy, intervertebral disc, stress-strain state, finite element analysis

For citation: Yakovlev E.V., Ovsepyan A.L., Zhivolupov S.A., Smirnov A.A., Gnevyshev E.N. Possibilities of personalized finite element segmental analysis of the cervical spine for predicting the course of dorsopathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):38–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-38-56>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в шее является актуальной проблемой общественного здравоохранения с наибольшим бременем в развитых странах. Глобальное медицинское статистическое исследование боли в шее, проведенное в 195 странах за период с 1990 по 2017 г., определило следующие показатели на 100 000 населения: точечная распространенность составила 3551,1; частота – 806,6; количество

лет, прожитых с инвалидностью, – 352,0; распространенность была выше у женщин по сравнению с мужчинами и увеличивалась с возрастом, а после 70–74 лет снижалась; бремя было выше при более высоких социально-демографических показателях. Совершенствование способов диагностики факторов риска, применение современных методов профилактики и лечения дорсопатий шейной локализации являются актуальным направлением снижения глобального бремени болезни [1].

Современные технологии визуализации и компьютерного моделирования позволяют изучать биомеханические взаимодействия в области шеи *in silico* (вычислительная биомеханика). Исследования биомеханики шеи в основном проводятся в области автомобильной безопасности, авионавтики и астронавтики. Методы вычислительного моделирования позволяют лучше понять процесс деформации, возникающей в тканях шеи человека [2]. Применяются различные способы, такие как двойная система рентгеноскопической визуализации и методов регистрации 3D-to-2D [3], высокоскоростная видеосъемка [4], экспериментальный и вычислительный биомеханический анализ имитируемых столкновений [5]. Все чаще уделяется внимание изучению функций мышц шеи и плечевого пояса. Исследование активации мышц при помощи поверхностной электромиографии (sEMG) показало определенную взаимосвязь между дисфункцией мышц плечевого пояса и хронической неспецифической болью в шее [6]. При нарушениях биомеханики шеи показано изменение не только функций отдельных мышц, но и биоэлектрической активности мышц-синергистов, в том числе мышц с противоположной стороны, что объясняется пространственным расширением нервного контроля [7].

Особое место занимают конечно-элементные модели шеи человека (Finite element human neck models – FEHNMs), которые широко используются в изучении и прогнозировании изменений в ответ на травму. Изучаются деформации суставного хряща и капсульной связки фасеточных суставов, сужение суставной щели фасеточных суставов, деформации межпозвонковых дисков (МПД) в сочетании с данными кинематики головы при заднем и фронтальном ударе [8]. В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована повышенная частота травм шеи при фронтальном ударе и хлыстовой травме среди пожилых людей и женщин по сравнению с мужчинами, которая может быть обусловлена комплексной биомеханической реакцией на такое воздействие. Исследование конечно-элементных моделей (Finite element model) показало, что факторами, способствующими различиям в риске получения травм шеи, являются различия в геометрии шеи, увеличенный лордоз и положение головы, размеры углов фасеточных суставов [9]. Многочисленные исследования количественно подтверждают эффективность применения компьютерного моделирования и конечно-элементного анализа (КЭА) в предоперационном планировании (исследование систем «кость – протез»), анализе диапазона движений в позвоночнике, напряжений в фасеточных суставах, дисках, связках и спинном мозге [10]. КЭА также применяется в изучении течения шейной миелопатии при оссификации задней продольной связки и задней декомпрессии [11]. С помощью КЭА изучен патогенез цервикальной спондилотической миелопатии. Результаты демонстрируют, что при анализе реакции спинного мозга на компрессию возраст пациентов является важным фактором, который следует учитывать в дополнение к степени, скорости и коэффициенту компрессии сегментов спинного мозга [12]. Методы персонализированного моделирования методом конеч-

ных элементов активно применяются для планирования в спинальной хирургии, в частности, для предсказания постоперационных нагрузок в позвоночнике и спинном мозге после фиксации позвоночных сегментов [13].

Большой интерес представляет изучение биомеханики фасеточных суставов. Анализ методологии моделирования показал, что результат зависит от исходных данных геометрии суставной поверхности, свойств слоя хрящевой ткани, что непосредственно влияет на реакцию хряща при сжатии. В рассмотренных исследованиях в качестве исходных данных применяются модели позвоночника с линейной равномерно эластичной контактной поверхностью хряща фасеточного сустава. Для повышения надежности результатов необходимы совершенствование методик, систематический обмен входными и выходными валидационными данными [14]. Исследование биомеханического воздействия фасеточного тропизма на МПД и межпозвонковые (фасеточные, дугоотростчатые) суставы методом конечных элементов модели шеи от C2 до C7 сегментов показало, что фасеточный тропизм может быть анатомическим фактором риска развития дегенерации шейного диска за счет увеличения внутридискового давления и фасеточной дегенерации [15].

Шейный отдел позвоночника (C1 – C7) обеспечивает исключительную функциональность и диапазон движений (вращение, сгибание, разгибание и сгибание в сторону). Структуры, прилегающие к шейным позвонкам, включают спинной мозг и нервные корешки, кровеносные сосуды, а также трахею и пищевод. МПД способствуют подвижности и стабилизации шейного отдела позвоночника. В отличие от грудных и поясничных, шейные позвонки имеют уникальный костный выступ, называемый беззубым отростком, который сочленяется с соседним уровнем, образуя сустав Люшка (joint of Luschka), или беззубый сустав, который помогает укрепить МПД и обеспечивает дополнительную стабильность и движение.

МПД представляет собой сложную структуру, состоящую в основном из двух частей: фиброзного кольца, расположенного по периферии (annulus fibrosus), и пульпозного ядра, расположенного в центре (nucleus pulposus), которые отвечают за его функцию распределения нагрузки. При этом сегмент C5 – C6 чаще всего поражается из-за нарушения биомеханики шейного отдела позвоночника. При исследовании шейного остеохондроза пациенты отмечают множество симптомов, начиная с прерывистой или постоянной боли, наряду с возможными неврологическими симптомами без боли. Пациенты обычно получают консервативное лечение, когда испытывают непрогрессирующую боль и (или) имеют минимальные неврологические проблемы.

При необходимости хирургическое вмешательство, как правило, проводится планомерно, и его можно отложить в надежде на улучшение симптомов. Однако исключением являются пациенты с диагнозом шейной радикуломиелопатии (радикулоишемии), которым следует провести хирургическое лечение в кратчайшие сроки. Правильная диагностика и лечение спондилогенной шейной миелопатии могут быть чрезвычайно сложными,

особенно у пациентов с постоянной осевой болью в шее и радикулопатией. Также необходимо знать, что у 20% пациентов со стенозом позвоночного канала в шейном отделе также может быть поясничный стеноз. Именно в таких случаях методы диагностики должны включать тщательные сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, инструментальные исследования для выбора правильной тактики лечения [16].

Фасеточный сустав является важнейшей анатомической областью позвоночника благодаря своей биомеханической роли в облегчении сочленения позвонков позвоночного столба. Вместе с МПД двусторонние фасеточные суставы передают нагрузки, направляют и ограничивают движения в позвоночнике благодаря своей геометрии и механической функции. Хотя большое количество исследований было сосредоточено на определении биомеханики позвоночника, формы и функции МПД, фасеточный сустав лишь недавно стал объектом экспериментальных, вычислительных и клинических исследований. Такое механическое поведение обеспечивает нормальное функционирование позвоночника во время физиологической нагрузки, но также может привести к его дисфункции, когда ткани фасеточного сустава изменяются в результате либо травмы, дегенерации, либо хирургической модификации позвоночника. Анатомические, биомеханические и физиологические характеристики фасеточных суставов в шейном и поясничном отделах позвоночника в последнее время стали объектом повышенного внимания с появлением хирургических процедур позвоночника, таких как восстановление и замена МПД, которые могут повлиять на реакцию фасеток.

Чтобы лучше понять физиологические последствия нагрузки на ткани в любых условиях, также представлен обзор путей механотрансдукции в хрящах, связках и костях, начиная со шкалы тканевого уровня и заканчивая клеточными модификациями. В этом контексте обобщаются экспериментальные исследования, поскольку они касаются наиболее распространенных модификаций, которые изменяют биомеханику и здоровье позвоночника, – травмы и дегенерации. Кроме того, было разработано множество вычислительных и конечно-элементных моделей, которые позволяют проводить более подробные и конкретные исследования фасеточного сустава и его тканей, чем это предусмотрено экспериментальными подходами, а также расширяют их применение в области биомеханики [17].

Несмотря на высокую информативность конечно-элементного метода в вопросах прогнозирования и влияния патологических вариантов биомеханики опорно-двигательной системы на нервную систему, существует ряд проблем в клиническом применении метода. В первую очередь это высокие временные и вычислительные затраты [18], связанные с отсутствием стандартизированных протоколов КЭА в задачах моделирования напряженно-деформированного состояния (НДС) опорно-двигательной системы [19]. В предыдущем исследовании [20] мы разработали и валидировали модели сегментов шейного отдела позвоночника в норме. В данном исследовании мы акцентируем внимание на методе персонализиро-

ванного моделирования шейного сегмента позвоночника с дегенеративно-дистрофическими изменениями для прогнозирования развития и течения дорсопатий.

Цель исследования – оценить возможности конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника для персонализированного лечения и прогнозирования течения дорсопатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Средствами компьютерного моделирования и метода конечных элементов проводился анализ НДС шейного отдела позвоночника пациента с дегенеративно-дистрофическими изменениями в сегментах C2 – C7. На основании сочтанных данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) генерировалась модель сегмента C5 – C7, включающая позвонки C5, C6, C7, МПД, переднюю и заднюю продольные связки, две пары фасеточных суставов, спинной мозг, выйную связку.

Допущения:

- сегмент позвоночника является составной конструкцией переменного сечения, где нижняя поверхность тела позвонка C7 жестко фиксирована, распределенная нагрузка и моменты приложены к точке, связанной условием ограничения кинематической связи с группой узлов, принадлежащих верхним поверхностям тела позвонка и суставных отростков C5;
- не учитывается взаимодействие с грудной клеткой и головой;
- все анатомические структуры описываются комбинациями изотропных упругих моделей материалов; начальные напряжения в модели отсутствуют.

В программном обеспечении (ПО) Abaqus/CAE 6.14 проводился КЭА НДС C5 – C7 в состоянии флексии, ротации и компрессии. Для каждого состояния получены эпюры напряжений и перемещений, кривые «нагрузка – перемещение», профили напряжений в МПД. На основании полученных данных прогнозировалось дальнейшее развитие дорсопатий и дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника.

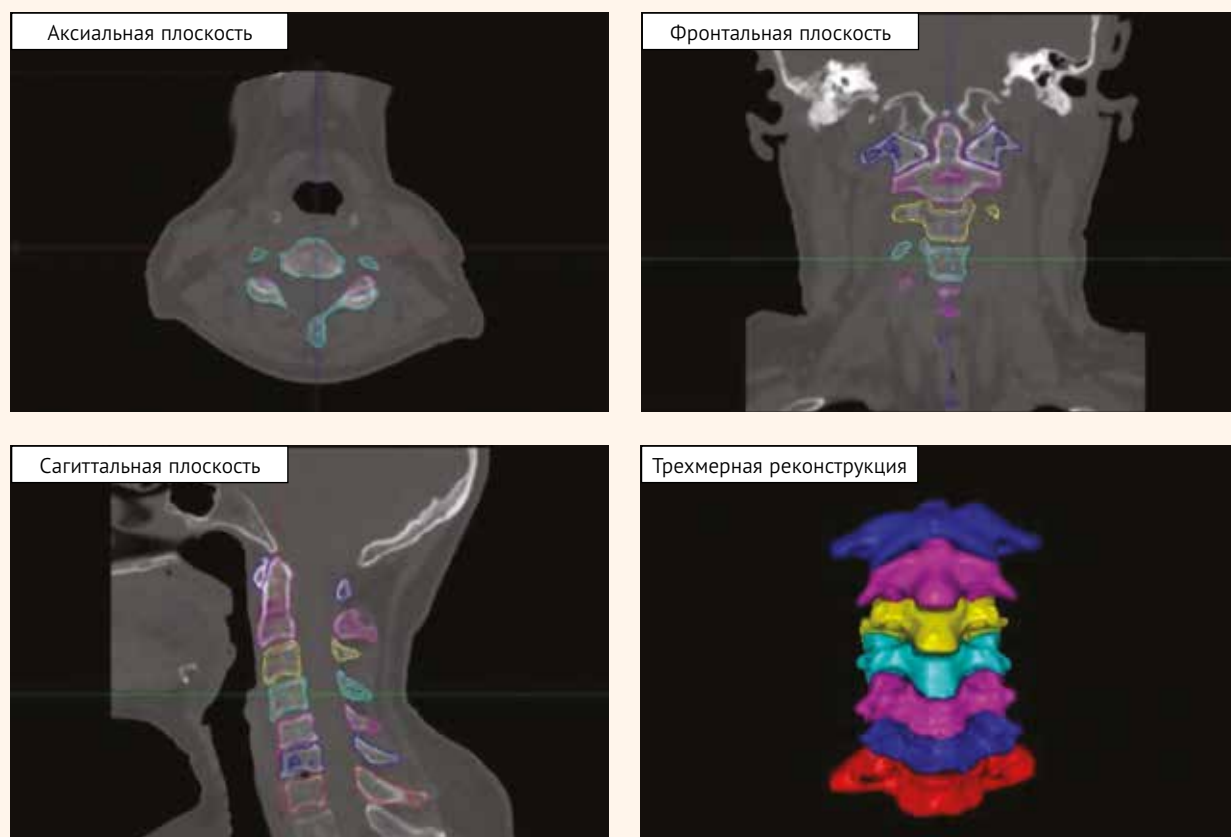
Данные исследования

Для моделирования позвонков и МПД с письменного информированного согласия исследуемого пациента (женщина 1951 года рождения) применялись данные КТ (компьютерный томограф Toshiba Aquilion 128-срезовый): стандартный протокол КТ-исследования шейного отдела позвоночника (22.09.2020) и МРТ (14.11.2020) с диагностированными дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника. МР-диагностика проводилась на МР-томографе Siemens Magnetom Espree 1.5T по протоколу МР-исследования шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (наклон вперед) в аксиальной (tra), фронтальной (cor) и сагиттальной (sag) плоскостях. Получены изображения Loc/scout, T2 tse cor, T2 tse sag, T2 tse tra, T1 sag, T2 sag, TIRM (жироподавление), T2 sag (толщина среза от 1,0 мм) (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Томографические изображения исследуемого пациента
- **Figure 1.** Tomographic images of the study patient



- **Рисунок 2.** Результат сегментации позвонков шейного отдела позвоночника на мультипланарной и трехмерных реконструкциях
- **Figure 2.** Results of cervical vertebral segmentation in multiplanar and three-dimensional reconstructions



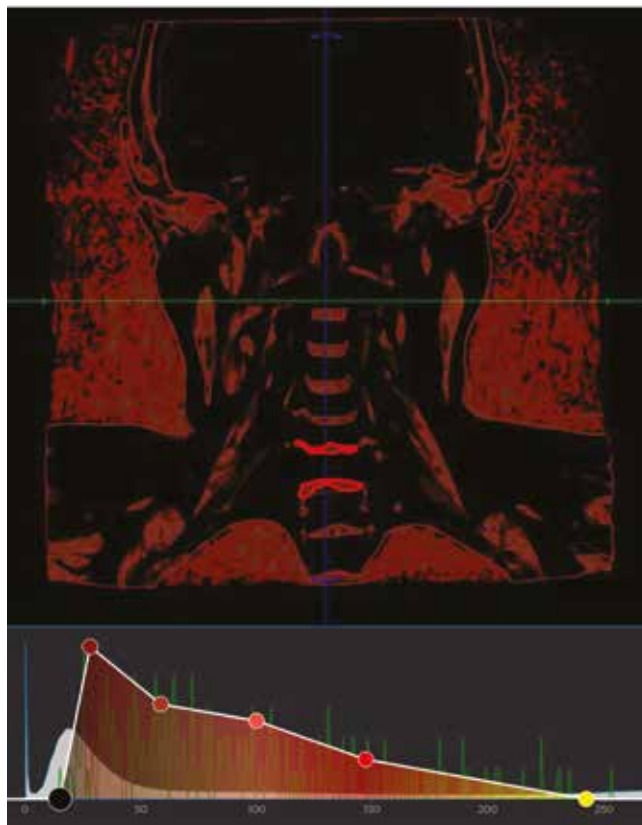
В заключении рентгенолога отмечаются: грыжи дисков C5 – C6, C6 – C7 (диффузная); умеренно выраженный спондилез, спондилоартроз, грыжа Шморля в нижней замыкательной пластинке тела C6, отсутствие динамики в сравнении с исследованием от 29.06.2019. На основе полученных данных КТ в ПО «Инобитек DICOM-Просмотрщик» (профессиональная редакция) генерировались мультипланарная и трехмерная реконструкции, где для позвонков шейного отдела позвоночника экспертом-рентгенологом выполнялась рутинная сегментация в трех проекциях (рис. 2).

По МР-изображениям в ПО «Инобитек DICOM-Просмотрщик» реконструировалась геометрия МПД. Для этого на МР-изображении экспертом-рентгенологом вручную выделялись контуры МПД. По данным интенсивности пикселей внутри контура строилась гистограмма, из которой формировалась передаточная функция-фильтр, которая представляет собой линейно-кусочную аппроксимацию выборочных пиков гистограммы (рис. 3). После фильтрации изображений (слайсов) производилась трехмерная реконструкция, и вручную выделялся объем дисков в зоне интереса (C5 – C7).

STL-модели (Stereolithography) позвонков и МПД комбинировались, после чего выполнялось обратное проектирование.

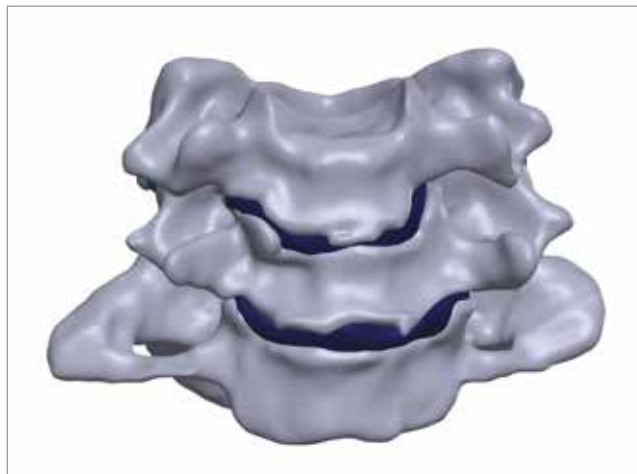
● **Рисунок 3.** На фронтальном срезе магнитно-резонансного изображения (сверху) контуром выделены межпозвонковые диски, получены гистограмма интенсивности и передаточная функция-фильтр (снизу)

● **Figure 3.** The frontal slice of magnetic resonance image (top) shows intervertebral discs by contour, intensity histogram and transfer function-filter (bottom)



● **Рисунок 4.** NURBS-модель C5 – C7 позвонков и межпозвонковых дисков

● **Figure 4.** NURBS-model of the C5-C7 vertebrae and intervertebral discs



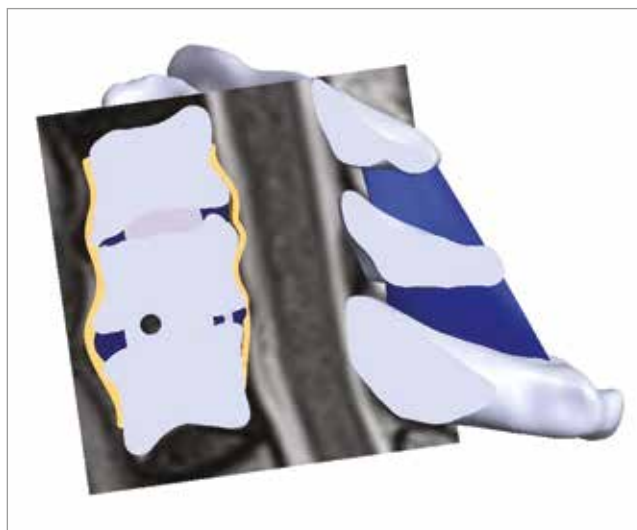
3D-моделирование

Обратное проектирование STL-моделей осуществлялось в ПО SolidWorks (Dassault Systèmes SE, Vélizy-Villacoublay, France). Средствами утилиты ScanTo3D сгенерированы NURBS-модели (Non-Uniform Rational B-Spline – неоднородные рациональные B-сплайны) позвонков, МПД (рис. 4); связки и фасеточные суставы моделировались с помощью стандартных инструментов ПО SolidWorks.

Спинальный мозг моделировался как двухкомпонентная структура, состоящая из твердой мозговой оболочки (dura mater) и объема ее внутренней области. Трехмерная модель генерировалась из контуров, выделенных на аксиальных и сагиттальных срезах МРТ в районах МПД (рис. 5).

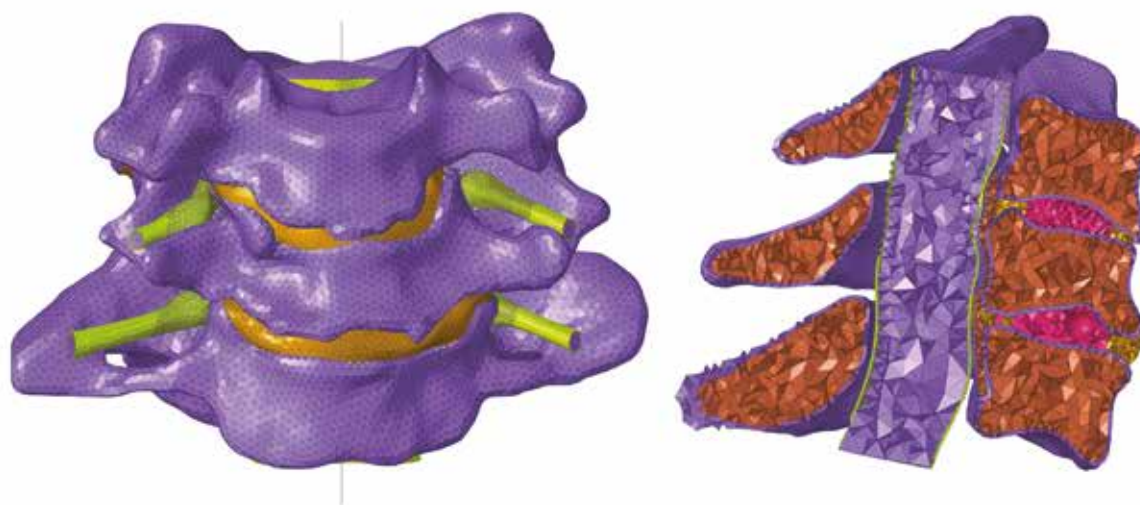
● **Рисунок 5.** Сочетанная NURBS-модель с магнитно-резонансными изображениями для генерации трехмерной модели спинного мозга (медианно-сагиттальная плоскость)

● **Figure 5.** Combined NURBS model with magnetic resonance images to generate a 3D model of the spinal cord (median-sagittal plane)



● **Рисунок 6.** Конечно-элементная модель C5 – C7

● **Figure 6.** Finite-element model of C5 to C7: left - frontal view, right - cross-sectional model (median-sagittal plane)



Слева – фронтальный вид, справа – модель в разрезе (медианно-сагиттальная плоскость).

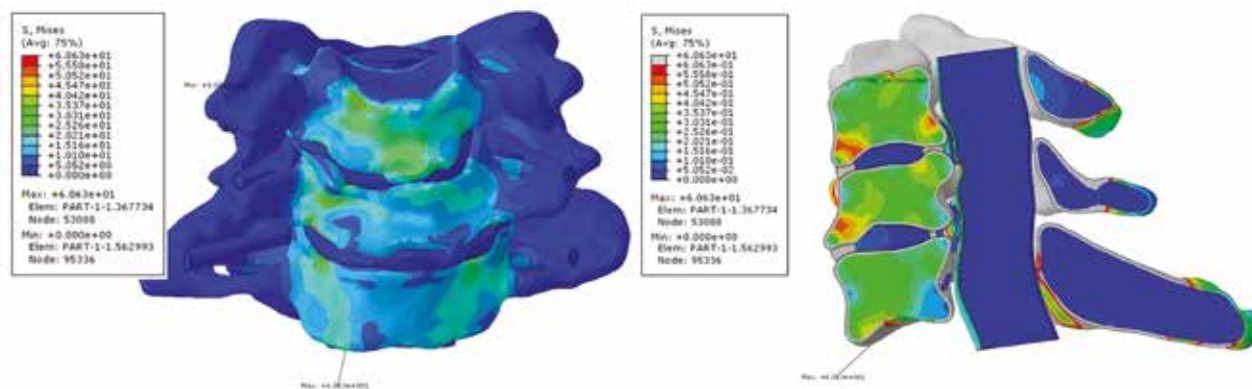
● **Таблица.** Механические характеристики анатомических структур, входящих в исследуемый сегмент

● **Table.** Mechanical characteristics of anatomical structures included in the studied segment

Анатомическая структура	Модуль Юнга Е, МПа	Коэффициент Пуассона	Тип элемента	Источник
Кортикальная кость	12 000	0,3	C3 – D4	A. Agarwal et al. [22]
Трабекулярная кость	100	0,2	C3 – D4	A. Agarwal et al. [22]
Фасеточный хрящ	10,4	0,4	C3 – D4	M. Mengoni [23]
Ламель фиброзного кольца	8,4	0,45	C3 – D4	M. Mengoni [23]
Пульпозное ядро	1	0,499	C3 – D4	M. Mengoni [23]

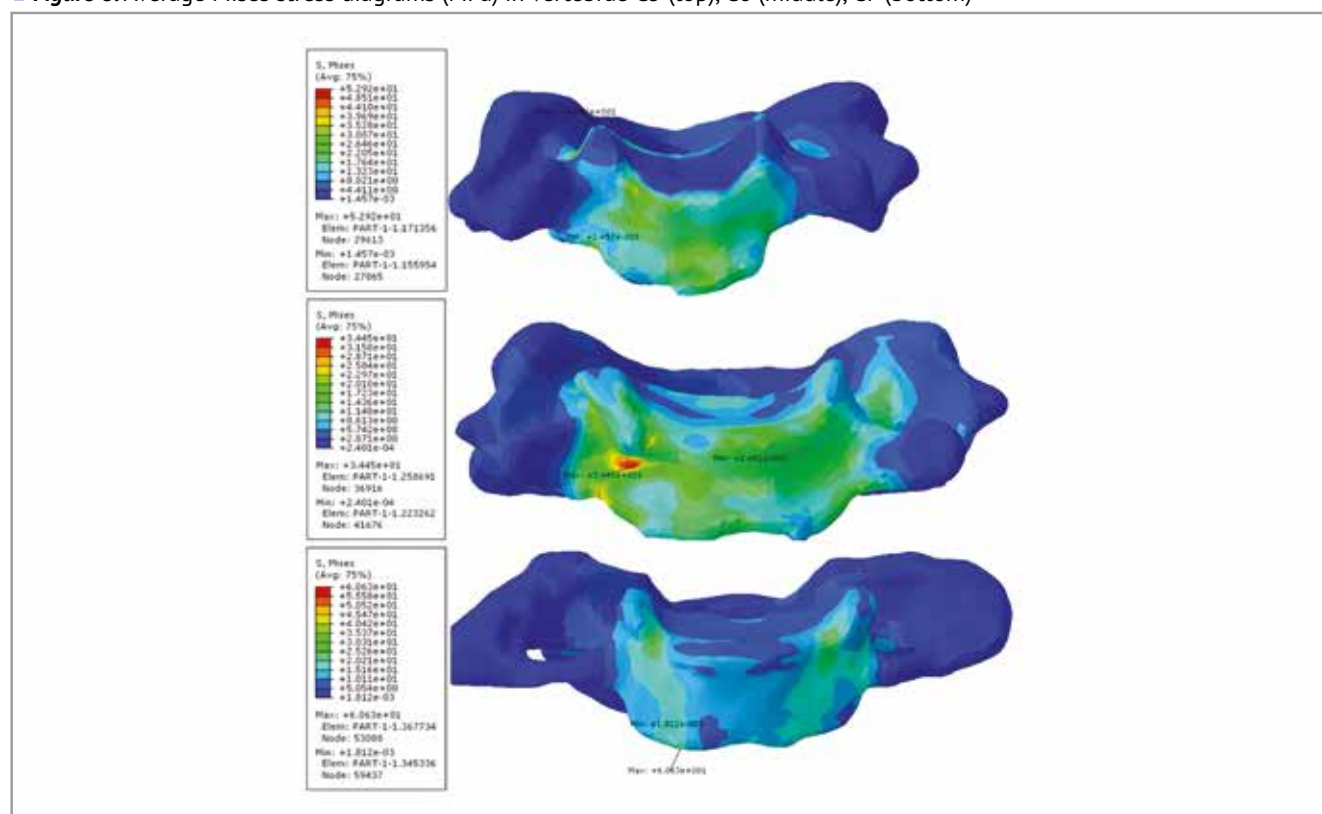
● **Рисунок 7.** Напряженно-деформированное состояние исследуемого сегмента при компрессии (МПа)

● **Figure 7.** Stress-strain state of the studied segment under compression (MPa)



Слева – фронтальный вид, справа – эпюры напряжений в медианно-сагиттальном разрезе.

- **Рисунок 8.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу (МПа) в позвонках C5 (сверху), C6 (в центре), C7 (снизу)
- **Figure 8.** Average Mises stress diagrams (MPa) in vertebrae C5 (top), C6 (middle), C7 (bottom)



Предобработка NURBS-модели для КЭА проводилась в ПО HyperMesh (Altair Engineering, Inc., Troy, Michigan, USA). При генерации конечно-элементной сетки каждый позвонок разделялся на кортикальную и трабекулярную структуры (рис. 6).

Полученные конечно-элементные модели импортировались как orphaned сетки в ПО Abaqus/CAE (Simulia, Johnston, Rhode Island, USA) для задания механических свойств материалам и постановки граничных условий для биомеханического анализа модели [21].

Математическая постановка задачи

С математической точки зрения в каждой из локально однородных подобластей неоднородного функционального элемента позвоночника решалась статическая задача теории упругости о действии на него компрессионной (осевой) нагрузки и моментов силы для симуляции ротации и флексии сегмента. Для всех материалов применялась модель линейно-упругого изотропного материала [21]. Механические характеристики взяты из литературы и сведены в таблицу [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Компрессия

Предельные значения перемещений при статическом нагружении и линейно возрастающей осевой нагрузке до 500 Н для модели с патологией принимают значения $0,28 \pm 0,01$ мм. В сравнении с моделью в норме, где при-

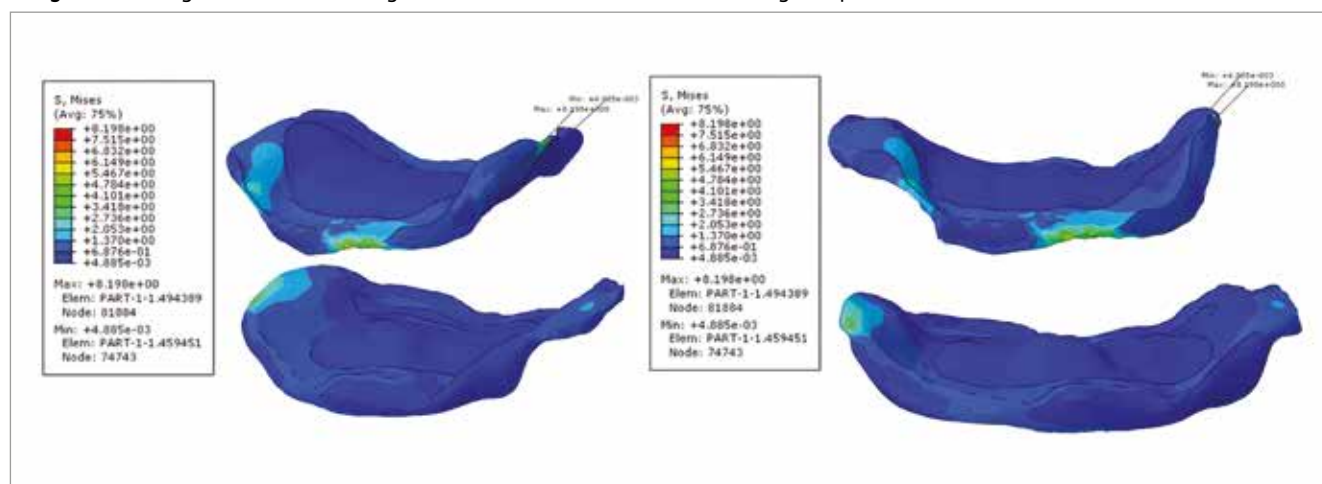
менены те же коэффициенты модели материалов (изотропная модель), значения перемещений в текущем исследовании меньше в два раза ($0,57 \pm 0,02$ мм). На рис. 7 представлена модель в НДС с полем напряжений по Мизесу. Основная нагрузка концентрируется в кортикальном слое по всей модели. Предельное значение напряжений концентрируется на нижней поверхности тела позвонка C7.

При рассмотрении трабекулярных структур позвонков наблюдается повышенная концентрация напряжений в зонах краевых разрастаний (остеофитов) передней части позвонков C5, C6. На рис. 8 представлены эпюры напряжений по Мизесу для каждого позвонка. Предельные значения напряжений наблюдаются в передней, задней частях тел позвонков и в ножках поперечных отростков.

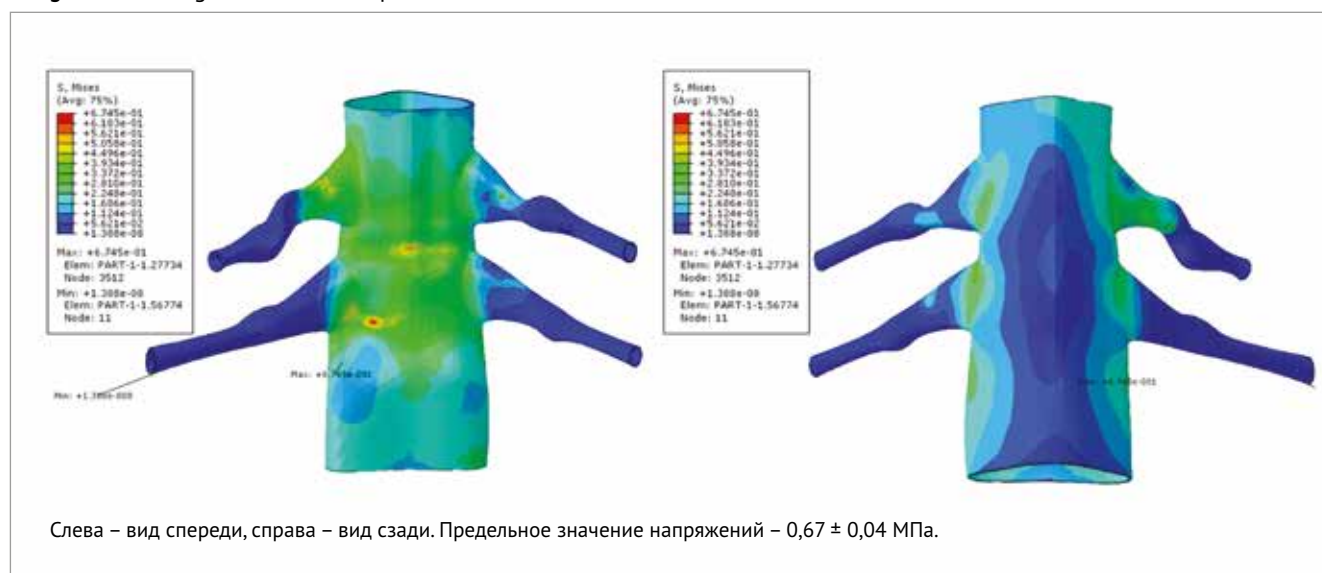
Все минимальные значения напряжений сконцентрированы в районах остистых отростков позвонков. Предельное значение напряжений для C5 – $53 \pm 4,8$ МПа, для C6 – $34 \pm 4,6$ МПа, для C7 – $60 \pm 5,0$ МПа. В позвонке C6 предельное напряжение наблюдается под верхним краевым разрастанием. Картина распределения напряжений в МПД представлена на рис. 9. Предельные значения напряжений во всех смоделированных случаях сконцентрированы под краевыми разрастаниями. Локальный максимум напряжений при компрессии находится в зоне фиброзного кольца диска C5 – C6 с наименьшей толщиной рядом с грыжевым выпячиванием.

Значение внутридискового давления при компрессии сравнивалось со значениями в норме (*in silico*). Среднее

- **Рисунок 9.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу в межпозвоноковых дисках при компрессии
- **Figure 9.** Averaged Mises stress diagrams in the intervertebral discs during compression



- **Рисунок 10.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу на dura mater
- **Figure 10.** Averaged Mises stress epiures at the dura mater



значение давления в МПД в норме – $0,39 \pm 0,020$ МПа. Давление в МПД с заднебоковой грыжей – $0,0247 \pm 0,001$ МПа, с диффузной – $0,0274 \pm 0,003$ МПа.

Для оценки степени вовлеченности спинного мозга в конфликты с окружающими анатомическими структурами при компрессии строились эпюры напряжений по Мизесу и давления для dura mater и объема ее внутренней области. На рис. 10 представлены эпюры напряжений в dura mater при компрессии. Предельные значения напряжений концентрируются в области контакта dura mater с задней продольной связкой на уровне МПД (выделены градиентами красного).

Эпюры напряжений и давления во внутреннем объеме dura mater проиллюстрированы на рис. 11.

Предельные значения напряжений при компрессии наблюдаются в передней зоне содержимого dura mater. На рис. 12 представлены эпюры напряжений в задней продольной связке. Наибольшие значения наблюдаются

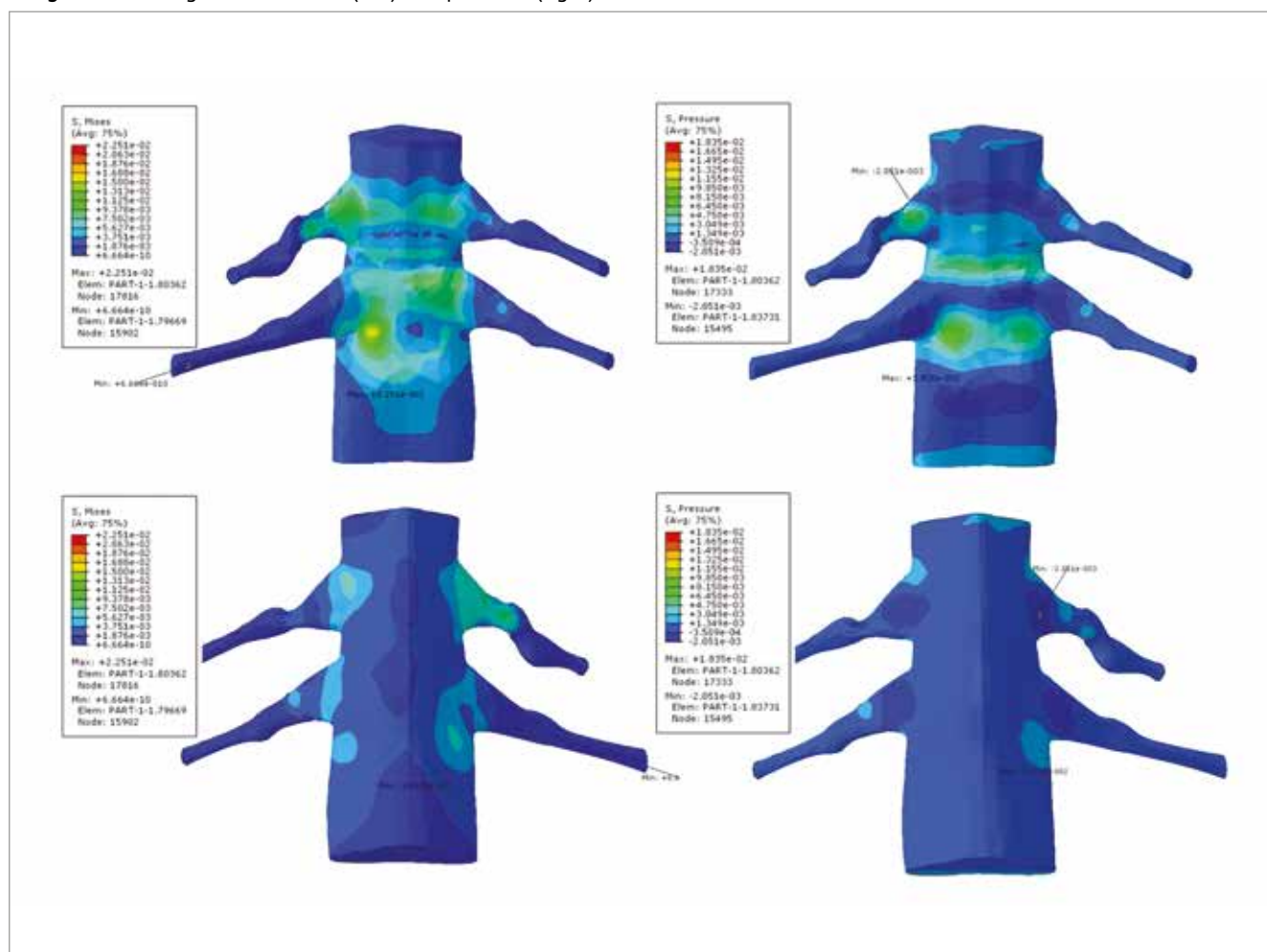
в местах крепления связки к фиброзному кольцу МПД (рис. 12, справа – вид спереди) и в местах контакта связки с dura mater на уровне МПД.

Флексия

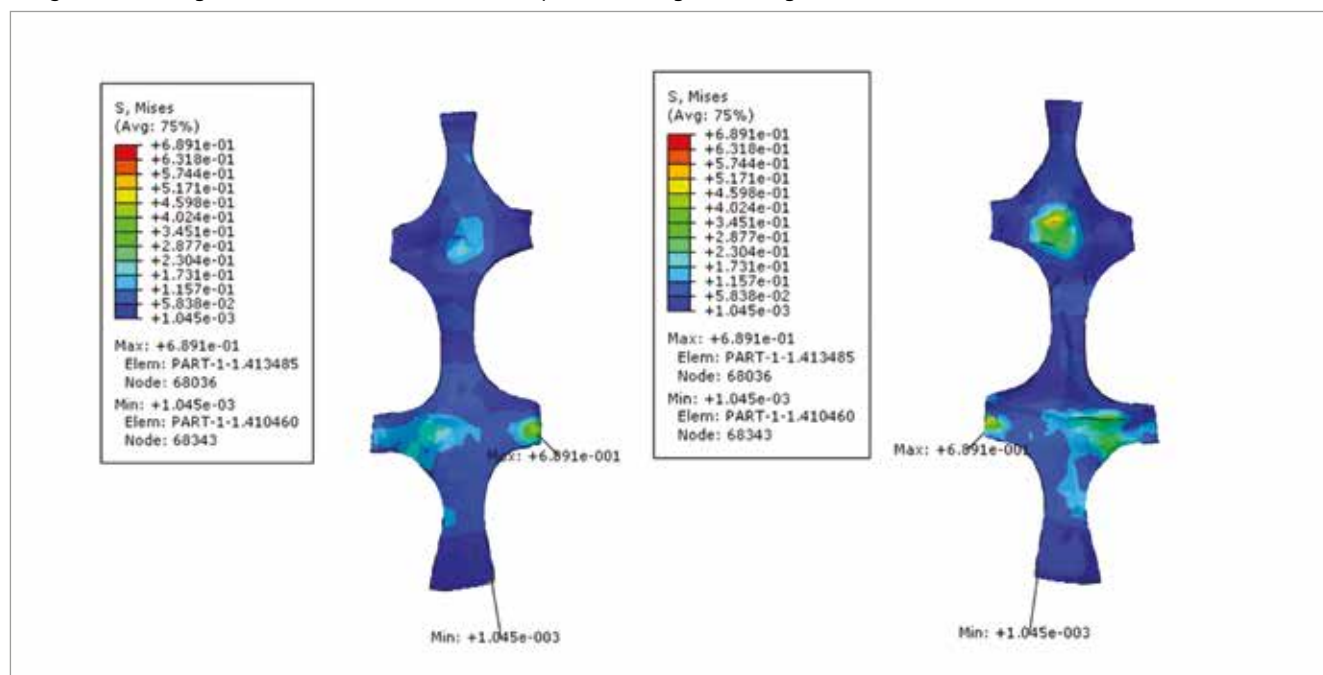
На рис. 13 представлена модель исследуемого сегмента позвоночника при флексии (момент силы $300 \text{ Н} \cdot \text{м}$) в НДС с усредненным полем напряжений по Мизесу. Основная нагрузка концентрируется в кортикальном слое по всей модели. Предельное значение напряжений концентрируется на нижней поверхности тела позвонка С7 с фиксированной геометрией.

При рассмотрении трабекулярных структур позвонков наблюдалась повышенная концентрация напряжений, близкая к зонам краевых разрастаний (остеофитов) передней части позвонков С5, С6. Отмечаются высокие (в сравнении с компрессией) напряжения в передней части фиброзного кольца МПД в двух дисках. На рис. 14

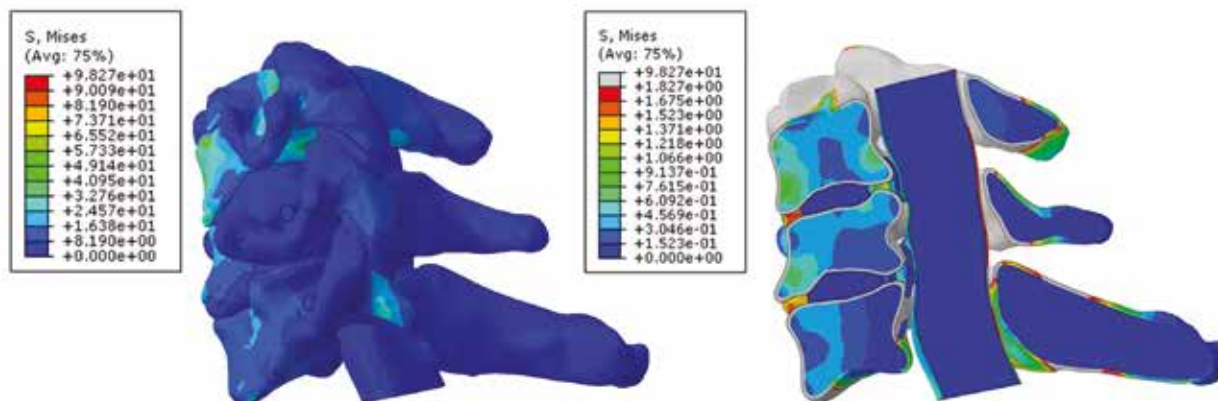
- **Рисунок 11.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу (слева) и давления (справа) во внутреннем объеме dura mater
- **Figure 11.** Averaged Mises stress (left) and pressure (right) in the internal volume of the dura mater



- **Рисунок 12.** Усредненные значения напряжений по Мизесу в задней продольной связке
- **Figure 12.** Average values of Mises stresses in the posterior longitudinal ligament

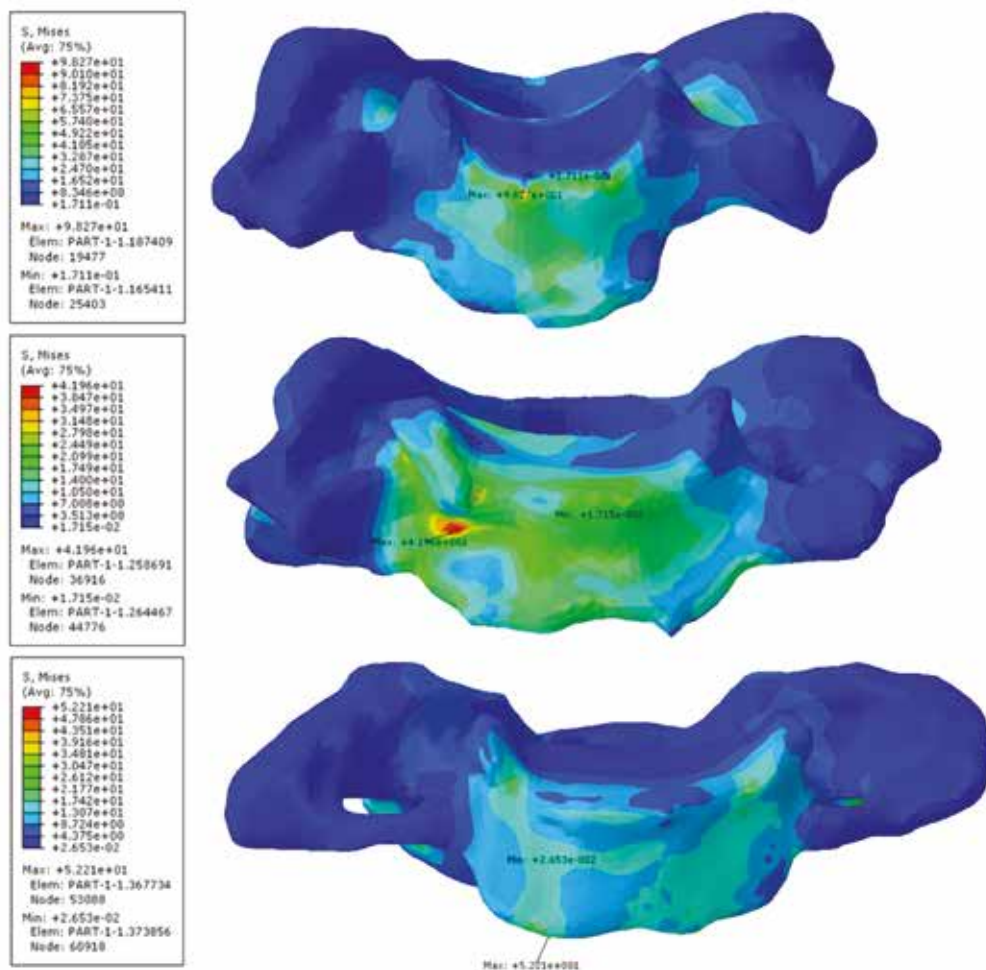


- **Рисунок 13.** Напряженно-деформированное состояние исследуемого сегмента при флексии (МПа)
- **Figure 13.** Stress-strain state of the studied segment at flexion (MPa)



Слева – фронтальный вид, справа – эпюры напряжений в медианно-сагитальном разрезе. Серым цветом кодируются напряжения выше 1,8 МПа

- **Рисунок 14.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу при флексии (МПа) в позвонках C5 (сверху), C6 (в центре), C7 (снизу)
- **Figure 14.** Mean Mises stress diagrams at flexion (MPa) in vertebrae C5 (top), C6 (center), C7 (bottom)



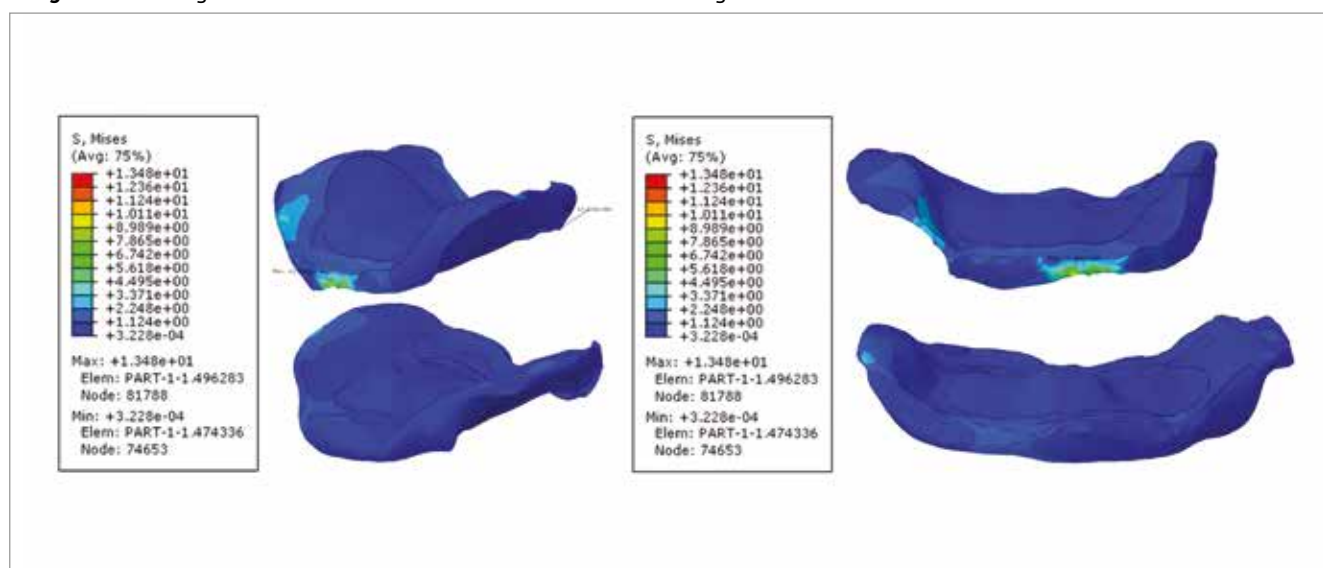
представлены эпюры напряжений по Мизесу для каждого позвонка. Предельные значения напряжений наблюдаются в передней, задней частях тел позвонков и в ножках поперечных отростков. Все минимальные значения напряжений сконцентрированы в районах остистых отростков позвонков. Предельное значение напряжений для C5 – $98 \pm 2,7$ МПа, для C6 – $41 \pm 6,7$ МПа, для C7 – $52 \pm 3,1$ МПа. В позвонке C6 предельное напряжение наблюдается под верхним краевым разрастанием.

Картина распределения напряжений в МПД представлена на *рис. 15*. Предельные значения напряжений также, как и при компрессии, сконцентрированы под краевыми

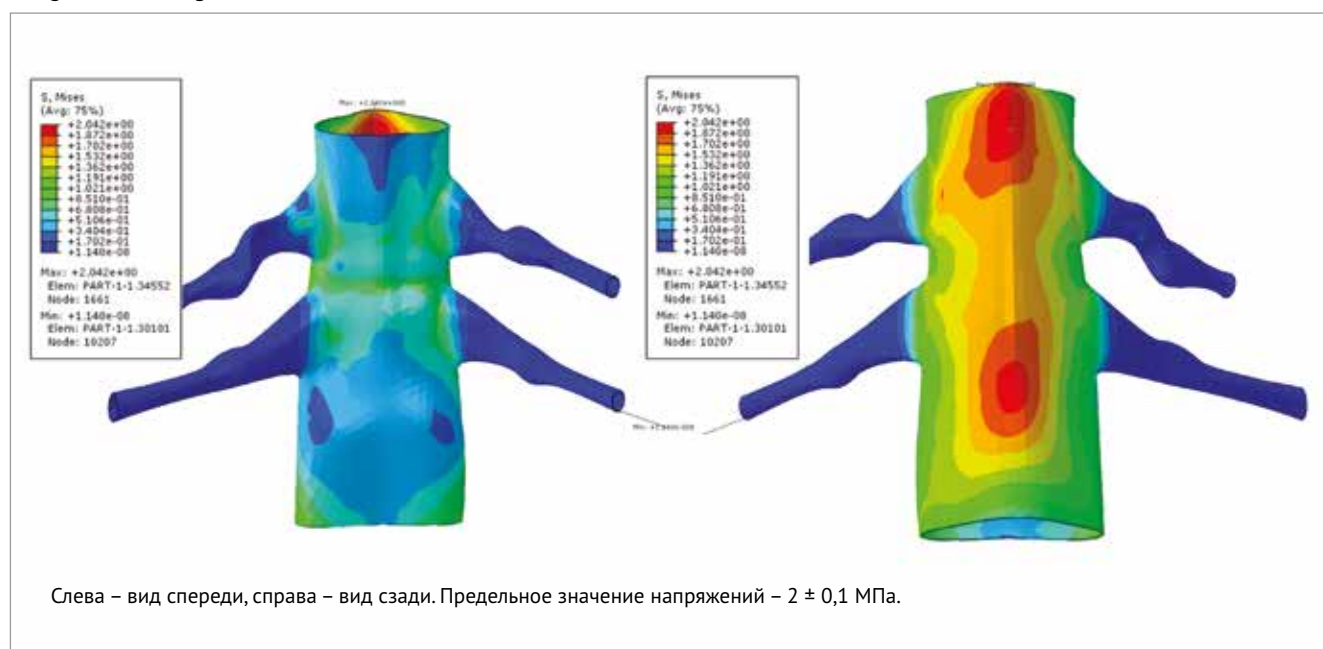
разрастаниями. Локальный максимум напряжений при флексии находится в передней зоне фиброзного кольца диска C5 – C6 под краевым разрастанием в передней части тела позвонка – 13 ± 5 МПа.

Для оценки степени вовлеченности спинного мозга в конфликты с окружающими анатомическими структурами при флексии строились эпюры напряжений по Мизесу и давления для *dura mater* и объема ее внутренней области. На *рис. 16* представлены эпюры напряжений в *dura mater* при компрессии. Предельные значения напряжений концентрируются в задней области *dura mater* по всей длине сегмента (выделены градиентами красного).

- **Рисунок 15.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу в межпозвонковых дисках при флексии
- **Figure 15.** Averaged Mises stresses in the intervertebral discs during flexion

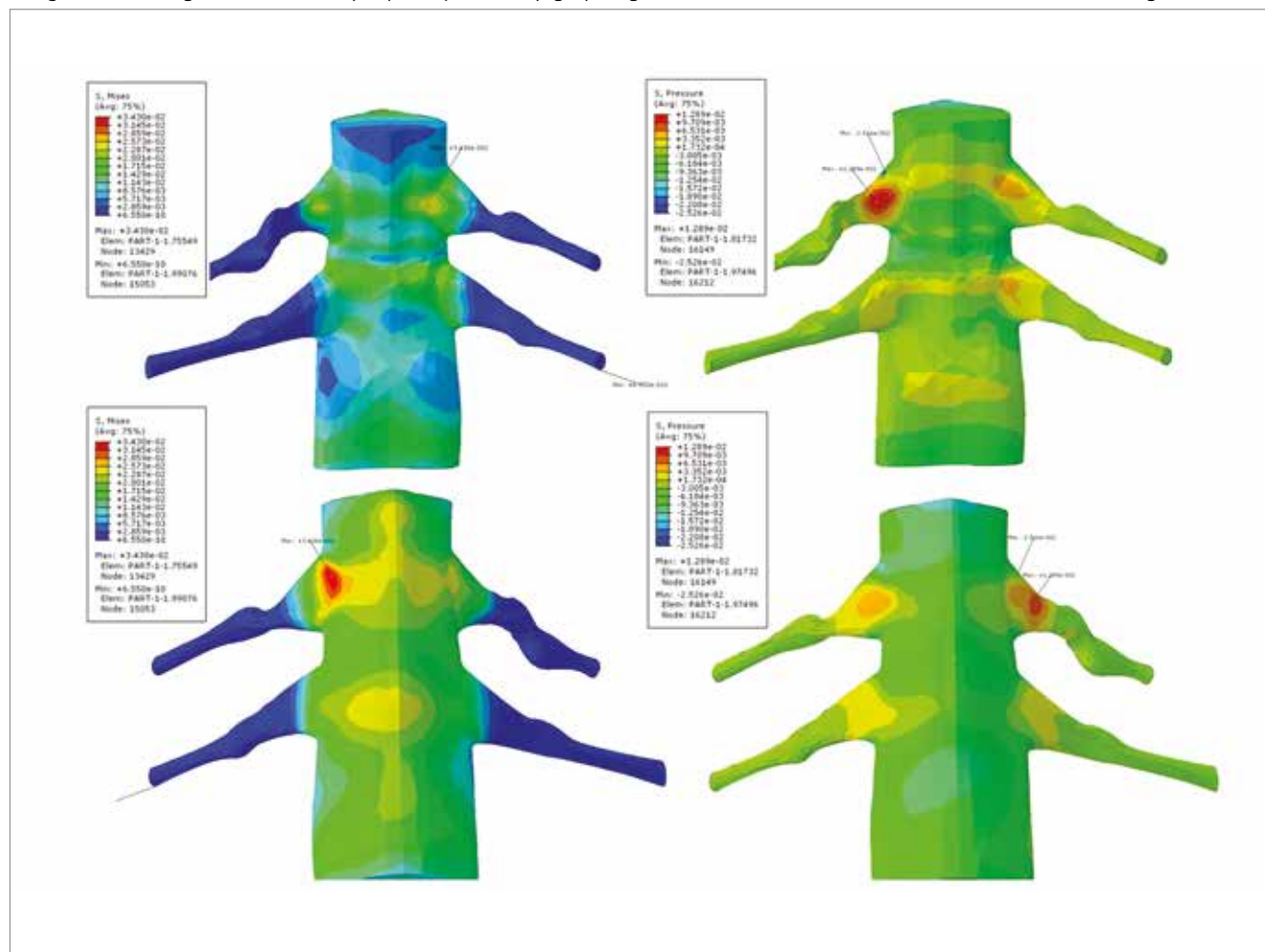


- **Рисунок 16.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу на *dura mater*
- **Figure 16.** Averaged Misesian stresses on the *dura mater*



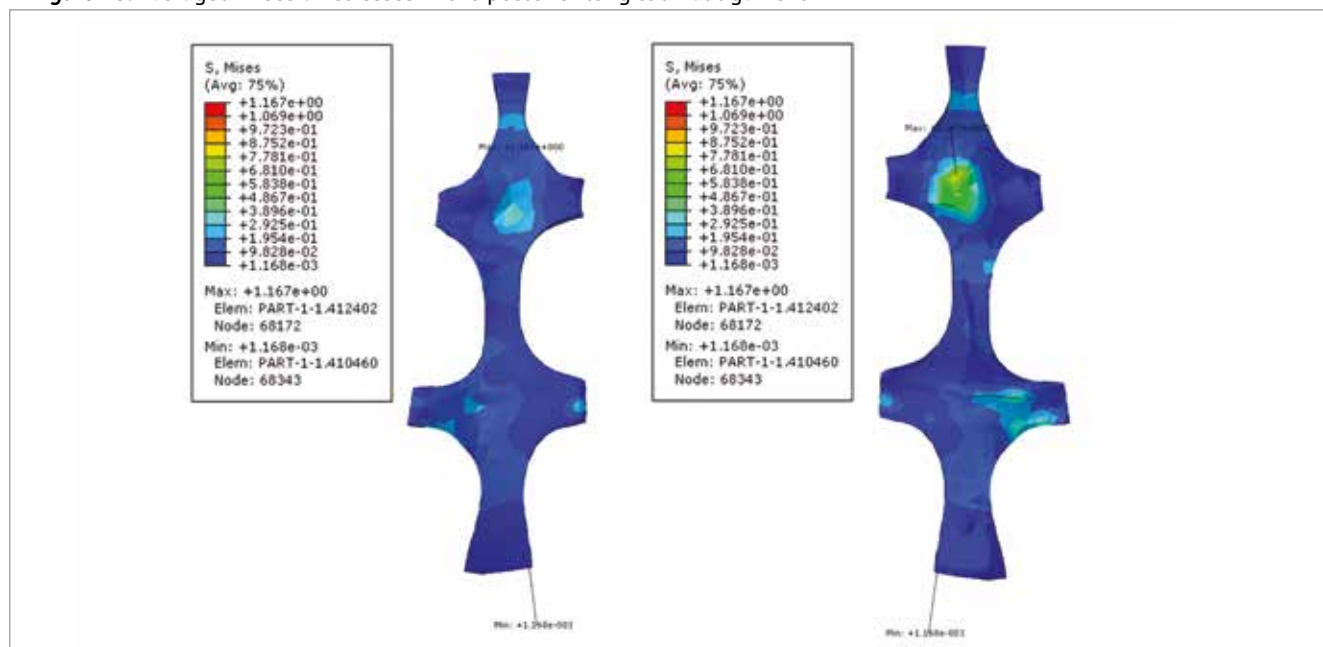
● **Рисунок 17.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу (слева) и давления (справа) во внутреннем объеме dura mater при флексии

● **Figure 17.** Averaged Mises stress (left) and pressure (right) diagrams in the internal volume of the dura mater during flexion



● **Рисунок 18.** Усредненные значения напряжений по Мизесу в задней продольной связке

● **Figure 18.** Averaged Misesian stresses in the posterior longitudinal ligament



Эпюры напряжений и давления во внутреннем объеме *dura mater* проиллюстрированы на *рис. 17*.

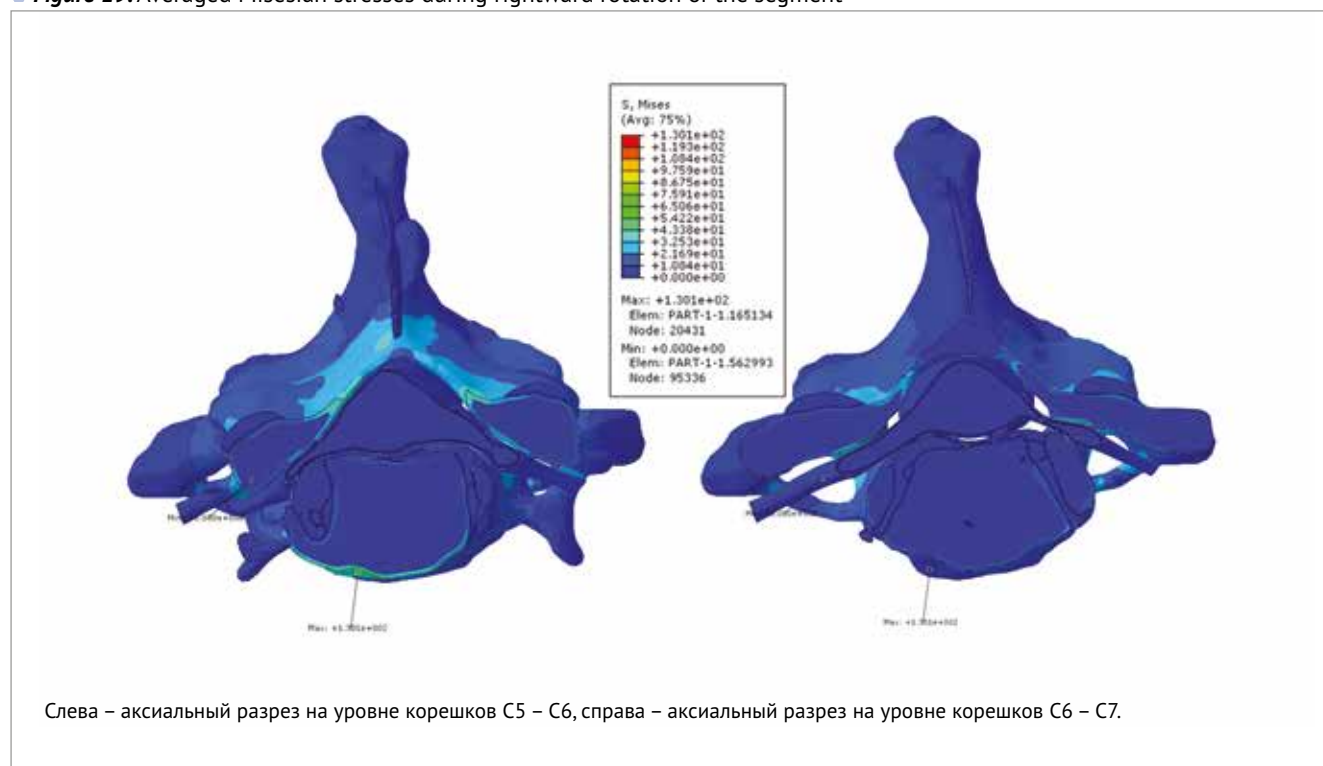
Предельные значения напряжений при флексии наблюдаются в районе корешков спинного мозга на всех уровнях МПД. Максимальное значение – $0,032 \pm 0,003$ МПа. Предельное значение давления в районе левого корешка C5 – C6 – $0,012 \pm 0,001$ МПа. На *рис. 18* представлены эпюры напряжений в задней продольной связке. Наибольшие значения наблюдаются в местах крепления связки к фиброзному кольцу МПД спереди (*рис. 18*, справа) и в местах контакта связки с *dura mater* на уровне МПД C5 – C6.

Ротация

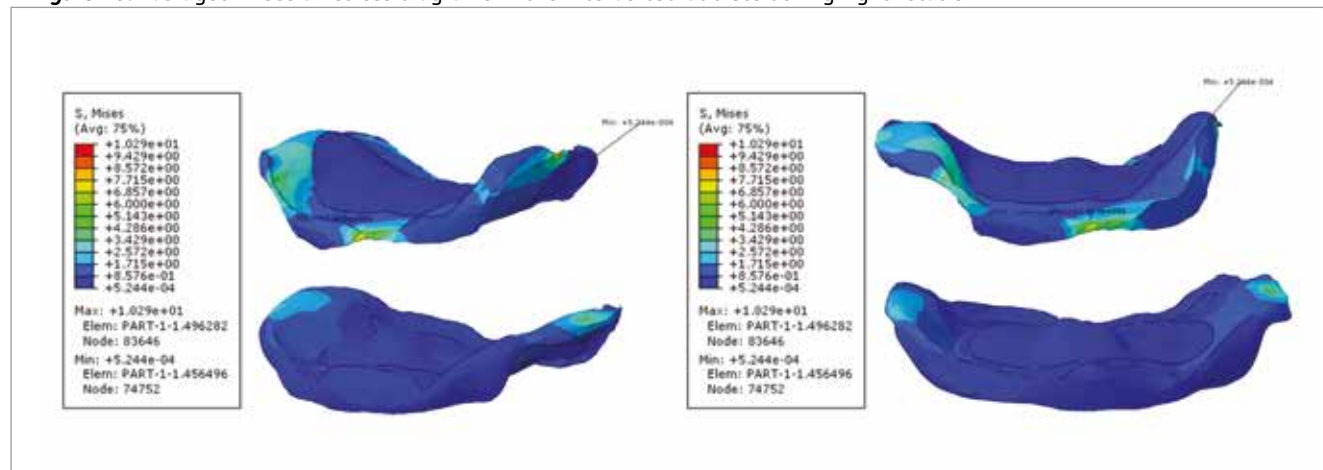
Исследовались два варианта ротации сегмента: поворот вправо и поворот влево при моменте силы $300 \text{ Н} \cdot \text{м}$. При повороте модели вправо наблюдаются конфликты корешков спинного мозга с костными структурами позвонков в фораминальных зонах, а также на уровне дисков C5 – C6 и C6 – C7 с левыми заднебоковыми поверхностями фиброзных колец (*рис. 19*). При этом предельные нагрузки по Мизесу концентрировались в левой части кортикального слоя тел позвонков.

Картина распределения напряжений в МПД представлена на *рис. 20*. Предельные значения напряжений были

- **Рисунок 19.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу при ротации сегмента вправо
- **Figure 19.** Averaged Misesian stresses during rightward rotation of the segment

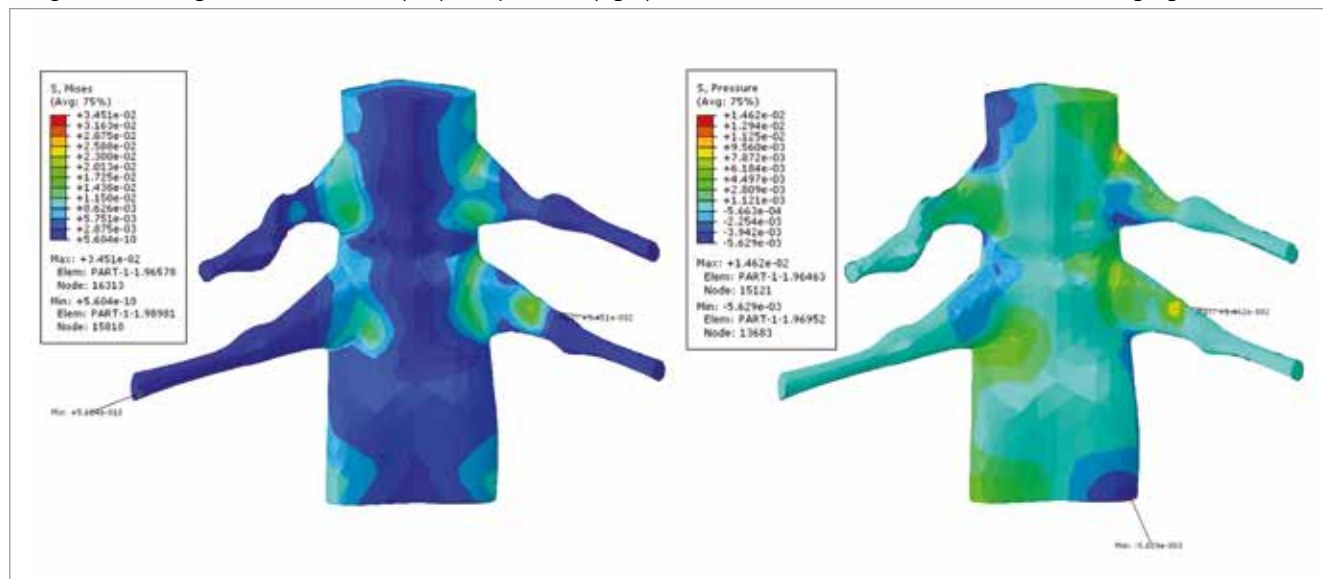


- **Рисунок 20.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу в межпозвонковых дисках при ротации вправо
- **Figure 20.** Averaged Misesian stress diagrams in the intervertebral discs during right rotation



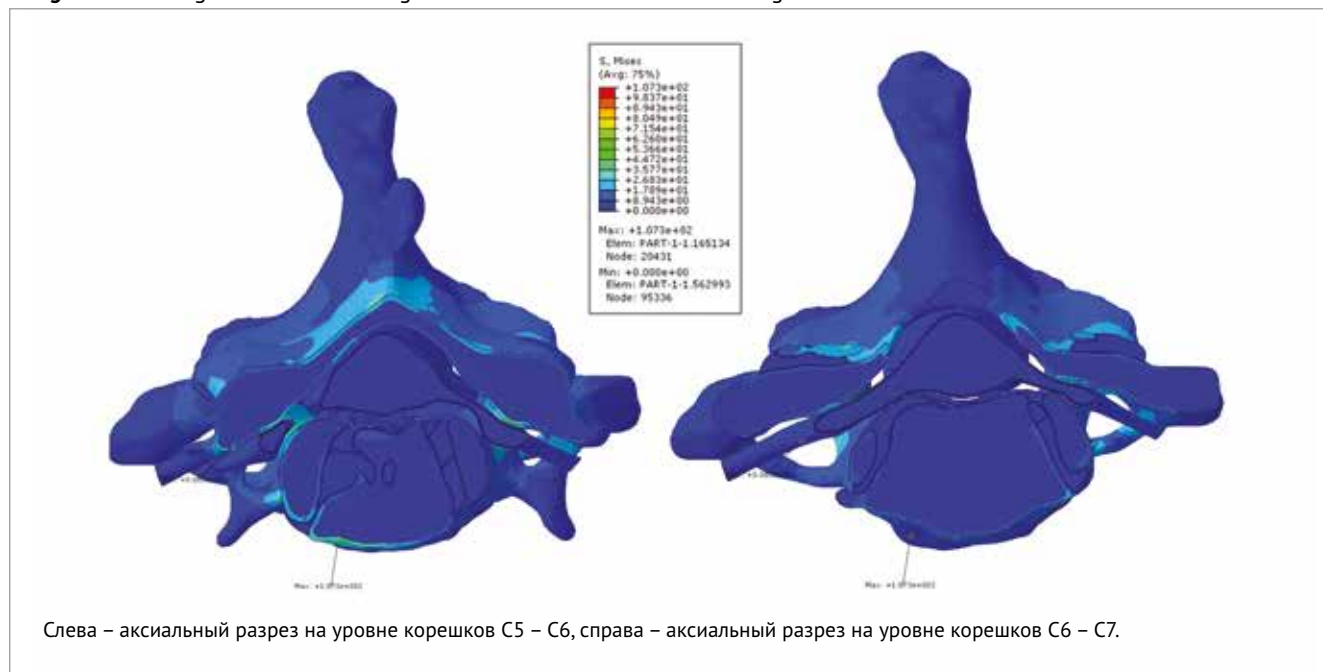
● **Рисунок 21.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу (слева) и давления (справа) во внутреннем объеме dura mater при ротации вправо

● **Figure 21.** Averaged Misesian stress (left) and pressure (right) in the internal volume of the dura mater during right rotation



● **Рисунок 22.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу при ротации сегмента влево

● **Figure 22.** Averaged Mises stress diagrams for leftward rotation of the segment



Слева – аксиальный разрез на уровне корешков C5 – C6, справа – аксиальный разрез на уровне корешков C6 – C7.

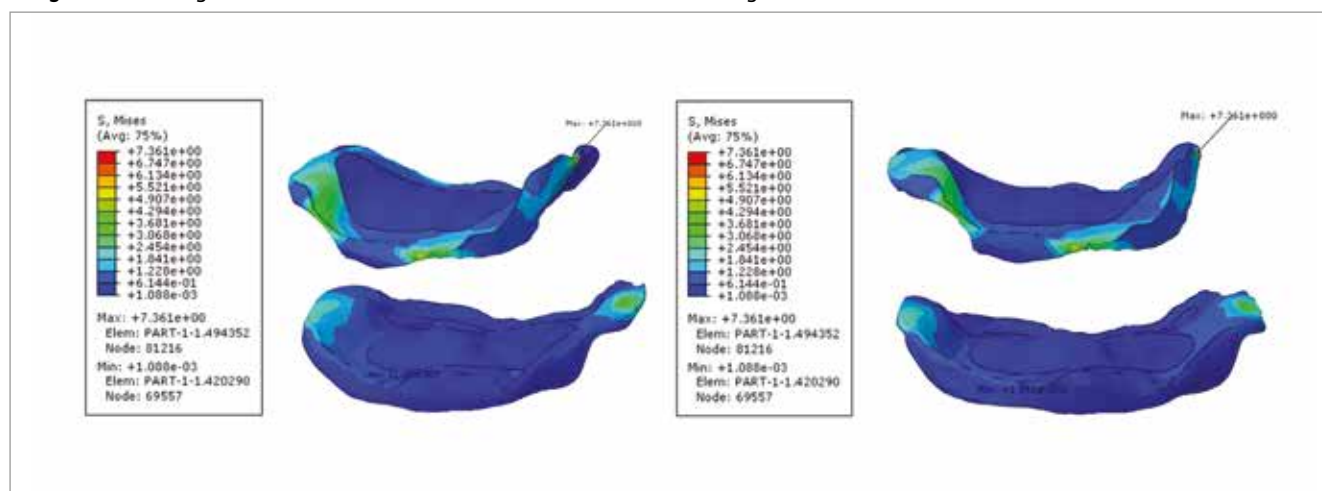
сконцентрированы под краевыми разрастаниями по всей периферии МПД. Локальный максимум напряжений находился в передней зоне фиброзного кольца диска C5 – C6 под краевым разрастанием в передней части тела позвонка – 10 ± 1 МПа.

Для оценки степени вовлеченности спинного мозга в конфликты с окружающими анатомическими структурами при ротации вправо строились эпюры напряжений по Мизесу и давления для объема внутренней области dura mater (рис. 21). Предельные значения напряжений и давления в обоих случаях концентрировались в районах

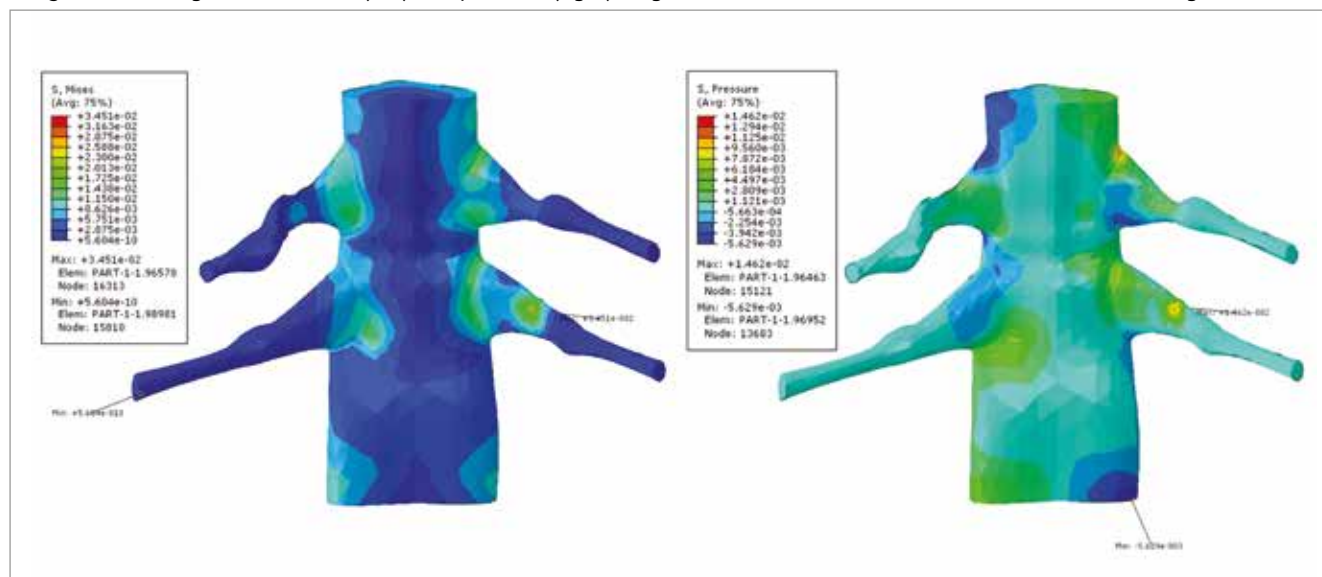
фораминальных зон во всех межпозвонковых отверстиях, а также в зонах грыжевого выпячивания C5 – C6 (правая заднебоковая грыжа), в левой задней парамедианной зоне C5 – C6 и в зоне диффузного выпячивания диска C6 – C7 слева.

При повороте модели влево наблюдались конфликты спинного мозга во всех фораминальных зонах, а также на уровне диска C6 – C7 с левыми заднебоковыми поверхностями фиброзных колец (рис. 22). Предельные нагрузки по Мизесу концентрируются в левой части кортикального слоя тел позвонков.

- **Рисунок 23.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу в межпозвонковых дисках при ротации влево
- **Figure 23.** Averaged Misesian stresses in the intervertebral discs during rotation to the left



- **Рисунок 24.** Усредненные эпюры напряжений по Мизесу (слева) и давления (справа) во внутреннем объеме dura mater при ротации влево
- **Figure 24.** Averaged Mises stress (left) and pressure (right) diagrams in the internal volume of the dura mater during left rotation



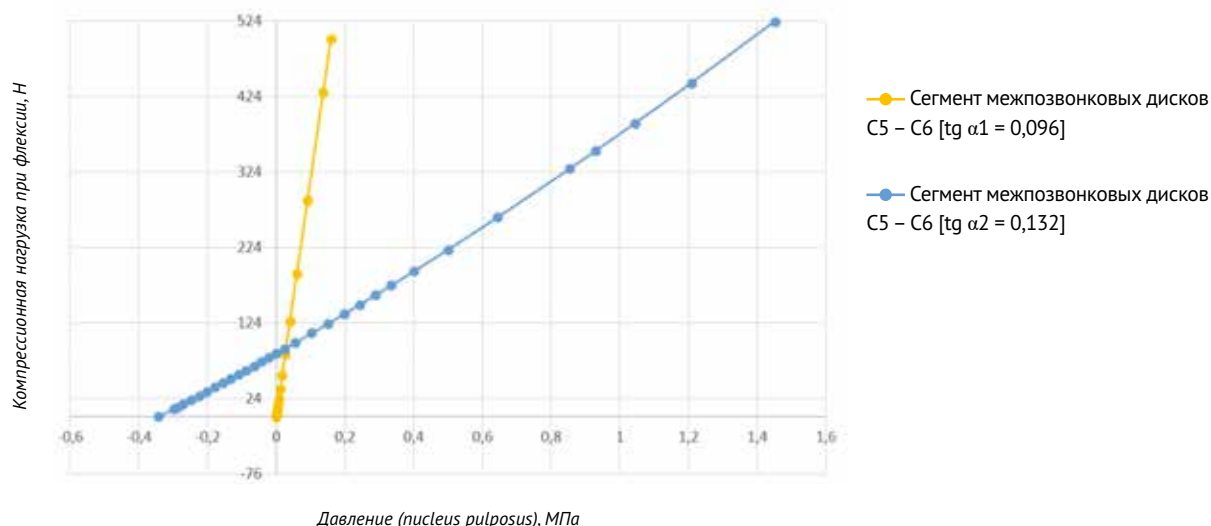
Картина распределения напряжений в МПД при ротации влево представлена на рис. 23. Предельные значения напряжений также, как и при ротации вправо, были сконцентрированы под краевыми разрастаниями по всей периферии МПД. Локальный максимум напряжений находился в заднебоковой зоне фиброзного кольца диска C5 – C6 справа в районе грыжевого выпячивания – $7,3 \pm 0,4$ МПа.

На рис. 24 проиллюстрированы эпюры напряжений по Мизесу (слева) и давления (справа) во внутреннем объеме dura mater при ротации влево. Выражена нагрузка в районе левого корешка на уровне C5 – C6 – 0,019 МПа. Максимальное давление наблюдалось в той же области – 0,010 МПа.

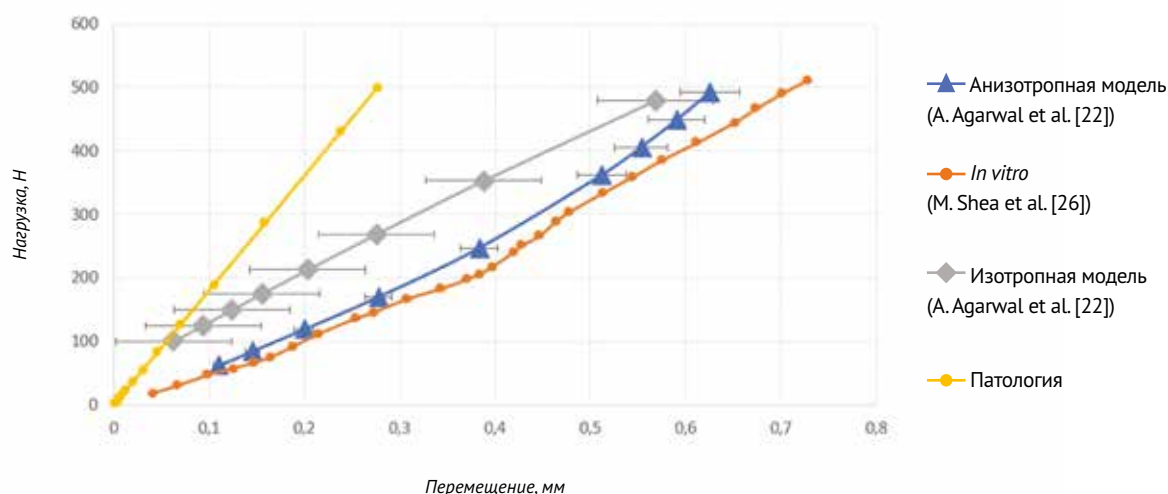
С целью изучения влияния механического фактора на процесс формирования грыжевого выпячивания МПД были сопоставлены значения $\text{tg } \alpha$ [24] с изменением интра-

нуклеарного (внутридискового) давления в МПД на воспроизведенных моделях у респондентов с выпячиванием МПД и без него. Были выполнены два виртуальных эксперимента на моделях позвоночно-двигательного сегмента C5 – C6 с различными значениями $\text{tg } \alpha$ (рис. 25), что определялось различной стереометрией позвонков. В результате эксперимента было продемонстрировано, что при большем значении $\text{tg } \alpha$ характерно возникновение большего давления в центре диска при сгибании, что указывает на важную роль влияния механического фактора в дегенерации МПД при дорсопатии шейного отдела позвоночника. Полученные данные свидетельствуют о том, что при большем значении $\text{tg } \alpha$ внутридисковое давление выше в сравнении с меньшими значениями $\text{tg } \alpha$, что подтверждает ключевую роль биомеханического фактора в дегенерации МПД как при анатомическом анализе, так и при моделировании позвоночно-двигательного сегмента.

- **Рисунок 25.** Значения давления внутри межпозвонкового диска при различных $\text{tg } \alpha$ в условиях компрессионной нагрузки
- **Figure 25.** Values of pressure inside the intervertebral disc at different $\text{tg } \alpha$ under compression loading conditions



- **Рисунок 26.** Кривые «нагрузка – перемещение» при компрессии, полученные в экспериментах *in vitro* (C4 – C6), *in silico* (C4 – C6) для нормы, в сравнении с текущими данными при патологии (C5 – C7)
- **Figure 26.** Load-displacement curves for compression obtained in *in vitro* (C4 to C6), *in silico* (C4 to C6) experiments for normal versus current data for pathology (C5 to C7)



ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено конечно-элементное исследование НДС шейного отдела позвоночника пациента с дегенеративно-дистрофическими изменениями в сегментах C2 – C7, что представляется инновационным направлением научных разработок в данной области. В ПО Abaqus/CAE 6.14 проводился КЭА НДС C5 – C7 в состоянии флексии, ротации и компрессии. Для каждого состояния получены эпюры напряжений и перемещений, кривые «нагрузка – перемещение», профили напряжений в МПД. Данные,

полученные при компрессии, сравнивались с результатами предыдущих экспериментов *in silico* [25] и *in vitro* [26] (рис. 26). Выявлена сниженная осевая подвижность исследуемого сегмента в сравнении с результатами эксперимента *in silico* в норме с аналогичными граничными условиями и моделями материалов (рис. 26, изотропная модель). Это связано с тем, что подвижность сегмента определяется геометрией анатомических структур конкретного пациента, которая меняется в условиях патологии. Стоит отметить, что в текущем исследовании применялись линейно-упругие модели материалов, что важно

учитывать в интерпретации результатов; тем не менее нами обнаружена тенденция к снижению осевой подвижности для исследуемого патологического сегмента в сравнении с нормой.

В аналогичном исследовании [27] авторы моделировали персонализированный сегмент C4 – C5 пациента (женщины) с подтвержденной шейной спондилогенной миелопатией (ШСМ) для изучения компрессионного влияния пораженного позвоночного сегмента на спинной мозг. В конечно-элементном программном пакете авторы симулировали сгибание вперед, назад, вправо, влево, ротацию право, влево для анализа нагрузок по Мизесу на спинном мозге. Полученные нами данные о напряжениях в спинном мозге во время флексии и ротации совпадают с результатами этого исследования, поскольку порядок нагрузок в нашем исследовании сопоставим с аналогичными работами [27, 28].

ШСМ вызвана комбинацией факторов, включая врожденный стеноз позвоночника, статическую компрессию спинного мозга вследствие дегенеративных изменений и динамический импиджмент – вторичное состояние по отношению к микроподвижности позвоночного столба. Последний может проявляться по-разному и обычно характеризуется неврологической дисфункцией, соответствующей картине компрессии спинного мозга. Современные методы визуализации, особенно МРТ, с отличным контрастированием мягких тканей значительно облегчают диагностику и хирургическое лечение ШСМ. Тем не менее она обычно обеспечивает нейтральную оценку в положении лежа и не учитывает динамические патофизиологические факторы, которые могут присутствовать только во время постурального разгибания [29]. Мы также полагаем, что данные *in vivo*, в частности МРТ, не дают полной картины функциональных нарушений позвоночника для постановки диагноза, тогда как КЭА дает возможность симулировать различные вариан-

ты биомеханики, чтобы лучше понять и оценить клиническую картину, разработать новые клинические диагностические тесты и обосновать применение тех или иных методов лечебного воздействия, особенно упражнения для лечебной физкультуры.

Аналогично считают авторы исследования [30], которые проводили конечно-элементное моделирование шейного отдела с целью оптимизации плана хирургического вмешательства. Авторы утверждают, что конечно-элементное моделирование принципиально меняет план операции, выстроенной классическим образом по набору протокольных данных. Кроме того, утверждается, что отчет, полученный с помощью метода конечных элементов уже после операции, позволил сделать вывод о состоянии дурального рукава и необходимости увеличения полей декомпрессии нервных корешков. Постоперационное моделирование с новыми данными позволяет корректировать тактику дальнейшего лечения. Подход, предложенный в данной работе, имеет аналогичную цель. Компиляция функциональных данных, полученных с помощью метода конечных элементов, позволяет спрогнозировать течение дорсопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение конечно-элементного сегментарного анализа шейного отдела позвоночника перспективно для проведения не только научных исследований, но и клинического анализа конкретных пациентов с шейной дорсопатией, что позволяет создать доказательную базу для идентификации ее патогенетической формы и персонализированного лечения за счет определения триггеров боли, а также прогнозирования течения заболевания. 

Поступила / Received 18.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2022
Принята в печать / Accepted 01.07.2022

Список литературы / References

- Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. <https://doi.org/10.1136/bmj.m791>.
- Sun M.S., Cai X.Y., Liu Q., Du C.F., Mo Z.J. Application of Simulation Methods in Cervical Spine Dynamics. *J Healthc Eng*. 2020;7:289648. <https://doi.org/10.1155/2020/7289648>.
- Guo R., Zhou C., Wang C., Tsai T.Y., Yu Y., Wang W. et al. In vivo primary and coupled segmental motions of the healthy female head-neck complex during dynamic head axial rotation. *J Biomech*. 2021;123:110513. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110513>.
- Whyte T., Melnyk A.D., Van Toen C., Yamamoto S., Street J., Oxland T.R., Crompton P.A. A neck compression injury criterion incorporating lateral eccentricity. *Sci Rep*. 2020;10(1):7114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63974-w>.
- Ivancic P.C. Facet joint and disc kinematics during simulated rear crashes with active injury prevention systems. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(18):E1215–1224. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31820545b1>.
- Ghaderi F., Javanshir K., Jafarabadi M.A., Moghadam A.N., Arab A.M. Chronic neck pain and muscle activation characteristics of the shoulder complex. *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(4):913–917. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.02.019>.
- Fice J.B., Siegmund G.P., Blouin J.S. Neck muscle biomechanics and neural control. *J Neurophysiol*. 2018;120(1):361–371. <https://doi.org/10.1152/jn.00512.2017>.
- Corrales M.A., Cronin D.S. Importance of the cervical capsular joint cartilage geometry on head and facet joint kinematics assessed in a Finite element neck model. *J Biomech*. 2021;123:110528. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110528>.
- Corrales M.A., Cronin D.S. Sex, Age and Stature Affects Neck Biomechanical Responses in Frontal and Rear Impacts Assessed Using Finite Element Head and Neck Models. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:681134. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.681134>.
- Ke W., Chen C., Wang B., Hua W., Lu S., Song Y. et al. Biomechanical Evaluation of Different Surgical Approaches for the Treatment of Adjacent Segment Diseases After Primary Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Finite Element Analysis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:718996. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.718996>.
- Nishida N., Kanchiku T., Kato Y., Imajo Y., Yoshida Y., Kawano S., Taguchi T. Biomechanical analysis of cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: Effects of posterior decompression and kyphosis following decompression. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1095–1099. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1557>.
- Okazaki T., Kanchiku T., Nishida N., Ichihara K., Sakuramoto I., Ohgi J. et al. Age-related changes of the spinal cord: A biomechanical study. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2824–2829. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5796>.
- Fradet L., Wang X., Lenke L.G., Aubin C.E. Biomechanical analysis of proximal junctional failure following adult spinal instrumentation using a comprehensive hybrid modeling approach. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2016;39:122–128. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2016.10.008>.

14. Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021;20(2):389–401. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01403-7>.
15. Rong X., Wang B., Ding C., Deng Y., Chen H., Meng Y. et al. The biomechanical impact of facet tropism on the intervertebral disc and facet joints in the cervical spine. *Spine J.* 2017;17(12):1926–1931. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.07.009>.
16. Fakhoury J., Dowling T.J. *Cervical Degenerative Disc Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560772/>.
17. Jaumard N.V., Welch W.C., Winkelstein B.A. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *J Biomech Eng.* 2011;133(7):071010. <https://doi.org/10.1115/1.4004493>.
18. Kitahama Y., Ohashi H., Namba H., Sakai K., Shizuka H., Miyake H. Finite element method for nerve root decompression in minimally invasive endoscopic spinal surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2021;14(3):628–635. <https://doi.org/10.1111/ases.12879>.
19. Naoum S., Vasiladis A.V., Koutsierimpas C., Mylonakis N., Kotsapas M., Katakas K. Finite Element Method for the Evaluation of the Human Spine: A Literature Overview. *J Funct Biomater.* 2021;12(3):43. <https://doi.org/10.3390/jfb12030043>.
20. Ovsepyan A.L., Smirnov A.A., Pustozarov E.A., Mokhov D.E., Mokhova E.S., Trunin E.M. et al. Biomechanical analysis of the cervical spine segment as a method for studying the functional and dynamic anatomy of the human neck. *Ann Anat.* 2022;240:151856. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151856>.
21. Доль А.В., Доль Е.С., Иванов Д.В. Биомеханическое моделирование вариантов хирургического реконструктивного лечения спондилолистеза позвоночника на уровне L4–L5. *Российский журнал биомеханики.* 2018;22(1):31–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36335567>.
22. Dol A.V., Dol E.S., Ivanov D.V. Biomechanical modeling of options for surgical reconstructive treatment of spinal spondylolisthesis at the L4–L5 level. *Russian Journal of Biomechanics.* 2018;22(1):31–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36335567>.
23. Agarwal A., Agarwal A., Goel V. The endplate morphology changes with change in biomechanical environment following discectomy. *Int J Clin Exp Med.* 2013;4(7A):8–17. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2013.47A1002>.
24. Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021;20(2):389–401. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01403-7>.
25. Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Мохова Е.С., Тероева Ю.А. и др. Анатомическая оценка изолированного влияния биомеханических факторов на процесс формирования смещений дискового материала за пределы пространства межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника в структуре дорсопатий. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2022;6(2):32–44. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2022602132>.
26. Yakovlev E.V., Smirnov A.A., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Mokhova E.S., Teroeva Yu.A. et al. Anatomical assessment of the biomechanical factors isolated influence on the process of disc material displacements beyond the of intervertebral space within the cervical spine segment in the structure of dorsopathies. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2022;6(2):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/operhirurg2022602132>.
27. Yakovlev E.V., Ovsepyan A.L., Smirnov A.A., Safronova A.A., Starchik D.A., Zhivolupov S.A. et al. Reproducing morphological features of intervertebral disc using finite element modeling to predict the course of cervical spine dorsopathy. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11:e0118. Available at: <https://romj.org/2022-0118>.
28. Shea M., Edwards W.T., White A.A., Hayes W.C. Variations of stiffness and strength along the human cervical spine. *J Biomech.* 1991;24(2):95–107. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(91\)90354-p](https://doi.org/10.1016/0021-9290(91)90354-p).
29. Diotalevi L., Bailly N., Wagnac É., Mac-Thiong J.M., Goulet J., Petit Y. Dynamics of spinal cord compression with different patterns of thoracolumbar burst fractures: Numerical simulations using finite element modelling. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2020;72:186–194. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.12.023>.
30. Stoner K.E., Abode-Iyamah K.O., Fredericks D.C., Viljoen S., Howard M.A., Grosland N.M. A comprehensive finite element model of surgical treatment for cervical myelopathy. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2020;74:79–86. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.02.009>.
31. Yang S., Qu L., Yuan L., Niu J., Song D., Yang H., Zou J. Finite Element Analysis of Spinal Cord Stress in a Single Segment Cervical Spondylotic Myelopathy. *Front Surg.* 2022;9:849096. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.849096>.
32. Kitahama Y., Ohashi H., Namba H., Sakai K., Shizuka H., Miyake H. Finite element method for nerve root decompression in minimally invasive endoscopic spinal surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2021;14(3):628–635. <https://doi.org/10.1111/ases.12879>.

Информация об авторах:

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., заведующий неврологическим отделением, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; и. о. заведующего кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1; vmeda-ev@mail.ru

Овсепьян Артур Левонович, биомедицинский инженер, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Инструментальная, д. 2; aqturovsepyan@gmail.com

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10А, стр. 1; savmeda@yandex.ru

Гневyshev Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; evg-gnevyshev@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; Acting Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; vmeda-ev@mail.ru

Artur L. Ovsepyan, Biomedical Engineer, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 2, Instrumentalnaya St., St Petersburg, 197022, Russia; aqturovsepyan@gmail.com

Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru

Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10A, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; savmeda@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3rd Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., 192171, Russia, St Petersburg; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; evg-gnevyshev@yandex.ru

Взаимосвязь между стоматологическим статусом и когнитивными функциями

М.Ю. Максимова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

Н.А. Цаликова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0684-2845>, ninatsalikova@mail.ru

Л.В. Дубова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2651-2699>, dubova.l@gmail.com

И.М. Сурмило¹, <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>, imsurmilo@yandex.ru

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

² Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

В связи с отчетливой тенденцией старения населения в мире увеличивается число пациентов с когнитивными нарушениями, что стало значимой социальной проблемой. Исследования, проведенные ранее, предполагают взаимосвязь здоровья полости рта и когнитивного статуса. Общеизвестно, что полость рта является составляющей не только челюстно-лицевой области, но и показателем общего состояния здоровья. В этой статье подчеркивается связь между зубочелюстной системой и когнитивными функциями. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что во время жевания наблюдается активация соматосенсорных областей коры, дополнительной моторной коры, островка и других областей, включая полосатое тело, таламус и мозжечок. Согласно результатам клинических исследований у пациентов с деменцией отмечалось значительное снижение гигиенического статуса полости рта, прогрессирующее течение заболеваний пародонта, а также значительно выраженная потеря зубов. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что снижение когнитивных способностей может быть связано с жевательной дисфункцией. Жевательная дисфункция, как обобщающий термин, относится к состоянию, при котором жевание нарушается из-за структурных факторов (например, потери зубов) или функциональных факторов (например, более слабой силы прикуса или ухудшения жевательной способности). Представленные данные подтверждают гипотезу о возможной связи между жеванием, стоматологическим статусом и когнитивными функциями. По этой причине поддержание и восстановление жевательной системы важны для профилактики снижения когнитивных способностей. Эта проблема требует дальнейших клинических междисциплинарных исследований по оценке когнитивных функций и состояния здоровья полости рта.

Ключевые слова: жевание, когнитивные нарушения, деменция, стоматологический статус, когнитивные функции

Для цитирования: Максимова М.Ю., Цаликова Н.А., Дубова Л.В., Сурмило И.М. Взаимосвязь между стоматологическим статусом и когнитивными функциями. *Медицинский совет*. 2022;16(14):57–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-57-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship between oral health status and cognitive functions

Marina Yu. Maximova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

Nina A. Tsalikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0684-2845>, ninatsalikova@mail.ru

Liubov V. Dubova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2651-2699>, dubova.l@gmail.com

Irina M. Surmilo¹, <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>, imsurmilo@yandex.ru

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

² Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

With global increases in the aging population, the number of patients with cognitive decline is greatly increasing, which has become a big social problem. The studies conducted previously suggest the possible relationship between oral health and cognitive status. It is well-known, that the oral cavity is an important component not only the maxillofacial region, but also a contributor of general health. In this article, we highlight the relationship among dentoalveolar system and the cognitive functions. Studies using functional magnetic resonance imaging revealed that during mastication there is activation of somatosensory cortical areas, the supplementary motor area, insula, and other areas including the striatum, thalamus and cerebellum. According to the results of the clinical studies, patients with dementia have demonstrated poor oral hygiene, greater incidence of periodontal diseases and tooth loss. Accumulating evidence suggests that cognitive decline may be associated with masticatory dysfunction. Masticatory dysfunction, as an umbrella term, refers to a debilitating condition in which normal masticatory function is compromised due to structural factors (e.g., tooth loss) or functional factors (e.g., weaker biting

force or poorer masticatory performance). The presented data support the hypothesis that there is a possible relationship between mastication, oral health status and cognitive functions, therefore maintenance and adequate restoration of the whole masticatory system are important for the prevention of cognitive decline. This problem requires further clinical interdisciplinary studies, assessing cognitive abilities and oral health.

Keywords: mastication, cognitive impairment, dementia, dental status, cognitive functions

For citation: Maximova M.Yu., Tsalikova N.A., Dubova L.V., Surmilo I.M. Relationship between oral health status and cognitive functions. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-57-62>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие ознаменовалось проведением большого количества исследований, посвященных поиску факторов риска и эффективности различных профилактических вмешательств при когнитивных нарушениях и деменции, среди которых появились отдельные исследования, позволяющие предположить наличие взаимосвязи между стоматологическим статусом и когнитивными функциями [1].

К высшим психическим (когнитивным) функциям относятся наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Под когнитивными нарушениями понимается субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [2].

Исследования на животных моделях

Исследования на животных моделях были посвящены изучению функции жевания и изменениям, которые одновременно происходят в головном мозге. Для этого создавались различные варианты жевательной дисфункции – методики, которые обычно применяются для изучения взаимосвязи между жеванием и когнитивными функциями. Чаще всего это удаление зубов (частичное или полное), поддержание порошковой, жидкой или твердой диеты; повышение высоты прикуса (путем добавления материала на окклюзионную поверхность зубов).

По итогам экспериментальных исследований на мышах было показано, что нарушение жевательной функции приводило к изменениям в процессах обучения и памяти, происходящим вследствие снижения количества и активности нейронов гиппокампа [3, 4].

В другом исследовании при содержании животных на порошковой диете отмечалось снижение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF), белка c-Fos и бромдеоксиуридина (BrdU), а также уменьшение плотности нейронов в первичной моторной области, зубчатой извилине гиппокампа и префронтальной коре. Это вызывало угнетение нейрогенеза, перестройку нейро-

нальной трофической активности и образование новых синапсов [5–7].

Также было отмечено, что снижение жевательной функции в молодом возрасте у животных вызывает хронический стресс, который приводит к постепенному ухудшению способности узнавать и запоминать предметы [8].

Клинические исследования по изучению взаимосвязи между стоматологическим статусом и когнитивными функциями

Существуют данные, что при старении происходит снижение физических и функциональных возможностей организма. Также можно отметить, что лица пожилого возраста имеют высокий риск развития болезней пародонта, потери зубов, орофациальных болевых синдромов, различных поражений слизистой оболочки полости рта. Все это приводит к проблемам с жеванием, изменениям в питании, эстетическим, психологическим и социальным проблемам [9].

Заболевания пародонта, наравне с кариесом и его осложнениями, являются причиной потери зубов. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности заболеваний пародонта, которая ассоциируется с возрастом: в возрасте старше 65 лет заболевания пародонта обнаруживаются в 60% случаев [10]. Одной из причин возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта является скопление микробного налета при неудовлетворительной гигиене полости рта, особенно у пожилых людей. Существуют сведения о взаимосвязи между заболеваниями пародонта и нарушениями когнитивных функций вне зависимости от пола, возраста и уровня образования [11]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у 66% пациентов, проживающих в психогериатрических учреждениях, наблюдаются болезни пародонта, частота которых в три раза больше по сравнению с пациентами с сохраненными когнитивными функциями [12]. Лица пожилого возраста с деменцией также имеют значительно большее количество оставшихся корней зубов, кариозных зубов и более высокую распространенность кариеса корня по сравнению с пациентами без деменции [13].

Можно предположить также обратную причинно-следственную связь: когнитивные нарушения приводят к неудовлетворительной гигиене полости рта, следствием которой являются болезни пародонта. Результаты ранее

проведенных исследований свидетельствуют о возможной взаимосвязи между пародонитом и возникновением когнитивных нарушений, а также повышенным риском развития болезни Альцгеймера [14]. Однако эти исследования имеют короткий период наблюдения (6 мес. и 3 года соответственно).

Высказывается мнение о том, что наиболее вероятным механизмом, связывающим эти патологические состояния, является поддержание хронического системного воспаления. Показано, что повышение уровня медиаторов воспаления при пародоните ассоциируется с более высоким содержанием тау-протеина и белков A β 1-42 и A β 1-40 в плазме крови [15–18]. Установлено, что тау-протеин и A β -белки при гиперфосфорилировании образуют фибриллярные структуры в виде бляшек и связаны с возникновением болезни Альцгеймера. Существует также предположение, что лица, восприимчивые к болезням пародонта, имеют более высокий уровень воспалительного ответа. При этом значительно выраженная системная воспалительная реакция наблюдается не только в тканях пародонта.

Исследователи выдвигают гипотезу о том, что количество оставшихся зубов напрямую связано с когнитивными функциями. Наличие менее 9 зубов в полости рта коррелирует с развитием деменции и когнитивных нарушений [19, 20].

В исследованиях P. Stein et al. при изучении аллеля гена ApoE (одного из наиболее известных маркеров болезни Альцгеймера) была показана взаимосвязь между потерей зубов и развитием деменции. Наличие деменции у 21,5% пациентов коррелировало с количеством оставшихся зубов (от 0 до 9) [21].

Лица пожилого возраста с когнитивными нарушениями чаще сообщают о трудностях при жевании твердой пищи, более склонны к полной потере зубов, а также не носят зубные протезы по сравнению с лицами с сохраненными когнитивными функциями. В группе пациентов с когнитивными нарушениями у лиц с зубными протезами часто образуются болезненные, долго не заживающие декубитальные язвы полости рта, в т. ч. пролежни/намины [22]. Данная категория пациентов имеет сниженную жевательную функцию и употребляет более мягкую пищу. Следствием этого является нарушение процесса естественного самоочищения полости рта, аккумуляция микробного налета и повышение риска развития кариеса и его осложнений. Объяснением возникающих изменений может быть деменция, которая проявляется пренебрежением личной гигиеной и гигиеной полости рта, которое приводит к развитию стоматологической патологии, увеличивая риск преждевременной потери зубов. Таким образом, формируется порочный круг, включающий деменцию и ухудшение здоровья полости рта, которые негативно влияют друг на друга.

Отмечено, что при снижении когнитивных функций наблюдается тенденция к ухудшению состояния полости рта [23, 24]. Более того, у пожилых пациентов с деменцией отмечаются множественные сочетания различных форм стоматологической патологии, связанной с тверды-

ми тканями зубов (в т. ч. кариес коронки и кариес корня), тканями пародонта (кровоточивость десен, пародонтальные карманы, зубной налет), поражениями слизистой оболочки полости рта и сниженной продукцией слюны/ксеростомией [13, 25].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о возможной двусторонней взаимосвязи между состоянием полости рта и деменцией. С одной стороны, проведение ежедневной гигиены полости рта может осложняться при снижении когнитивных функций. С другой стороны, ухудшение состояния полости рта также может приводить к когнитивным расстройствам. Полагают, что уменьшение количества зубов в молодом возрасте является предиктором развития деменции, так же как и другие факторы ухудшения здоровья полости рта [26–28]. Взаимосвязь между количеством зубов и когнитивными функциями обнаружена во многих исследованиях. Подобные результаты были получены в Шанхайском исследовании, участниками которого были 3 000 пациентов в возрасте 60 лет и старше. Исследователи установили значительно меньшее количество зубов у пациентов с деменцией по сравнению с пациентами, у которых выявлены умеренные когнитивные нарушения (MCI), и пациентами с сохраненными когнитивными функциями (18,7, 11,8 и 9,3 отсутствующих зуба соответственно) [26]. В данном исследовании также было установлено, что пациенты с меньшим количеством зубов в полости рта имели повышенную колонизацию полости рта пародонтопатогенными бактериями. Данные крупных клинических когортных исследований свидетельствуют о более высоких показателях когнитивных функций у лиц с достаточной жевательной эффективностью/либо имеющих большее количество функциональных групп зубов, в т. ч. при протезировании, с учетом большого количества сопутствующих факторов [29]. Полученные данные позволяют предположить, что негативное влияние уменьшения количества зубов на когнитивный статус может быть преодолено при сохранении жевательной эффективности.

Роль здоровья полости рта в патогенезе развития деменции изучена недостаточно и, по-видимому, включает в себя большое количество различных факторов. Так, неудовлетворительное состояние полости рта может вызывать боль, инфекционные поражения и снижение вкусовых ощущений, которые могут изменять нейронный поток, функциональную память и мотивацию. Кроме того, установлено, что пациенты с болезнью Альцгеймера имеют сниженную функцию глотания, что также приводит к снижению способности к употреблению определенной пищи и, в свою очередь, влияет на микробиоту полости рта и состояние здоровья в целом.

Результаты МРТ-морфометрического исследования пациентов без деменции выявили патологическую атрофию гиппокампа, хвостатого ядра и височной доли правого полушария большого мозга у пациентов с адентией, что позволяет предположить, что потеря зубов увеличивает риск развития атрофического процесса в областях, связанных с процессами памяти и обучения [30].

Влияние физической активности на когнитивный статус

Согласно данным проведенных исследований, физическая активность является нефармакологическим методом поддержания и улучшения когнитивных функций головного мозга в течение всей жизни [31]. Предполагается, что физическая активность может замедлять старение и уменьшать интенсивность атрофического процесса в гиппокампе, височной и лобной области. Атрофия гиппокампа связана с возникновением когнитивных нарушений и деменции, а также является нейровизуализационным биомаркером доклинической стадии болезни Альцгеймера [32]. Таким образом, отсутствие физической активности и малоподвижный образ жизни являются потенциальными факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции.

В недавних исследованиях был показан положительный эффект мышечного напряжения на когнитивный статус, что объясняется повышением уровня нейротрофинов (нейротрофического фактора мозга – BDNF) в гиппокампе [33]. Повышение BDNF обусловлено высвобождением в кровоток миокинов – FND5 (иризина) и катепсина В, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и активируют образование нейроспецифических белков [34, 35].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) имеет большое значение в поддержании познавательных функций. Высокий уровень BDNF связан с адаптивной нейропластичностью, что снижает активность окислительного стресса и интенсивность накопления метаболитов, вовлеченных в процесс образования нейropатологических маркеров болезни Альцгеймера, таких как бета-амилоид и тау-протеин [36].

При выполнении различных жевательных движений, включающих одностороннее или двустороннее жевание жевательной резинки, была выявлена повышенная активность нейронов в правой префронтальной коре, островке, таламусе, передних отделах полушарий мозжечка, поясной извилине, первичной моторной и премоторной коре, а также увеличение мозгового кровотока. Эти области чаще всего вовлекаются в патологический процесс при ухудшении познавательных функций и когнитивного статуса. Таким образом, стимуляция активности и поддержание кровоснабжения мозга, обеспечиваемые жеванием, могут снизить вероятность возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений.

Существуют основания предполагать, что при потере зубов и снижении активности жевательных и мимических мышц также возрастает риск возникновения когнитивных расстройств [37, 38].

Однако в некоторых исследованиях не прослеживается взаимосвязь между стоматологическими проблемами и когнитивными нарушениями. Показано, что пациенты с отсутствующими зубами не находились в группе риска развития деменции [39]. В другом исследовании отмечено, что потеря зубов не была связана с деменцией, однако данные ограничивались включением пациентов с низким уровнем образования [40].

В настоящее время существует гипотеза о том, что определенные области мозга, отвечающие за процессы познания, вовлечены в осуществление процесса жевания. Поэтому ухудшение жевательной функции или окклюзии может сопровождаться снижением активации этих областей мозга и приводить к когнитивным нарушениям.

Длительное время считалось, что стоматологические проблемы возникают из-за трудностей при осуществлении ухода за полостью рта в случаях ухудшения когнитивных функций, памяти и физических способностей у пациентов с деменцией. Однако в недавних исследованиях высказывается предположение, что потеря зубов и окклюзионная дисфункция также могут влиять на когнитивные функции и вызывать развитие деменции [41].

Прием пищи и жевание, по-видимому, поддерживают ежедневную физиологическую стимуляцию сетей мультисенсорной интеграции и мультимодальной координации коры головного мозга с обонятельными, вкусовыми, слуховыми, зрительными и соматосенсорными афферентными нервными сигналами. Нейровизуализационные исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показали, что во время жевания возникает активация нескольких областей головного мозга (первичной соматосенсорной коры, первичной моторной коры, дополнительной моторной коры, премоторной коры, префронтальной коры, островка, задней теменной коры, таламуса, стриатума и мозжечка). Потеря зубов оказывает влияние на координацию зубного ряда той же дуги, а также зубного ряда на противоположной дуге во время жевания и может вызывать сенсорную и моторную реорганизацию коры головного мозга [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо учитывать сложность взаимосвязи и длительный период наблюдения между причиной и следствием. Сохраненная жевательная функция ассоциируется с более высокими показателями когнитивного статуса. Также должны рассматриваться другие компоненты данной взаимосвязи: жевание является начальной фазой пищеварения, связано с повышенной активацией сети внимания, обеспечивает сохранение здоровья в целом и поддержание социальных контактов. Согласованная работа всех частей жевательной системы направлена на сохранение когнитивных функций.

Проблема взаимосвязи между стоматологическим статусом и когнитивными функциями является актуальной и дискуссионной. Кроме того, обсуждаемая проблема имеет теоретическое значение и практическое применение, т. к. обеспечение восстановления жевательной функции не только позволит решить эстетические, функциональные, психологические проблемы пациентов, но и будет также способствовать профилактике когнитивных нарушений и деменции.



Поступила / Received 11.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2022
Принята в печать / Accepted 12.07.2022

Список литературы / References

- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 192 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01007886128>. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01007886128>.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9609495>. Yakhno N.N. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2006;11(1):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9609495>.
- Ono Y, Yamamoto T, Kubo K.Y., Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2010;37(8):624–640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02079.x>.
- Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T. Reduced mastication impairs memory function. *J Dent Res*. 2017;96(9):1058–1066. <https://doi.org/10.1177/0022034517708771>.
- Okihara H, Ito J, Kokai S, Ishida T, Hiranuma M, Kato C. et al. Liquid diet induces memory impairment accompanied by a decreased number of hippocampal neurons in mice. *J Neurosci Res*. 2014;92(8):1010–1017. <https://doi.org/10.1002/jnr.23383>.
- Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Hirano S. Soft-diet feeding inhibits adult neurogenesis in hippocampus of mice. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2009;50(3):117–124. <https://doi.org/10.2209/tdcpublish.50.117>.
- Nose-Ishibashi K, Watahiki J, Yamada K, Maekawa M, Watanabe A., Yamamoto G. et al. Soft-diet feeding after weaning affects behavior in mice: Potential increase in vulnerability to mental disorders. *Neuroscience*. 2014;263:257–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.065>.
- Kawahata M, Ono Y, Ohno A, Kawamoto S, Kimoto K, Onozuka M. Loss of molars early in life develops behavioral lateralization and impairs hippocampus-dependent recognition memory. *BMC Neurosci*. 2014;15:4. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-4>.
- Kassebaum N.J., Smith A.G.C., Bernabé E., Fleming T.D., Reynolds A.E., Vos T. et al. GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380–387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>.
- Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J.L., Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>.
- Gil-Montoya J.A., Sanchez-Lara I., Carnero-Pardo C., Fornieles F., Montes J., Vilchez R. et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*. 2015;86(2):244–253. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140340>.
- Zenthofer A., Baumgart D., Cabrera T., Rammelsberg P., Schröder J., Corcodel N., Hassel A.J. Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia: an observational study. *Odontology*. 2017;105(2):208–215. <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0246-5>.
- Delwel S., Binnekade T.T., Perez R.S., Hertogh C.M., Scherder E.J., Lobbezoo F. Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin Oral Invest*. 2017;21(1):17–32. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1934-9>.
- Holmer J., Eriksdotter M., Schultzberg M., Pussinen P.J., Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287–1298. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13016>.
- Kamer A.R., Fortea J.O., Videla S., Mayoral A., Janal M., Carmona-Iragui M. et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's Dement (Amst)*. 2016;2:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.01.001>.
- Kamer A.R., Craig R.G., Dasanayake A.P., Brys M., Glodzik-Sobanska L., de Leon M.J. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement*. 2008;4(4):242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.004>.
- Gil-Montoya J.A., Barrios R., Santana S., Sanchez-Lara I., Pardo C.C., Fornieles-Rubio F. et al. Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. *J Periodontol*. 2017;88(10):1051–1058. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170071>.
- Leira Y., Carballo Á., Orlandi M., Aldrey J.M., Pias-Peleiteiro J.M., Moreno F. et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2020;47(5):561–571. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13267>.
- Stein P.S., Desrosiers M., Donegan S.J., Yepes J.F., Kryscio R.J. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(10):1314–1322. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0046>.
- Zuluaga D.J.M., Montoya J.A.G., Contreras C.I., Herrera R.R. Association between oral health, cognitive impairment and oral health-related quality of life. *Gerodontology*. 2012;29(2):e667–673. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2011.00542.x>.
- Stein P.S., Kryscio R.J., Desrosiers M., Donegan S.J., Gibbs M.B. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res*. 2010;89(5):473–477. <https://doi.org/10.1177/0022034509357881>.
- Syrjala A.M., Ylostalo P., Sulkava R., Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health Examination Survey in Finland. *Acta Odontol Scand*. 2007;65(2):103–108. <https://doi.org/10.1080/00016350601083521>.
- Martande S.S., Pradeep A.R., Singh S.P., Kumari M., Suke D.K., Raju A.P. et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease Other Dement*. 2014;29(6):498–502. <https://doi.org/10.1177/1533317514549650>.
- Ribeiro G.R., Costa J.L., Ambrosano G.M., Garcia R.C. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2012;114(3):338–343. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.03.028>.
- Delwel S., Binnekade T.T., Perez R.S.G.M., Hertogh C.M.P.M., Scherder E.J.A., Lobbezoo F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: A comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clinical Oral Investig*. 2018;22(1):93–108. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2264-2>.
- Luo J., Wu B., Zhao Q., Guo Q., Meng H., Yu L. et al. Association between tooth loss and cognitive function among 3063 Chinese older adults: A community-based study. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120986>.
- Park H., Suk S.H., Cheong J.S., Lee H.S., Chang H., Do S.Y., Kang J.S. Tooth loss may predict poor cognitive function in community-dwelling adults without dementia or stroke: The PRESENT project. *Journal of Korean Medical Science*. 2013;28(10):1518–1521. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.10.1518>.
- Takeuchi K., Ohara T., Furuta M., Takeshita T., Shibata Y., Hata J. et al. Tooth loss and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(5):e95–e100. <https://doi.org/10.1111/jgs.14791>.
- Miquel S., Aspiras M., Day J.E.L. Does reduced mastication influence cognitive and systemic health during aging? *Physiology Behav*. 2018;188:239–250. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.018>.
- Kobayashi T., Kubota M., Takahashi T., Nakasato A., Nomura T., Furuya J., Kondo H. Effects of tooth loss on brain structure: A voxel-based morphometry study. *Journal of Prosthodontic Research*. 2018;62(3):337–341. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.12.007>.
- Bittner N., Jockwitz C., Mühleisen T.W., Hoffstaedt F., Eickhoff S.B., Moebus S. et al. Combining lifestyle risks to disentangle brain structure and functional connectivity differences in older adults. *Nat Commun*. 2019;10(1):621. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08500-x>.
- Arenaza-Urquijo E.M., de Flores R., Gonneaud J., Wirth M., Urry V., Callewaert W. et al. Distinct effects of late adulthood cognitive and physical activities on gray matter volume. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(2):346–356. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9617-3>.
- Wang R., Holsinger R.M.D. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev*. 2018;48:109–121. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.002>.
- Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D. et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.
- Moon H.Y., Becke A., Berron D., Becker B., Sah N., Benoni G. et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion is Associated with Memory Function. *Cell Metab*. 2016;24(2):332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>.
- Tapia-Arancibia L., Aliaga E., Silhol M., Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>.
- Erickson K.I., Prakash R.S., Voss M.W., Chaddock L., Heo S., McLaren M. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2010;30(15):5368–5375. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>.
- Lopez-Chaichio L., Padial-Molina M., O'Valle F., Gil-Montoya J.A., Catena A., Galindo-Moreno P. Oral health and healthy chewing for healthy cognitive ageing: A comprehensive narrative review. *Gerodontology*. 2021;38(2):126–135. <https://doi.org/10.1111/ger.12510>.
- Syrjala A.M., Ylostalo P., Ruoppi P., Komulainen K., Hartikainen S., Sulkava R., Knuuttila M. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or

- older. *Gerodontology*. 2012;29(1):36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x>.
40. Arrivé E., Letenneur L., Matharan F., Laporte C., Helmer C., Barberger-Gateau P. et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: A longitudinal cohort study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2012;40(3):230–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00650.x>.
41. Jou Y.T. Dental deafferentation and brain damage: A review and a hypothesis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(4):231–237. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.013>.
42. Lin C.S. Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0693-z>.

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; профессор кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 7003900736; Research ID: C-7408-2012; SPIN-код: 5389-7907; ncnmaximova@mail.ru

Цаликова Нина Амурхановна, д.м.н., профессор, декан факультета дополнительного профессионального образования, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии и гнатологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 3609543100; SPIN-код: 9900-4825; ninatsalikova@mail.ru

Дубова Любовь Валерьевна, д.м.н., профессор, главный врач поликлиники Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии Университетской клиники Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 9а; заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 9814-6962; dubova.l@gmail.com

Сурмило Ирина Михайловна, аспирант кафедры ортопедической стоматологии и гнатологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; imsurmilo@yandex.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Professor, Division of Diseases of the Nervous System, Department of Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 7003900736; Research ID: C-7408-2012; ncnmaximova@mail.ru

Nina A. Tsalikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Additional Professional Education, Head of the Department of Prosthodontics and Gnathology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 3609543100; ninatsalikova@mail.ru

Liubov V. Dubova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Prosthodontics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dubova.l@gmail.com

Irina M. Surmilo, Postgraduate Student of the Department of Prosthodontics and Gnathology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; imsurmilo@yandex.ru

Аудиологический скрининг школьников: международный опыт и рекомендации

С.С. Чибисова^{1✉}, svemas@yandex.ru, И. Альшарджаби², А.С. Зюзин¹, Е.Р. Цыганкова¹, В.И. Попадюк², Г.А. Таварткиладзе¹, И.М. Кириченко²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Нарушение слуха в детском возрасте затрудняет речевое развитие и обучение, что является одной из причин плохой успеваемости. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных позволяет выявлять и компенсировать врожденную тугоухость в первые месяцы жизни ребенка. Прогрессирующие или приобретенные стойкие нарушения слуха могут развиваться в более позднем возрасте вследствие генетических причин, внутриутробных или постнатальных инфекций, воспалительных заболеваний среднего уха, избыточного воздействия шума при прослушивании персональных аудиоустройств. Распространенность нарушений слуха среди детей 9-летнего возраста возрастает втрое по сравнению с врожденной тугоухостью. Аудиологический скрининг школьников входит в концепцию выявления тугоухости на протяжении всей жизни. В статье представлены международный опыт и рекомендации организации программ аудиологического скрининга школьников. Рекомендована обязательная проверка слуха детям перед поступлением в школу и повторение скрининга в процессе обучения. Базовым методом является тональная аудиометрия на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц при интенсивности стимула 20 дБ. Также целесообразно проведение отоскопии и тимпанометрии, исследование шепотной речью имеет низкую чувствительность. Основной организационной проблемой является недостаточная явка детей, направленных по результатам скрининга для подтверждающей диагностики. Описаны современные подходы к профилактике нарушений слуха у детей школьного возраста, лечению и реабилитации. При планировании программ аудиологического скрининга необходимо обеспечить достаточные кадровые и материально-технические ресурсы, мониторинг результатов и контроль качества, эффективное взаимодействие всех заинтересованных сторон.

Ключевые слова: нарушение слуха, тугоухость, аудиологический скрининг школьников, протокол скрининга, аудиометрия, рекомендации, международный опыт

Для цитирования: Чибисова С.С., Альшарджаби И., Зюзин А.С., Цыганкова Е.Р., Попадюк В.И., Таварткиладзе Г.А., Кириченко И.М. Аудиологический скрининг школьников: международный опыт и рекомендации. *Медицинский совет*. 2022;16(14):63–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-63-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

School hearing screening: international experience and recommendations

Svetlana S. Chibisova^{1✉}, svemas@yandex.ru, Eattidal Alsharjabi², Andrey S. Zyuzin¹, Evgeniya R. Tsigankova¹, Valentin I. Popadyuk², George A. Tavartkiladze¹, Irina M. Kirichenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Permanent childhood hearing loss is crucial for speech development and restricts learning abilities. Universal newborn hearing screening programs are well established to detect congenital hearing loss and address the need of hearing-impaired babies. Progressive or acquired permanent hearing loss can manifest later due to genetic causes, intrauterine or postnatal infections, middle ear diseases and excessive exposure to noise when listening the personal audio devices. The hearing loss prevalence in the population of 9 year-olds three times higher compared with newborns. School hearing screening is a part of hearing across the lifespan conception. The article presents international experience and recommendations for the organization of school hearing screening programs. A school-entry hearing test is mandatory, other grades might be screened also. The basic method is pure tone audiometry at frequencies of 500, 1 000, 2 000, 4 000 Hz at 20 dB. Otoscopy and tympanometry can be performed also, while whisper voice speech test is of low sensitivity. The main hearing screening issue is low follow-up of referrals to ascertain audiological assessment. Modern approaches to the prevention of hearing loss in schoolchildren and management of hearing impairments are described. Planning of hearing screening programs requires sufficient human and logistical resources, monitoring of results and quality improvement, all stakeholders engagement.

Keywords: hearing impairment, hearing loss, school hearing screening, screening protocol, pure tone audiometry, guidelines, international experience

For citation: Chibisova S.S., Alsharjabi E., Zyuzin A.S., Tsigankova E.R., Popadyuk V.I., Tavartkiladze G.A., Kirichenko I.M. School hearing screening: international experience and recommendations. *Meditinskii Sovet*. 2022;16(14):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-63-69>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Универсальный аудиологический скрининг новорожденных позволяет выявлять врожденную тугоухость и компенсировать нарушенную слуховую функцию в первые месяцы жизни ребенка. Вместе с тем прогрессирующие или приобретенные нарушения слуха могут развиваться в более позднем возрасте. В отсутствие жалоб на боль и дискомфорт в ушах, ухудшение слуха, а также внимания родителей, медиков и педагогов нарушения слуха нередко остаются нераспознанными. Дети не получают необходимого лечения для предотвращения стойких нарушений слуха или реабилитационных мероприятий в случае уже сформировавшейся стойкой тугоухости. Нарушение слуха затрудняет речевое развитие и обучение, является препятствием к усвоению материала на уроках и академической успеваемости, а также к полноценному общению и социализации¹.

Доступное образование, в т. ч. для лиц с ограниченными возможностями, является одной из целей устойчивого развития, декларируемых Организацией Объединенных Наций. По глобальным оценкам Всемирной организации здравоохранения, 34 млн детей в мире имеют социально значимые нарушения слуха, при этом около 60% случаев тугоухости являются предотвратимыми [1]. Распространенность стойких нарушений слуха среди детей 9-летнего возраста возрастает почти втрое по сравнению с врожденными формами [2]. Поэтому скрининг нарушений слуха у детей школьного возраста входит в концепцию выявления тугоухости на протяжении всей жизни² [3].

ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Причины нарушения слуха можно классифицировать в зависимости от уровня локализации патологического состояния. Кондуктивная тугоухость возникает при нарушении звукопроводения при механической обтурации наружного слухового прохода серными пробками, инородными телами или патологическими выделениями. Нарушение звукопроводения в среднем ухе может быть вызвано воспалительными гнойными или негнойными процессами в барабанной полости (острый и хронический гнойный отит, экссудативный средний отит, адгезивный средний отит), острым воспалением или стойкой дисфункцией слуховой трубы, перфорацией барабанной перепонки, посттравматической или врожденной патологией слуховых косточек.

Сенсоневральная тугоухость, выявляемая в дошкольном и школьном возрасте в отсутствие точно установленной приобретенной причины, с большой вероятностью обусловлена патологическими мутациями в генах, кодирующих синтез структурных белков внутреннего уха, при этом нарушение слуха может быть врожденным или проявиться в постнатальном периоде. Среди детей с подтвержденной наследственной сенсоневральной тугоухостью от 13 до 26% не были выявлены программой аудиологического скрининга новорожденных [4, 5]. Систематический обзор исследований по сочетанному аудиологическому и генетическому скринингу показал, что генетические мутации выявляются у 1,4% новорожденных с отрицательным результатом аудиологического скрининга [6].

Позднее начало характерно для половины случаев тугоухости, вызванной внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией [7]. Приобретенная сенсоневральная тугоухость может возникнуть по причине инфекционных заболеваний (корь, паротит, краснуха, грипп), применения ототоксических препаратов (аминогликозиды, препараты платины), черепно-мозговых травм. В редких случаях причиной нарушений слуха являются нейродегенеративные заболевания, вовлекающие слуховые нервы и центральные слуховые проводящие пути (нейрофиброматоз). Эти заболевания относят к факторам риска по тугоухости с требованием направления на аудиологическое обследование [8].

В последнее время особое значение придают риску необратимого поражения слуховых рецепторов при избыточном шумовом воздействии, связанным с продолжительным прослушиванием школьниками персональных аудиоустройств [9].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ АУДИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ШКОЛЬНИКОВ

Первым исследованием оценки медицинской технологии аудиологического скрининга школьников считается обзор 2007 г. J. Bamford et al. На тот момент около 90% школ в Англии, Шотландии и Уэльсе обеспечивали проверку слуха детям перед поступлением в школу, однако было отмечено недостаточное количество доказательных исследований по данному вопросу, а также необходимость в единых национальных рекомендациях [10]. Результаты данного обзора были использованы для формирования рекомендаций по аудиологическому скринингу в детском возрасте Американской академией аудиологов³.

¹ World Health Organization. World report on hearing. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>.

² Там же.

³ American academy of audiology clinical practice guidelines: childhood hearing screening. 2011. Available at: https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/ChildhoodScreeningGuidelines.pdf_5399751c9ec216.42663963.pdf.

В 2011 г. на конгрессе Европейской федерации аудиологических обществ был утвержден Европейский консенсус по скринингу слуха детей дошкольного и школьного возраста [11]. Для реализации программ школьного скрининга в отношении раннего выявления, лечения и реабилитации детей с нарушениями слуха необходимо повышение осведомленности власти и общества, обмен знаниями и опытом между странами, использование информационных технологий и возможностей телемедицины при оказании сурдологической помощи. Представлен опыт польских аудиологов с использованием разработанной платформы по обследованию сенсорных функций у детей [12].

В 2021 г. программой по профилактике тугоухости и глухоты Всемирной организации здравоохранения были систематизированы результаты существующих практик в области аудиологического скрининга в разных возрастных группах, в т. ч. среди школьников⁴.

При формировании протокола программы необходимо четкое определение основных параметров скрининга: целевая популяция (все учащиеся, дети высокого риска, возрастные группы); целевое состояние (степень нарушения слуха, одно- или двустороннее), условия проведения (в школе, в медицинской организации). С учетом большого масштаба целевой популяции необходима предварительная оценка затрат на внедрение скрининга и его экономическая эффективность [13]. В соответствии с этим выбирают метод скрининговой проверки слуха (один или комбинацию методов), устанавливают критерии положительного результата скрининга, при которых необходимо направление на подтверждающую диагностику. Также при внедрении скрининговой программы определяют критерии качества, необходимые для мониторинга результатов и внесения изменений в протокол для повышения эффективности (охват целевой популяции, доля детей, выявленных скринингом, доля детей, прошедших подтверждающую диагностику).

Степень нарушения слуха. Рекомендовано выявление порогов слышимости на уровне 20 дБ, поскольку даже легкая степень нарушения слуха ограничивает способность к обучению. Однако в отсутствие звукоизолированного помещения при фоновом шуме выше 40 дБ увеличивается число положительных результатов скрининга, в т. ч. ложноположительных, что повышает нагрузку специалистов на этапе подтверждающей диагностики.

Возраст и частота проведения. Обязательной считается проверка слуха перед поступлением в школу. В странах, где посещение детского сада является ступенью школьного образования, проверка слуха детей в возрасте 3–7 лет также относится к аудиологическому скринингу школьников. По возможности, рекомендовано проведение проверки слуха в процессе обучения (например, в 1, 3, 5, 7 и 9-х классах).

Место проведения. Для обеспечения полного охвата аудиологическим скринингом место его проведения должно быть максимально приближено к учащимся, т. е. опти-

мальным считается организация скрининга в условиях школы. Также возможно проведение скрининга в медицинских организациях при организации комплексных медицинских осмотров или посещениях с целью вакцинации.

Персонал. В проведении аудиологического скрининга школьников могут участвовать учителя, средний медицинский персонал школ, другой персонал, прошедший соответствующую подготовку. Повторный скрининг и диагностическое обследование проводят специалисты сурдологи, аудиологи, оториноларингологи.

Диагностическая значимость является объективным показателем эффективности отдельного метода или всей программы скрининга. В зависимости от комбинации данных скрининга и подтверждающей диагностики итоговые результаты подразделяются на истинно положительные (TP – true positive), ложноположительные (FP – false positive), ложноотрицательные (FN – false negative) и истинно отрицательные (TN – true negative). На основании соотношения результатов вычисляют основные показатели диагностической ценности метода:

■ чувствительность – вероятность положительного результата скрининга у ребенка с нарушением слуха $TP/(TP + FN) \times 100\%$;

■ специфичность – вероятность получения отрицательного результата скрининга у ребенка без патологии слуха $TN/(TN + FP) \times 100\%$.

Критерии положительного/отрицательного результата скрининга должны выбираться таким образом, чтобы обеспечить наибольшую чувствительность и специфичность как в отношении конкретного метода, так и программы аудиологического скрининга в целом. Для повышения диагностической значимости скрининг может включать несколько этапов с повторным немедленным или отсроченным тестированием детей с положительным результатом [14].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве основного метода для аудиологического скрининга школьников, в т. ч. дошкольников начиная с 3-летнего возраста, применяют **тональную аудиометрию**. Обязательно проведение проверки на частотах 500, 1 000, 2 000 Гц, при этом диапазон исследуемых частот может составлять 250–8000 Гц. В старших классах желательно обследование на высоких частотах с учетом повышенного риска воздействия на слух избыточного шума и персональных аудиоустройств.

Для прохождения скрининга рекомендована интенсивность тестового стимула 20 дБ с однократным или многократным предъявлением. При проведении исследования в отсутствие шумоизоляции на частоте 500 Гц интенсивность может быть установлена на более высоком уровне. Исследование может проводиться с использованием стимулов нескольких интенсивностей, начиная с более высокого уровня, что способствует повышению специфичности теста и снижению числа детей, нуждающихся в подтверждающей диагностике, однако увеличивает длительность тестирования.

⁴ World Health Organization. Hearing screening: considerations for implementation. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032767>.

Возможно применение метода регистрации **отоакустической эмиссии** у детей младше 3 лет или при уровне психического развития, соответствующего трехлетнему возрасту.

Детям с положительным результатом скрининговой тональной аудиометрии при наличии оборудования и специально обученного персонала либо при участии врача-специалиста может быть проведена **отоскопия** и **тимпанометрия** для исключения патологии наружного и среднего уха. Критериями положительного скрининга при тимпанометрии является тимпанограмма типа В и типа С (при котором в качестве критического может учитываться различный уровень интратимпанального давления – от -150 до -200 даПа). Проведение тимпанометрии рекомендовано детям дошкольного и младшего школьного возраста с учетом высокой распространенности в данной возрастной группе экссудативных средних отитов.

Для скрининга слуха детей старше 9 лет может быть использован **тест разборчивости речи в шуме** (digit triplet test). Он является достаточно эффективной альтернативной тональной аудиометрии в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения или на удаленных территориях, поскольку для его проведения могут применяться специально разработанные для смартфонов приложения (например, hearWHO) [15, 16].

Не рекомендуется в качестве скринингового метода исследование слуха школьников **шепотной речью** по причине низкой чувствительности.

МИРОВОЙ ОПЫТ АУДИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ШКОЛЬНИКОВ

Несмотря на существующие рекомендации, аудиологический скрининг школьников не является повсеместной практикой. По данным проекта EUSCREEN, реализованного в 2018–2020 гг., в ходе которого изучались существующие программы аудиологического скрининга в 47 странах, универсальный (массовый) аудиологический скрининг школьников реализуется в 17 странах, еще в 8 странах скрининг осуществляется избирательно или нерегулярно [17]. Интенсивность, используемая в качестве критерия прохождения тональной аудиометрии, находится в диапазоне 20–40 дБ, в большинстве случаев – 30 дБ у детей 3–4 лет и 25 дБ – у детей старше 4 лет. В большинстве программ тестирование проводится на частотах 500–4000 Гц. Охват скринингом составляет 92–99%, доля детей, выявленных скринингом, – 7,6–7,9%, доля детей, прошедших подтверждающую диагностику, – 58–77%.

Систематический обзор 65 исследований по аудиологическому скринингу школьников, опубликованный M. Yong et al. в 2020 г., также свидетельствует о недостаточном широком внедрении программ скрининга, разнообразии протоколов и критериев [18]. В США скрининг реализуется в 66% штатов. В других странах реализованы пилотные программы, по результатам которых рекомендовано повсеместное внедрение, но информация о его результатах отсутствует. Большинство исследований основано на проведении тональной аудиометрии в школьных

условиях, критерием направления является отсутствие ответа на одной частоте (чаще всего 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц, с диапазоном 500–8000 Гц) на интенсивности 20 дБ. В качестве дополнительных методов исследования используются отоскопия, тимпанометрия, регистрация отоакустической эмиссии. Доля детей, выявленных с подозрением на нарушение слуха, варьирует от 0,16 до 15%. Как и в проекте EUSCREEN, отмечена проблема преемственности скрининга: доля детей с известными результатами полного аудиологического обследования составляет 10–65%.

В Республике Йемен, в которой не проводится универсальный аудиологический скрининг новорожденных, было проведено пилотное исследование слуховой функции среди 2 200 школьников начальных классов, средний возраст 7,5 лет. Протокол аудиологического скрининга включал отоскопию, аудиометрию тонами интенсивностью 20 дБ на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц. Критерием направления служило отсутствие ответа хотя бы на одной частоте с одной или двух сторон. По результатам скрининга у 11,6% детей выявлено нарушение слуха. Кондуктивная тугоухость I–II степени выявлена у 86% детей, самой частой причиной был острый и экссудативный средний отит. Сенсоневральная тугоухость диагностирована у 14% детей [19].

В России реализовано несколько пилотных исследований аудиологического скрининга школьников. А.В. Пашков с соавт. использовали автоматическую аудиометрию у 112 школьников (средний возраст 12 лет) с помощью специального аппаратно-программного комплекса на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц, точность исследования сравнивали с результатами стандартной тональной пороговой аудиометрии. Нарушения слуха выявлены у 20 (18%) пациентов, из них у 5 – сенсоневральная тугоухость [20].

Другое российское исследование включало выборку из 216 детей 1–11-х классов [21]. Протокол скрининга отличается от рекомендованного и включает отоскопию, тимпанометрию, регистрацию отоакустической эмиссии, исследование шепотной и разговорной речью. В результате у 44% детей не была зарегистрирована отоакустическая эмиссия с одной или обеих сторон. По результатам расширенной диагностики у 13 (6%) детей установлено нарушение слуха I–II степени.

Несмотря на отсутствие регулярных программ аудиологического скрининга, соответствующих международным рекомендациям, в России в течение многих лет проводится диспансеризация школьников. В соответствии с порядком наблюдения несовершеннолетних осмотр оториноларинголога в поликлинике обязателен детям в возрасте 1, 3, 6, 7, 15, 16, 17 лет (Приказ Минздрава России от 10.08.2017 №514н). При отоскопии может быть выявлена патология наружного и среднего уха, проверка слуха осуществляется шепотной речью с последующим направлением к сурдологу на аудиологическую диагностику. При наличии соответствующего оборудования возможно проведение тимпанометрии. Таким образом, скрининговая проверка слуха осуществляется перед посту-

плением в школу и в старших классах, однако нарушение слуха может быть пропущено у учащихся начальной и средней школы, что требует внесения изменений в действующие нормативные акты.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ НАРУШЕНИЙ СЛУХА, ВЫЯВЛЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АУДИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ШКОЛЬНИКОВ

Профилактика нарушений слуха у школьников заключается прежде всего в информировании детей, родителей и учителей о факторах риска по тугоухости, формированию правильных навыков гигиены ушей и безопасного слушания. Важную роль играет вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа, способных вызвать осложнения в виде сенсоневральной тугоухости [22]. Вакцинация от пневмококка показала высокую эффективность в предупреждении развития тяжелой тугоухости и глухоты вследствие менингита [23].

Кондуктивная тугоухость, связанная с обтурацией наружного слухового прохода серными массами и разнообразными инородными телами, успешно разрешается посредством соответствующих манипуляций. Нарушение слуха вследствие воспалительных заболеваний среднего уха корректируется медикаментозной терапией либо хирургическими вмешательствами. При острой, до 1 мес., патологии рецепторного аппарата улитки в достаточной степени эффективна системная терапия глюкокортикоидами, однако зачастую сложно установить период ухудшения слуха, особенно в случае односторонней тугоухости [24, 25].

Основным средством помощи детям с сенсоневральной тугоухостью является медицинская реабилитация, включающая слухопротезирование при нарушении слуха II–IV степени, в т. ч. при односторонних потерях [24, 25]. При легких потерях слуха необходимо обеспечить ребенку правильное размещение в классе (первые парты, лучше слышащим ухом к учителю), возможность отдохнуть от шума на перемене. При любых потерях слуха показана сурдопедагогическая коррекция.

Кохлеарная имплантация показана детям с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой [24–26]. Случаи тяжелой двусторонней потери слуха данного типа, как правило, выявляются своевременно в связи с наличием соответствующих жалоб. Аудиологический скрининг школьников эффективен в выявлении односторонней сенсоневральной глухоты, при которой также может быть рекомендована кохлеарная имплантация из внебюджетных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аудиологический скрининг школьников является наиболее эффективным способом своевременного выявления и оказания помощи детям с нарушением слуха. Несмотря на разработанные рекомендации и согласительные документы, существуют значительные различия в протоколах, используемых аудиологических тестах и критериях направления на подтверждающую диагностику и лечение. Для повышения надежности и эффективности программ аудиологического скрининга школьников, а также возможности сравнения результатов скрининга в разных странах, изучения эпидемиологии нарушений слуха в данной возрастной группе необходимо формирование стандартизированных протоколов. С другой стороны, неодинаковые возможности систем здравоохранения в разных странах требуют более гибких подходов к разработке и внедрению программ аудиологического скрининга школьников с учетом имеющихся ресурсов.

При формировании программ аудиологического скрининга школьников необходимо учитывать следующие аспекты: обеспечение сурдологической и оториноларингологической службы соответствующими кадровыми и материальными ресурсами для своевременного и полноценного оказания помощи детям, выявленным в результате скрининга; утверждение порядков направления и наблюдения детей с выявленными нарушениями слуха и болезнями уха; доступность медицинских и хирургических методов лечения болезней уха, технологий реабилитации детей с нарушением слуха. Аудиологический скрининг учащихся должен быть частью плановых медицинских осмотров, наряду с общим медицинским осмотром, проверкой зрения, зубов и т. п.

При планировании программы аудиологического скрининга школьников должна быть определена ответственность заинтересованных лиц, проработаны вопросы сбора и мониторинга данных, контроля качества и повышения эффективности. Как и любая программа скрининга, направленная на выявление различных патологических состояний, проверка слуха школьников не должна ограничиваться применением скрининговых методик. В отсутствие подтверждающей диагностики, лечения и медицинской реабилитации все усилия по проведению скрининга оборачиваются неэффективным расходованием ресурсов.



Поступила / Received 02.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2022

Принята в печать / Accepted 18.07.2022

Список литературы / References

1. Таварткиладзе Г.А. Нарушения слуха и глухота – глобальная проблема современного здравоохранения. *Альманах Института коррекционной педагогики*. 2021;(45):1–8. Режим доступа: <https://alldef.ru/ru/articles/almanac-45/hearing-loss-and-deafness-global-problem-of-the-modern-health-care>.
2. Fortnum H.M., Summerfield A.Q., Marshall D.H., Davis A.C., Bamford J.M. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001;323(7312):536–540. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7312.536>.

3. Watkin P, Baldwin M. The longitudinal follow up of a universal neonatal hearing screen: the implications for confirming deafness in childhood. *Int J Audiol*. 2012;51(7):519–528. <https://doi.org/10.3109/14992027.2012.673237>.
4. Лалаянц М.Р., Маркова Т.Г., Бахшиян В.В., Близнетц Е.А., Поляков А.В., Таваркиладзе Г.А. Аудиологическая картина и распространенность GJB2-обусловленной сенсоневральной тугоухости среди младенцев с нарушением слуха. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):37–43. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-4668201429>.
5. Lalaian M.R., Markova T.G., Bakhshinian V.V., Bliznetz E.A., Poliakov A.V., Tavartkiladze G.A. The audiologic phenotype and the prevalence of GJB2-related sensorineural loss of hearing in the infants suffering acoustic disturbances. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):37–43. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-4668201429>.
6. Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Алексеева Н.Н., Ясинская А.А., Цыганкова Е.Р., Близнетц Е.А. и др. Эпидемиология нарушений слуха среди детей 1-го года жизни. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(4):37–42. <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>.
7. Chibisova S.S., Markova T.G., Alekseeva N.N., Yasinskaya A.A., Tsygankova E.R., Gemini E.A. et al. Epidemiology of hearing loss in children of the first year of life. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(4):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>.
8. D'Aguillo C., Bressler S., Yan D., Mittal R., Fifer R., Blanton S.H., Liu X. Genetic screening as an adjunct to universal newborn hearing screening: literature review and implications for non-congenital pre-lingual hearing loss. *Int J Audiol*. 2019;58(12):834–850. <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1632499>.
9. Korver A.M., Smith R.J., Van Camp G., Schleiss M., Bitner-Glindzic M.A., Lustig L.R. et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16094. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.94>.
10. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019;4(2):1–44. <https://doi.org/10.15142/jepk-b748>.
11. le Clercq C., Goedegeure A., Jaddoe V., Raat H., Baatburg de Jong R.J., van der Schroeff M.P. Association between portable music player use and hearing loss among children of school age in the Netherlands. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(8):668–675. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0646>.
12. Bamford J., Fortnum H., Bristow K., Smith J., Vamvakas G., Davies L. et al. Current practice, accuracy, effectiveness and cost-effectiveness of the school entry hearing screen. *Health Technol Assess*. 2007;11(32):1–168, iii–iv. <https://doi.org/10.3310/hta11320>.
13. Skarzynski H., Piotrowska A. European Consensus Statement on Hearing Screening of Pre-School and School-Age Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):120–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.10.016>.
14. Skarżyński P.H., Kochanek K., Skarżyński H., Senderski A., Wisocki J., Szkielkowska A. et al. Hearing screening program in school-age children in Western Poland. *Int Adv Otol*. 2011;7(2):194–200. Available at: <https://www.advancedotology.org/en/hearing-screening-program-in-school-age-children-in-western-poland-13607>.
15. Yong M., Liang J., Ballreich J., Lea J., Westerberg B.D., Emmett S.D. Cost-effectiveness of school hearing screening programs: a scoping review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(6):826–838. <https://doi.org/10.1177/0194599820913507>.
16. Prieve B.A., Schooling T., Venediktov R., Franceschini N. An evidence-based systematic review on the diagnostic accuracy of hearing screening instruments for preschool- and school-age children. *Am J Audiol*. 2015;24(2):250–267. https://doi.org/10.1044/2015_AJA-14-0065.
17. Denys S., Hofmann M., Luts H., Guérin C., Keymeulen A., Van Hoeck K. et al. School-age hearing screening based on speech-in-noise perception using the digit triplet test. *Ear Hear*. 2018;39(6):1104–1115. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000563>.
18. Manus M., van der Linde J., Kuper H., Olinger R., Swanepoel W. Community-based hearing and vision screening in schools in low-income communities using mobile health technologies. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2021;52(2):568–580. https://doi.org/10.1044/2020_LSHSS-20-00089.
19. Bussé A.M.L., Mackey A.R., Carr G., Hoeve H.L.J., Uhlen I.M., Goedegeure A. et al. Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions III: provision of childhood hearing screening after the newborn period. *Int J Aud*. 2021;60(11):841–848. <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1897170>.
20. Yong M., Panth N., McMahon C., Thorne P., Emmett S.D. How the world's children hear: a narrative review of school hearing screening programs globally. *OTO Open*. 2020;4(2): 2473974X20923580. <https://doi.org/10.1177/2473974X20923580>.
21. Альшарджаби И., Цыганкова Е.Р. Распространенность тугоухости среди учеников начальных классов в столице Йемена Сана. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):54–57. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014212>.
22. Al'Shazdhabii I., Tsygankova E.R. The prevalence of hearing impairment among the elementary school pupils in the city of Sana, the capital of Yemen. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):54–57. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014212>.
23. Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Воеводина К.И. Автоматическая аудиометрия как скрининговое исследование слуховой функции у школьников: обзор литературы и собственный опыт. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;(3):245–250. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2277>.
24. Pashkov A.V., Naumova I.V., Zelenkova I.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Voevodina K.I. Automated Audiometry as the Screening of Hearing in Schoolchildren: Literature Review and Own Experience. *Current Pediatrics*. 2021;(3):245–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2277>.
25. Мачалов А.С., Сапожников Я.М., Крейсман М.В., Балакина А.В., Карпов В.Л. Результаты диагностики нарушений слуха у детей 1–11 классов. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(1):53–57. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-53-57>.
26. Mochalov A.S., Sapozhnikov Ya.M., Kreisman M.V., Balakina A.V., Karpov V.L. The results of hearing impairment diagnostics in schoolchildren of 1–11 forms. *Science and Innovations in Medicine*. 2020;5(1):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-53-57>.
27. Загорянская М.Е., Румянцев М.Г. Эпидемиологический подход к профилактике и лечению нарушений слуха у детей. *Российская оториноларингология*. 2011;(2):82–87. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskii-podhod-k-profilaktike-i-lecheniyu-naruseniy-sluha-u-detey>.
28. Zagoryanskaya M.E., Rumiyanseva M.G. Epidemiological approach to prevention and treatment of hearing disorders in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011;(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskii-podhod-k-profilaktike-i-lecheniyu-naruseniy-sluha-u-detey>.
29. Sozen T., Bajin M.D., Kara A., Sennaroglu L. The effect of national pneumococcal vaccination program on incidence of postmeningitis sensorineural hearing loss and current treatment modalities. *J Int Adv Otol*. 2018;14(3):443–446. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.6169>.
30. Богомилский М.Р. (ред.) *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1040 с.
31. Bogomilsky M.R. (ed.) *Diseases of the ear, throat, nose in childhood: national guidelines*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2021. 1040 p. (In Russ.)
32. Таваркиладзе Г.А., Юнусов А.С., Мачалов А.С., Бобошко М.Ю., Маркова Т.Г., Сапожников Я.М. и др. *Сенсоневральная тугоухость у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. 52 с. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B5%D0%B-D%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%82%D1%83%D0%B3%D0%BE%D1%83%D1%85%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C-%D1%83-%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16939>.
33. Tavartkiladze G.A., Yunusov A.S., Mochalov A.S., Boboshko M.Yu., Markova T.G., Sapozhnikov Ya.M. et al. *Sensorineural hearing loss in children: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B5%D0%B-D%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%82%D1%83%D0%B3%D0%BE%D1%83%D1%85%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C-%D1%83-%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16939>.
34. Таваркиладзе Г.А. *Руководство по клинической аудиологии*. М.: Медицина; 2013. 676 с.
35. Tavartkiladze G.A. *Guide to Clinical Audiology*. Moscow: Meditsina; 2013. 676 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Чибисова Светлана Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0001-5263-5903>; svemas@yandex.ru

Альшарджаби Итидал, соискатель кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3518-4175>; eatsharjabi@yahoo.com

Зюзин Андрей Сергеевич, аспирант кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0002-9132-518X>; azyuzin@yandex.ru

Цыганкова Евгения Ростиславовна, к.м.н., доцент кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0002-5348-3195>; tsigankova2007@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования, заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru

Таварткиладзе Георгий Абелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>; gtavartkiladze@audiology.ru

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>; loririna@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Chibisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Audiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5263-5903>; svemas@yandex.ru

Eatidal Alsharjabi, Applicant of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3518-4175>; eatsharjabi@yahoo.com

Andrey S. Zyuzin, Postgraduate Student of the Audiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9132-518X>; azyuzin@yandex.ru

Evgeniya R. Tsigankova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Audiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5348-3195>; tsigankova2007@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Postgraduate Education, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru

George A. Tavartkiladze, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Audiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>; gtavartkiladze@audiology.ru

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>; loririna@yandex.ru

Современный взгляд на проблему холестериновых полипов желчного пузыря у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

С.Н. Мехтиев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

О.А. Мехтиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

О.М. Берко², <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkoolesya@yandex.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

Резюме

Холестериновые псевдополипы являются наиболее часто встречающимся вариантом полипов желчного пузыря (ЖП). Их развитие патогенетически связано с компонентами метаболического синдрома, в особенности с дислипотеидемией и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). Нарушение липидного обмена в виде повышения уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также стеатоз и воспаление печени приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот, изменению реологических свойств желчи, что в конечном счете может приводить к захвату избытка холестерина желчи эпителием ЖП в виде мицелл. Инфильтрация микроворсинок желчными мицеллами вызывает активацию тканевых макрофагов и запуск субклинического микровоспаления стенки ЖП. При слиянии соседних микроворсинок, переполненных пенными клетками, формируется холестериновый псевдополип, представляющий собой очаговую форму холестероза ЖП. Основным препаратом, влияющим на восстановление ЭГЦ и физико-химических свойств желчи, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Также имеются данные, что УДХК способна улучшать показатели липидного обмена, печеночных ферментов, уменьшать выраженность стеатоза печени. Применение УДХК у пациентов с полипозной формой холестероза ЖП продемонстрировало положительный результат в отношении холестериновых полипов. Глицирризиновая кислота (ГК), обладающая противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и другими полезными свойствами, может улучшить эффективность терапии полипов ЖП, воздействуя на компонент субклинического микровоспаления стенки ЖП. В проспективном наблюдательном исследовании применение фиксированной комбинации УДХК с ГК у пациентов с холестериновыми полипами ЖП и НЖБП в течение 3 мес. привело к уменьшению числа и размера полипов более чем у 50% пациентов, что сопровождалось достоверным улучшением показателей липидного спектра и печеночных ферментов. Требуются дальнейшие исследования комбинации «УДХК + ГК» при сочетании этих патологий.

Ключевые слова: холестериновые полипы желчного пузыря, холестероз желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени, микровоспаление, дислипотеидемия, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Современный взгляд на проблему холестериновых полипов желчного пузыря у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2022;16(14):70–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-70-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current perspective on the problem of cholesterol polyps of the gallbladder in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Sabir N. Mekhtiev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko², <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkoolesya@yandex.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract

Cholesterol pseudopolyps are the most common variant of gallbladder polyps (GP). Their development is pathogenetically connected with the components of metabolic syndrome, especially with dislipoproteinemia and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Lipid metabolism disorder in the form of increased levels of total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL),

decreased high-density lipoproteins (HDL), as well as steatosis and liver inflammation lead to disorders of enterohepatic circulation (EHC) of bile acids, changes in rheological properties of bile, which, eventually, can lead to uptake of excess bile cholesterol by epithelium of GP in form of micelles. Infiltration of microvilli with bile micelles causes activation of tissue macrophages and triggers subclinical microinflammation of GB wall. When neighboring microvilli, crowded with foamy cells, merge, cholesterol pseudopolyp is formed, which represents a focal form of GB cholestero-sis. The main drug that influences the recovery of EHC and physicochemical properties of bile is ursodeoxycholic acid (UDCA). There is also evidence that UDCA can improve parameters of lipid metabolism, liver enzymes, reduce the severity of hepatic steatosis. The use of UDCA in patients with polyposis form of GB cholestero-sis has demonstrated positive results against cholesterol polyps. Glycyrrhizic acid (GA), which has anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic, and other beneficial properties, can improve the effectiveness of therapy for GB polyps by acting on the subclinical microinflammation component of the GB wall. In a prospective observational study, the use of fixed combination of UDCA with GA in patients with cholesterol polyps of GB and NAFLD for 3 months resulted in reduction of polyp number and size in more than 50% of patients, which was accompanied by significant improvement of lipid spectrum and liver enzymes parameters. Further studies of UDCA+GA combination in the combination of these pathologies are required.

Keywords: cholesterol polyps of the gallbladder, cholestero-sis of the gallbladder, non-alcoholic fatty liver disease, microinflammation, dyslipoproteinemia, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Current perspective on the problem of cholesterol polyps of the gallbladder in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-70-78>

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипами желчного пузыря (ЖП) называют округлые образования, которые выступают в просвет полости ЖП, связаны с его стенкой и не дают акустическую тень. Выделяют истинные полипы – неоплазии слизистой оболочки ЖП и псевдополипы. К последним относятся холестеринные, воспалительные, гиперпластические полипы и аденомиоз ЖП. Хотя псевдополипы не обладают злокачественным потенциалом, они способны вызывать билиарную симптоматику у ряда пациентов и могут стать причиной нарушения оттока желчи, развития холецистита, панкреатита или желчной колики.

Холестеринные полипы являются наиболее частым вариантом псевдополипоза ЖП, нередко сочетаются с холестерозом ЖП, неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) и метаболическим синдромом (МС). При этом наличие холестеринных полипов в ЖП является независимым фактором риска ишемической болезни сердца [1].

В статье рассматривается взаимосвязь перечисленных патологий, их распространенность, особенности диагностики, а также современные подходы к лечению.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

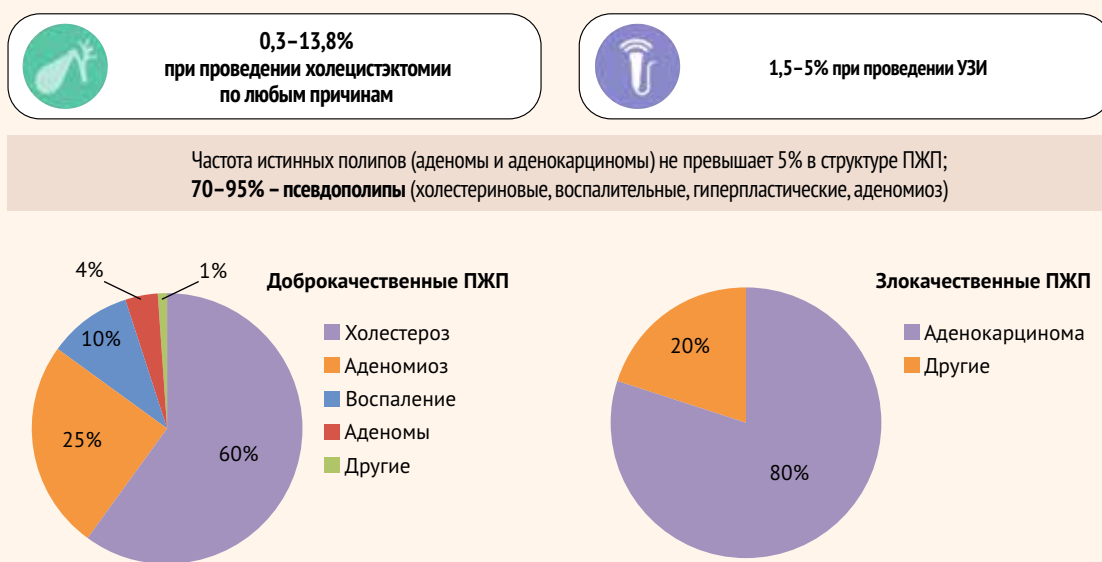
По данным литературы, распространенность полипов ЖП в популяции составляет от 0,3 до 13,8% [2], при этом на долю истинных полипов (аденом и аденокарцином ЖП) приходится не более 5% случаев [3] (рис. 1).

Общими факторами риска развития полипов ЖП, по данным метаанализа 16 исследований, являются мужской пол, абдоминальное ожирение, повышенное диастолическое артериальное давление, дислипотеидемия (ДЛП), а также выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Формирование полипов ЖП, согласно данному метаанализу, не коррелирует с возрастом, сахарным диабетом (СД), курением, употреблением алкоголя и желчнокаменной болезнью [4]. Крупное исследование, включившее более 97 тыс. человек, выявило, что лица с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) имеют на 48% более высокий риск формирования полипов ЖП. При этом крупные полипы чаще сочетаются с высоким уровнем общего холестерина и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Показатель триглицеридов в крови в данном исследовании не коррелировал ни с выявляемостью, ни с числом, ни с размерами полипов [5]. Роль мужского пола, уровней ЛПНП, ЛПВП, артериального давления, наличия HBsAg в формировании полипов ЖП, в т. ч. большого размера, была подтверждена и в последующих исследованиях [6, 7].

Важно отметить, что ДЛП является независимым фактором риска рака ЖП у пациентов с полипами, увеличивая вероятность его злокачественного поражения в 2,67 раза вне зависимости от наличия других факторов риска и компонентов МС [8].

Наиболее распространенными в популяции являются холестеринные полипы ЖП, количество которых составляет от 60 до 90% всех полипов ЖП [9]. Чаще они встречаются у повторнородящих женщин в возрасте 40–50 лет. Обычно эти полипы множественные (в 65% случаев), размерами менее 10 мм (2–10 мм), имеют тонкую ножку [10]. В 60% они сочетаются с холестерозом ЖП, являясь по своей сути выступающей в просвет очаговой формой холестероза [11]. Распространенность холестероза ЖП,

● **Рисунок 1.** Распространенность полипов желчного пузыря в общей популяции
 ● **Figure 1.** Prevalence of gallbladder polyps in the general population



по данным разных авторов, колеблется в крайне широких пределах – от 3–5 до 50% и более, что связано в первую очередь с различными методами диагностики. При этом в большинстве случаев выявляется сетчатая форма холестероза (71,8%), реже – полипозная (8,6%). На полипозно-сетчатую форму приходится 19,6% [12]. У большинства (≥80%) пациентов холестероз ЖП сочетается с различными проявлениями атеросклероза, неалкогольным стеатозом/стеатогепатитом, абдоминальным ожирением, СД и стеатозом поджелудочной железы. Холестероз ЖП выявляется более чем у 50% больных с МС [13].

Поперечное исследование 2015 г., включавшее 2 643 пациента, показало, что наличие НЖБП связано с увеличением риска развития полипов ЖП на 24% независимо от возраста, пола, курения и выраженности компонентов МС. При этом тяжесть стеатоза печени коррелировала с размерами полипов, и чем выраженнее был гепатостеатоз, тем выше был риск полипов размером более 5 мм [14]. Аналогичная работа 2020 г., включавшая 4 215 пациентов, продемонстрировала увеличение риска полипов ЖП на 41% при наличии стеатоза печени, который также имел тесную взаимосвязь с обнаружением полипов крупного размера. Так, выраженный гепатостеатоз повышал вероятность развития полипов ЖП размерами более 5 мм в 2 раза. При этом висцеральная жировая ткань, согласно полученным результатам, оказалась не связана с формированием полипов ЖП [15].

Таким образом, факторами риска развития полипов ЖП являются:

1. Мужской пол (исключение: холестериновые полипы чаще встречаются у повторнородящих женщин).
2. Абдоминальное ожирение.
3. Дислиппротеидемия (повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, снижение ЛПВП).

4. НЖБП (корреляция размера полипов с тяжестью стеатоза печени).
5. Повышенное диастолическое артериальное давление.
6. Наличие HBsAg.

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ПСЕВДОПОЛИПОВ

В основе развития холестериновых полипов и холестероза ЖП лежит нарушение липидного обмена (увеличение уровня общего холестерина, ЛПНП и снижение ЛПВП в крови), перенасыщение желчи холестерином и/или изменение соотношения желчных кислот и холестерина в желчи. При этом происходит увеличение всасывания желчных мицелл, включающих холестерин, эпителием слизистой оболочки ЖП.

При избытке ЛПНП в плазме крови усиливается их захват и метаболизм клетками печени, что позволяет до определенного момента поддерживать концентрацию липопротеинов в крови на нормальном уровне. Однако при избыточном накоплении холестерина в гепатоцитах блокируется активность гена, ответственного за синтез ЛПНП-рецепторов, в результате чего ни гепатоциты, ни другие клетки не формируют эти рецепторы, и концентрация ЛПНП в крови постепенно нарастает. В гепатоцитах при этом запускается синтез холестерина *de novo* из триглицеридов, жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Активность синтеза холестерина в гепатоците и титры ЛПНП выше при неалкогольном стеатогепатите, чем при простом гепатостеатозе, и коррелируют со степенью инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и титрами аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Избыток холестерина в крови приводит к усиленной его секреции в желчь, преимущественно в форме ЛПНП.

В норме данный процесс компенсируется усиленным образованием желчных кислот, однако при недостаточном их синтезе (при НЖБП в гепатоците нарушается синтез желчных кислот из холестерина) или при нарушении их соотношения (преобладание хенодезоксихолевой кислоты над холевой под влиянием алиментарных и гормональных факторов, при некоторых заболеваниях печени, в т. ч. НЖБП) происходит изменение физико-химических свойств желчи, в результате которого увеличивается абсорбция холестерина в составе желчных мицелл каемчатым эпителием слизистой желчного пузыря. Свой вклад вносят изменения уровней апопротеинов в пузырной желчи: уменьшение концентрации апопротеина-В и увеличение концентрации апопротеина-А1, который выполняет роль солюбилизатора холестерина.

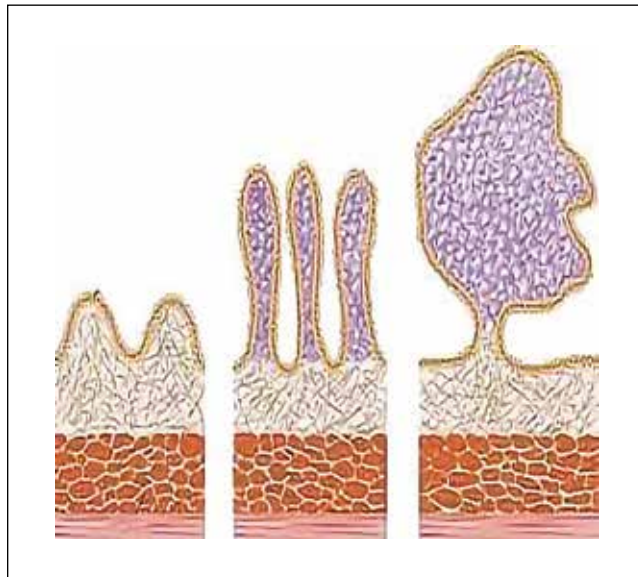
Важную роль в данном процессе играет изменение концентрации и соотношения аполипопротеинов сыворотки крови: снижение аполипопротеинов-А1, входящих в состав ЛПВП и обладающих антиатерогенным эффектом, и повышение аполипопротеинов-В, осуществляющих активный транспорт холестерина из кровяного русла и/или желчи в стенку ЖП. Так, в ряде случаев можно наблюдать развитие холестериновых полипов даже при нормальном уровне холестерина вследствие нарушений в системе транспорта аполипопротеинов, при котором преобладает приток холестерина в клетку.

Еще один существенный механизм, участвующий в развитии и прогрессировании холестероза ЖП и холестериновых полипов, – нарушение моторно-эвакуационной функции ЖП и тесно связанной с этим энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот, что усугубляет расстройства реологических свойств желчи. При этом если сохранена способность желчи солюбилизовать холестерин, то возникает холестероз ЖП, при снижении этой способности – ЖКБ.

Всасывание желчных мицелл в слизистую ЖП осуществляется как путем пассивной диффузии, так и с помощью энергозависимого эндоцитоза. Эпителиальные клетки ЖП накапливают мицеллы в своей цитоплазме в виде липидных капель, которые впоследствии фагоцитируются активированными тканевыми макрофагами. Считается, что в норме накопления холестерина и его метаболитов в слизистой оболочке ЖП не происходит, поскольку они не поступают в макрофаги, а напрямую переходят в капиллярное русло кровеносной и лимфатической систем. При нарушениях липидного обмена макрофаги трансформируют захваченные желчные мицеллы в вакуоли с эфирами холестерина. Когда таких вакуолей накапливается достаточно много, макрофаг полностью теряет свою подвижность и функциональную активность и становится стационарной пенистой клеткой. Наибольшие скопления пенистых клеток обнаруживаются в вершинах ворсинок. Когда пенистые клетки полностью заполняют все пространство собственной пластинки, образуя форму микрополипа, стромальные элементы практически полностью исчезают, происходит сдавление капиллярного русла, приводящее к ишемии участка поверхностного эпителия слизистой оболочки и к ухудшению его метаболизма. Макрофагальная

● **Рисунок 2.** Формирование холестериновых псевдополипов ЖП [13]

● **Figure 2.** Formation of the GB cholesterol pseudopolyps [13]



инфильтрация может распространяться как в глубину, вплоть до фиброзно-мышечного слоя ЖП, так и вширь, захватывая соседние ворсинки. При слиянии соседних микроворсинок, переполненных пенистыми клетками, формируется макрополип, хорошо видимый при ультразвуковом исследовании, – холестериновый псевдополип (рис. 2). При этом процессе в стенке ЖП персистирует субклиническое микровоспаление, которое усугубляет нарушение моторной функции ЖП [12, 13, 16, 17].

ДИАГНОСТИКА

Большинство полипов ЖП не имеет специфической клинической картины и зачастую характеризуется бессимптомным течением, однако их наличие могут сопровождать дискомфорт или боль в правом подреберье, тошнота, метеоризм, пищевая непереносимость [9]. При повреждении или отрыве полипа на ножке возможно развитие осложнений, таких как механическая желтуха, колика, холангит [18]. Холестероз ЖП может протекать с развитием приступообразных или тупых болей в правом подреберье, диспептических явлений, однако единого мнения о патогенезе данных симптомов нет [12].

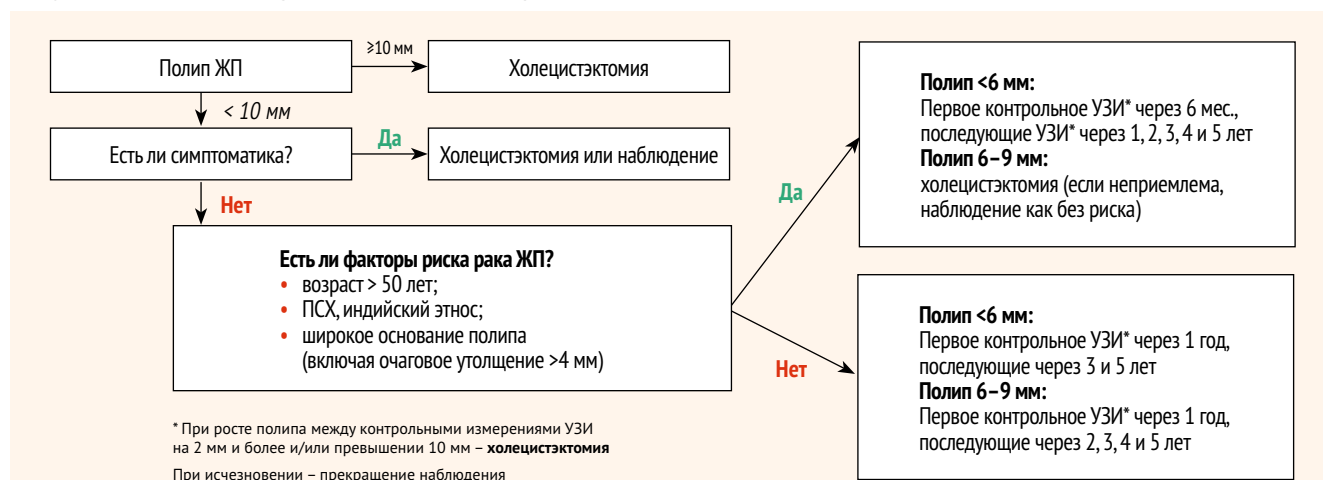
В отношении выявления полипов ЖП трансабдоминальное УЗИ обладает чувствительностью 84% и специфичностью 96%, при этом по данным систематического обзора по достоверности оно не уступает эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) как в диагностической точности при определении истинных или псевдополипов, так и в дифференциальной диагностике диспластических полипов, карцином и аденом. Тем не менее чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ для дифференцировки между истинными и псевдополипами составляет 68% и 79% соответственно (для ЭУС – 85% и 90%). На гипердиагностику приходится 18,9% случа-

- **Таблица 1.** Основные характеристики истинных полипов желчного пузыря и холестериновых псевдополипов по данным УЗИ
- **Table 1.** Main features of true gallbladder polyps and cholesterol pseudopolyps according to ultrasound data

Признак	Холестериновые псевдополипы	Истинные полипы, имеющие «злокачественный потенциал»
Размер	4–10 мм	Более 10 мм
Локализация	Чаще проксимальная	Чаще дистальная (дно ЖП)
Количество	Чаще множественные	Одиночный
Контур	Ровный	Бугристый, неровный
Эхогенность	Равна печени	Пониженная эхогенность
Основание (ножка)	Чаще тонкая ножка	Без ножки, «сидячий полип», основание более 4 мм
Рост	Медленный, регрессирует на фоне терапии	Более 2 мм в течение 6 мес.
Васкуляризация	Нет	Есть
Факторы риска	НЖБП, МС	Возраст старше 50–60 лет, полипоз толстой кишки, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), индийский этнос, ЖКБ

*ОР – относительный риск.

- **Рисунок 3.** Алгоритм ведения пациентов с полипами желчного пузыря
- **Figure 3.** Risk factors of gallbladder polyps malignization



ев (ЭУС – 0,9%), пропущенные полипы – 0,32% (ЭУС – 0,15%) [19]. При увеличении размеров полипов свыше 1 см чувствительность и специфичность УЗИ, согласно исследованиям, может достигать 100% [2].

При холестерозе ЖП ультразвуковое исследование позволяет обнаружить эхопозитивные включения холестерина в стенке ЖП протяженностью менее 0,5 см при очаговой форме холестероза и свыше 0,5–1,5 см – при диффузно-сетчатой [12].

Таким образом, в настоящее время довольно доступно выявление полипов в ЖП, при этом в клинической практике наиболее важное значение имеет определение их «злокачественного потенциала» на основании оценки их особенностей и факторов риска (табл. 1).

АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

При выявлении полипов ЖП тактика дальнейшего ведения определяется рядом сопутствующих характери-

стик. Так, если обнаруженный полип имеет размеры 10 мм и более или если выявленному полипу сопутствуют пузырьные симптомы, то уже на данном этапе выбором лечения следует рассматривать выполнение холецистэктомии. Полипы ЖП размерами от 6 до 9 мм при наличии факторов риска малигнизации также могут расцениваться как показание к удалению ЖП (табл. 2) [20–24]. В остальных случаях необходимо динамическое наблюдение с определенной периодичностью (рис. 3) [25].

Таким образом, обнаружение полипов ЖП на первом этапе требует определения по показаниям для холецистэктомии, которые условно разделяются на абсолютные и относительные.

Абсолютные показания для холецистэктомии при полипах ЖП:

- Одиночный полип более 10 мм, а также отрицательная динамика за 6 мес. (увеличение размера на 2 мм и более) у полипа меньшего размера;
- Невозможность исключить злокачественное поражение ЖП при визуализации полипа;

● **Таблица 2.** Факторы риска малигнизации полипов желчного пузыря
 ● **Table 2.** Algorithm of management of patients with gallbladder polyps

Фактор	Описание взаимосвязи фактора и малигнизации полипов ЖП	Исследование
Размер полипа	При размере полипов ЖП ≥ 10 мм частота малигнизации была 8,5%, менее 10 мм – 1,2%, менее 5 мм – 0%	По данным систематического анализа 20 исследований (2 347 пациентов) [20]
	Размер полипов ЖП ≥ 10 мм – увеличение риска малигнизации в 24 раза	При наблюдении за 1 558 пациентами с полипами ЖП в течение 37,8 мес. (в среднем) [21]
Возраст	Вероятность малигнизации 20,7% у лиц старше 50 лет (увеличение ОР в 11,8 раза)	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
Полипы, не имеющие ножку, с широким основанием	Вероятность малигнизации 13,9% у полипов, не имеющих ножки (в сравнении с полипами на ножке)	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
Одиночный полип	Вероятность малигнизации 4,3% у одиночных полипов (в сравнении с множественными) (увеличение ОР в 2 раза). Вероятность невысокая, необходимо учитывать другие факторы риска	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
ЖКБ	Увеличение риска малигнизации при сочетании полипов ЖП с ЖКБ (в сравнении с полипами ЖП без ЖКБ) в 3,2 раза (ОР = 3,2, 95% ДИ: 1,42–7,22)	Многоцентровое исследование с включением в анализ 71 431 случая [23]
	Не увеличивает риск малигнизации ($p = 0,27$)	Наблюдательное проспективное исследование, 689 пациентов с полипами ЖП [21]
Индийская этническая принадлежность	Увеличение риска малигнизации у индусов в 13 раз в сравнении с европейцами ОР = 12,92 (95% ДИ: 3,77–44,29)	Это единственное исследование, в котором были получены такие данные [23]
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	Малигнизация у 40–60% пациентов с ПСХ	Поперечное исследование у 102 пациентов с ПСХ [26]

■ Наличие факторов риска малигнизации полипа (возраст старше 60 лет, ПСХ, полипоз толстой кишки, индийский этнос);

■ ЖКБ с рецидивирующими желчными коликами, холециститом, панкреатитом.

Относительные показания для холецистэктомии при полипах ЖП:

Холецистолитиаз, множественные конкременты более 1/4 объема;

Снижение фракции выброса ЖП менее 30%;

Отсутствие эффективности от консервативной терапии в течение 6–12 мес.

С учетом наличия крайне низкого злокачественного потенциала у холестериновых полипов, а также важной роли ЖП у пациентов с НЖБП и МС в поддержании эффективной ЭГЦ желчных кислот, синтезе сигнальных молекул, регулирующих гомеостаз липидов и углеводов, целесообразно выбрать стратегию сохранения ЖП у данной категории пациентов с проведением курсов медикаментозной терапии.

Рассмотренные ранее данные по факторам риска и патогенезу формирования холестериновых псевдополипов ЖП позволяют выделить следующие основные точки приложения лекарственной терапии:

1. Восстановление ЭГЦ желчных кислот, реологических свойств желчи и обеспечение нормального ее оттока.
2. Купирование процессов воспаления, в т. ч. микровоспаления (макрофагальной инфильтрации) в стенке ЖП.
3. Коррекция ДЛП: снижение уровней общего холестерина, ЛПНП, повышение уровня ЛПВП.

4. Терапия НЖБП: уменьшение выраженности стеатоза, воспалительных явлений и фиброза печени.

5. Коррекция прочих компонентов МС: избыточного веса, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии.

Сложность терапии такого пациента заключается в потенциальной полипрагмазии (стоит отметить, что часть препаратов, например статины, требуют длительного, практически пожизненного приема) и скомпрометированном состоянии печени ввиду имеющейся НЖБП. Кроме того, назначение большого количества лекарственных средств уменьшает приверженность терапии.

Основным препаратом, влияющим на восстановление ЭГЦ, физико-химических свойств желчи, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [26]. УДХК увеличивает дисперсию холестерина желчи с формированием жидкокристаллической фазы, тем самым снижая ее вязкость и улучшая отток [27]. Дополнительно эта кислота образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодеоксихолевой, литохолевой, деоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки. Помимо этого, УДХК подавляет синтез печенью и секрецию в желчь холестерина, а также ингибирует его всасывание в кишечнике. Метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение общего холестерина после лечения УДХК [28], а в исследовании «РАКУРС» совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей общего холестерина и ЛПНП в сравнении с монотерапией статинами, при этом наблюдалось статистически значимое снижение уровней аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтрансферазы [29]. Назначение

УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела курсом на 3 мес. пациентам с полипозной формой холестероза ЖП приводило к повышению уровня ЛПВП на 46% и снижению ЛПНП на 25%. Так, в группе с нормальными показателями холестерина трехмесячный курс УДХК приводил к полному регрессу полипов – в 16,6% случаев, уменьшению размеров или количества полипов – в 56,7%, отсутствию эффекта – в 26,7%. В группе с исходной гиперхолестеринемией эти показатели составили 10, 36,7 и 53,3% соответственно [30].

Помимо положительного влияния на липидный обмен, УДХК оказывает благоприятное действие на метаболизм углеводов. Данные метаанализа показали, что УДХК значительно снижает уровень глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина, концентрацию инсулина и, соответственно, инсулинорезистентность [31].

По результатам мультицентрового исследования пациентов с НЖБП прием УДХК в течение 3 мес. приводил к значимому улучшению показателей ферментов печени, а прием до 6 мес. сопровождался улучшением липидного профиля, стеатоза печени (независимо от потери веса), показателей толщины комплекса интим-медиа сонных артерий в общей выборке и снижением рисков по шкале ASCVD (оценка 10-летнего риска смерти от ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний) у женщин [32].

Помимо УДХК, которая обладает цитопротективным, антиоксидантным, антиапоптозным действием на клетки печени, для лечения НЖБП рассматривается ряд других гепатопротекторов. Так, доказанным антиоксидантным и антифибротическим действием в настоящее время обладает глицирризиновая кислота (ГК). Ее эффективность в отношении НАСГ на животных моделях продемонстрировала значительное улучшение диет-индуцированного гепатостеатоза, воспаления и фиброза печени, а также уменьшение концентрации желчных кислот в сыворотке крови за счет восстановления работы печеночного фарнезоидного X-рецептора. На клеточной линии макрофагов добавление ГК предотвращало индуцированное деоксихоловой кислотой воспаление [33]. ГК способна связывать активные формы кислорода и восстанавливать работу митохондрий, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижать воспаление через молекулы межклеточной адгезии, ряд ферментных систем и факторов транскрипции, таких как NF- κ B, ингибировать вирусную репликацию (в т. ч. рассматривается активность в отношении SARS-CoV-2). Таким образом, помимо антиоксидантного и антифибротического действия, в ряде исследований доказаны гепатопротекторный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и другие положительные эффекты ГК [34, 35].

В настоящее время предложена к применению фиксированная комбинация УДХК 250 мг и ГК 35 мг (препарат Фосфоглив® УРСО), которая доказала свою биоэквивалентность референтному препарату по УДХК с сопоставимым профилем безопасности [36]. При этом наличие второго компонента – ГК обусловило возможность синергизма в части холеретического действия и усиления противовоспалительного эффекта. По результатам проспективного

открытого исследования комбинированная терапия УДХК + ГК приводила к более частому разрешению билиарного сладжа и более выраженному снижению активности трансаминаз в сравнении с монотерапией УДХК. Помимо этого, комбинация УДХК + ГК приводила к более выраженному уменьшению толщины стенки ЖП в сравнении с монотерапией УДХК. Данный факт свидетельствовал об эффективности ГК в отношении холестероза и купировании субклинического воспаления стенки ЖП, лежащих в основе формирования холестериновых полипов [37].

На базе Гастроэнтерологического центра «Эксперт» было проведено проспективное наблюдательное исследование применения препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с холестериновыми полипами ЖП и НЖБП. В исследование по результатам УЗИ органов брюшной полости вошли 23 человека (14 женщин и 9 мужчин), средний возраст $47,1 \pm 10,6$ года. У 8 человек (34,8%), помимо холестериновых полипов, был выявлен холестероз ЖП. Все пациенты получали Фосфоглив® УРСО по 1 капсуле 3 раза в день в течение 12 нед., после чего выполнялся контроль лабораторных показателей и повторное УЗИ гепатобилиарной зоны. На фоне терапии через 3 мес. наблюдалось уменьшение числа или размеров полипов ЖП у 10 человек (43,5%), полный регресс у 2 человек (8,7%), без значимой динамики 11 человек (47,8%). Отмечалось уменьшение толщины стенки ЖП с $1,5 \pm 0,6$ мм в начале исследования до $1,1 \pm 0,5$ мм через 12 нед. ($p < 0,05$). Выраженность стеатоза печени была без существенной динамики за прошедший период. По результатам лабораторного обследо-

● **Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с холестериновыми полипами желчного пузыря и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 12 нед. приема Фосфоглив® УРСО

● **Table 3.** Dynamics of laboratory parameters in patients with cholesterol gallbladder polyps and nonalcoholic fatty liver disease against the background of 12 weeks of Phosphogliv® URSO administration

Показатель	В начале исследования	Через 12 нед.	p-критерий
АЛТ, Ед/л	$77,8 \pm 36,1$	$31,5 \pm 11,2$	$p < 0,05$
АСТ, Ед/л	$64,3 \pm 15,4$	$25,9 \pm 9,8$	$p < 0,05$
ГГТП, Ед/л	$80,7 \pm 12,6$	$45,3 \pm 8,7$	$p = 0,057$
ЩФ, Ед/л	$102,5 \pm 8,7$	$91,8 \pm 6,4$	$p = 0,064$
Общий билирубин, мкмоль/л	$17,2 \pm 3,4$	$14,8 \pm 4,1$	$p = 0,072$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	$11,9 \pm 3,2$	$10,7 \pm 3,3$	$p = 0,12$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$5,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,1$	$p = 0,066$
Холестерол общий, ммоль/л	$6,2 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,8$	$p = 0,074$
ЛПНП, ммоль/л	$4,5 \pm 1,6$	$3,3 \pm 1,1$	$p < 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$p < 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$3,2 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,4$	$p = 0,063$

вания пациентов выявлялось статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, уровня ЛПНП и повышение ЛПВП ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, препарат Фосфоглив® УРСО продемонстрировал свою эффективность в лечении холестериновых полипов ЖП у пациентов с НЖБП, однако требующая дальнейшие исследования данного лекарственного средства при этой патологии. Тем не менее плейотропный механизм действия, высокий профиль безопасности и доступность препарата Фосфоглив® УРСО на сегодняшний день дают возможность рекомендовать его в комплексной терапии холестериновых полипов ЖП у больных НЖБП и МС по схеме: 1 капсула 3 раза в день сроком до 6–12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холестериновые псевдополипы – наиболее часто встречаемый вариант полипов ЖП. Их развитие патогенетически тесно связано с холестерином ЖП, ДЛП, НЖБП и прочими компонентами МС, а сами полипы часто ассо-

циированы с риском ишемической болезни сердца. Лечение пациента с МС зачастую требует назначения большого количества лекарственных средств, однако важно помнить о возможной их гепатотоксичности на фоне сопутствующей НЖБП. Выбор препарата, оказывающего положительное воздействие на общие звенья патогенеза коморбидных состояний, служит оптимальным решением этой проблемы. Таким препаратом является УДХК в комбинации с ГК, которая обладает холеретическим, противовоспалительным, гиполлипидемическим, гепатопротекторным, антиоксидантным и гипогликемическим действием. Фиксированная комбинация (препарат Фосфоглив® УРСО) показала взаимное потенцирование входящих в нее компонентов и усиление противовоспалительного и холеретического эффектов в сравнении с монотерапией УДХК, что делает Фосфоглив® УРСО препаратом выбора в терапии холестериновых псевдополипов ЖП у пациентов с НЖБП. 

Поступила / Received 29.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2022

Принята в печать / Accepted 20.05.2022

Список литературы / References

- Lee Y.J., Park B., Hong K.W., Jung D.H. Gallbladder Polyps Increase the Risk of Ischaemic Heart Disease Among Korean Adults. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:693245. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.693245>.
- Переходов С.Н., Николаев Д.В., Саидов С.С. Полипы желчного пузыря: диагностика и лечебная тактика (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;(4):88–96. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>.
- Perekhodov S.N., Nikolaev D.V., Saidov S.S. Gallbladder polyps: diagnosis and treatment tactics (literature review). *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;(4):88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>.
- McCain R.S., Diamond A., Jones C., Coleman H.G. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2844–2852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2844>.
- Yamin Z., Xuesong B., Guibin Y., Liwei L., Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg*. 2020;43(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.015>.
- Yamin Z., Xuesong B., Zhen Z., Yue H., Liwei L., Fei L. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps-A large retrospective study among Chinese population. *Asian J Surg*. 2020;43(1):181–185. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.01.013>.
- Kwon O.S., Kim Y.K. Are there modifiable risk factors affecting the prevalence of gallbladder polyps or those 5 mm or larger? A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e27115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027115>.
- Ali T.A., Abougazia A.S., Alnuaimi A.S., Mohammed M.A.M. Prevalence and risk factors of gallbladder polyps in primary health care centers among patients examined by abdominal ultrasonography in Qatar: a case-control study. *Qatar Med J*. 2021;2021(3):48. <https://doi.org/10.5339/qmj.2021.48>.
- Deng Z., Xuan Y., Li X., Crawford W.J., Yuan Z., Chen Z. et al. Effect of metabolic syndrome components on the risk of malignancy in patients with gallbladder lesions. *J Cancer*. 2021;12(5):1531–1537. <https://doi.org/10.7150/jca.54617>.
- Jones M.W., Deppen J.G. *Gallbladder Polyp*. 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262128>.
- Dilek O.N., Karasu S., Dilek F.H. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019;9(1):40–48. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1294>.
- Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2021;(1):100–107. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200544>.
- Onuchina E.V. Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200544>.
- Тимошенко Г.Г., Купина О.Е., Богаченко С.М., Кутузова Е.А. Холестероз желчного пузыря. *Главный врач Юга России*. 2019;(1):55–57. Режим доступа: <https://akvarel2002.ru/assets/files/GlaVrach-01-65-PREVIEW2.pdf>.
- Timoshenko G., Kupina O., Bogachenko S., Kutuzova E. Cholesterosis of the gallbladder. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2019;(1):55–57. (In Russ.) Available at: <https://akvarel2002.ru/assets/files/GlaVrach-01-65-PREVIEW2.pdf>.
- Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. М.: 2012. 52 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/fa1f09f3e20941fed30d1619be5abe341597629760.pdf?ysclid=13mp9fecps>.
- Butorova L.I. *Gallbladder cholesterol: pathogenesis, clinic, diagnosis, principles of conservative therapy*. Moscow; 2012. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/fa1f09f3e20941fed30d1619be5abe341597629760.pdf?ysclid=13mp9fecps>.
- Lim S.H., Kim D., Kang J.H., Song J.H., Yang S.Y., Yim J.Y. et al. Hepatic fat, not visceral fat, is associated with gallbladder polyps: a study of 2643 healthy subjects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):767–774. <https://doi.org/10.1111/jgh.12841>.
- Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
- Морозов И.А. Патогенетические аспекты холестероза желчного пузыря. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;(1):3–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/1/212305-2260201501>.
- Morozov I.A. The pathogenetic aspects of gallbladder cholesterosis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;(1):3–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/1/212305-2260201501>.
- Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;(2):68–79. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogol'naya_ghirovaya_bolezny_pecheni_kak_proaterogennoe_zabolevanie_diagnostika_i_lechenie_v_obschey_praktike.
- Vovk E.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a proatherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *RMJ. Medical Review*. 2017;(2):68–79. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogol'naya_ghirovaya_bolezny_pecheni_kak_proaterogennoe_zabolevanie_diagnostika_i_lechenie_v_obschey_praktike.
- Şahiner I.T., Dolapçı M. When should gallbladder polyps be treated surgically? *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(12):1697–1700. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141282>.
- Wennmacker S.Z., Lamberts M.P., Di Martino M., Drenth J.P., Gurusamy K.S., van Laarhoven C.J. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(8):CD012233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012233.pub2>.
- Babu B.I., Dennison A.R., Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):455–462. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1302-2>.

21. Park J.Y., Hong S.P., Kim Y.J., Kim H.J., Kim H.M., Cho J.H. et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):219–222. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x>
22. Bhatt N.R., Gillis A., Smoothey C.O., Awan F.N., Ridgway P.F. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14(5):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.12.001>
23. Aldouri A.Q., Malik H.Z., Waytt J., Khan S., Ranganathan K., Kumaraganti S. et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):48–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.036>
24. Buckles D.C., Lindor K.D., Larusso N.F., Petrovic L.M., Gores G.J. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1138–1142. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05677.x>
25. Wiles R., Thoeni R.F., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R., Dewhurst C. et al. Management and follow – up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27(9):3856–3866. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>
26. Махов В.М., Володина Т.В., Панферов А.С., Турко Т.В. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты. Опыт применения. *Медицинский совет.* 2016;(14):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-62-67>
Makhov V.M., Volodina T.V., Panferov A.S., Turko T.V. Polynosological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). Practice of using. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(14):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-62-67>
27. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч., Усанова А.А., Павлов Ч.С., Кардашева С.С. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни. *РМЖ.* 2017;(10):745–749. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Klinicheskoe_i_patogeneticheskoe_obosnovanie_primeneniya_ursodezoksiholevoy_kisloty_v_lechenii_ghelchnokamennoy_bolezni
Shulpekova Yu.O., Shulpekova N.V., Semenistaya M.Ch., Usanova A.A., Pavlov Ch.S., Kardasheva S.S. Clinical and pathogenetic justification of the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis. *RMJ.* 2017;(10):745–749. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Klinicheskoe_i_patogeneticheskoe_obosnovanie_primeneniya_ursodezoksiholevoy_kisloty_v_lechenii_ghelchnokamennoy_bolezni
28. 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>
29. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;(2):147–152. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>
- 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;(2):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>
30. Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;(8):96–101. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-ursoterapii-pri-cholesterinassotsirovannoy-patologii-zhelchnogo-puzyrya>
Ilchenko A.A., Drozhzhina Yu.V. The effectiveness of ursotherapy in cholesterol-associated pathology of the gallbladder. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;(8):96–101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-ursoterapii-pri-cholesterinassotsirovannoy-patologii-zhelchnogo-puzyrya>
31. 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>
32. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>
33. Yan T., Wang H., Cao L., Wang Q., Takahashi S., Yagai T. et al. Glycyrhizin Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis via Modulating Bile Acids and Meta-Inflammation. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(9):1310–1319. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.082008>
34. Tang Q., Cao Y., Xiong W., Ke X., Zhang J., Xia Y., Liu D. Glycyrhizic acid exerts protective effects against hypoxia/reoxygenation-induced human coronary artery endothelial cell damage by regulating mitochondria. *Exp Ther Med.* 2020;20(1):335–342. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8668>
35. Stecanella L.A., Bitencourt A.P.R., Vaz G.R., Quarta E., Silva Júnior J.O.C., Rossi A. Glycyrhizic Acid and Its Hydrolyzed Metabolite 18β-Glycyrrhetic Acid as Specific Ligands for Targeting Nanosystems in the Treatment of Liver Cancer. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1792. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111792>
36. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., Ухова М.В., Волнухин А.В. Возможность комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет.* 2021;(5):102–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>
Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M., Ukhova M.V., Volnukhin A.V. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(5):102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>
37. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(15):54–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-54-64>
Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(15):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-54-64>

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; olgam-pantera@mail.ru

Берко Олеся Михайловна, врач-гастроэнтеролог, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; berkooleasya@yandex.ru

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Physician, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko, Gastroenterologist, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; berkooleasya@yandex.ru

Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний

В.В. Цуканов^{1✉}, gastro@imprn.ru, А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹, М.В. Смольникова¹, М.А. Черепнин¹, Н.А. Масленникова², Н.В. Павлова³

¹ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о влиянии полиморфизма CYP2C19 на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*.

Цель. Оценить влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день у больных ГЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст 41,7 ± 1,5 года). Клинический осмотр с заполнением стандартных анкет проходил в течение трех визитов: до начала лечения, через 2 и через 4 нед. терапии. Фиброэзофагогастродуоденоскопия осуществлялась всем пациентам до начала лечения и пациентам с эзофагитом через 4 нед. терапии. Все пациенты получали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов метаболитов CYP2C19 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделялись ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболиты CYP2C19.

Результаты. Из 75 обследованных больных 8,0% пациентов были ультрабыстрыми метаболитами, 30,7% человек являлись быстрыми, 49,3% лиц – нормальными, 10,7% больных – промежуточными, 1,3% пациентов – медленными метаболитами CYP2C19. Ответ через 4 нед. лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день составил 94,4% для НЭРБ и 90,5% для эрозивного эзофагита. У ультрабыстрых и быстрых метаболитов CYP2C19 полный ответ на терапию рабепразолом НЭРБ регистрировался у 81,3% пациентов, у больных эрозивным эзофагитом – у 84,6% пациентов.

Выводы. По результатам проведенного исследования мы получили высокую эффективность рабепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии ГЭРБ в группе пациентов с преобладанием быстрых и нормальных метаболитов CYP2C19.

Ключевые слова: ГЭРБ, эзофагит, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, лечение, CYP2C19, полиморфизм генов

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди's Лабораторис».

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Смольникова М.В., Черепнин М.А., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;16(14):81–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. является сотрудником медицинского отдела ООО «Др. Редди's Лабораторис». Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

The influence of CYP2C19 polymorphism on the effectiveness of the treatment of acid-dependent diseases

Vladislav V. Tsukanov^{1✉}, gastro@imprn.ru, Alexander V. Vasyutin¹, Julia L. Tonkikh¹, Marina V. Smolnikova¹, Mikhail A. Cherepnin¹, Nadezhda A. Maslennikova², Nadezhda V. Pavlova³

¹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. In modern systematic reviews, there is a point of view that CYP2C19 polymorphism affects the results of treatment of peptic ulcer, erosive esophagitis and eradication of *Helicobacter pylori*.

Objective. To evaluate the effect of CYP2C19 polymorphism on the effectiveness of treatment with rabeprazole at a dose of 20 mg once a day in patients with GERD during 2 and 4 weeks of treatment.

Materials and methods. In total, the study included 75 patients with GERD (36 men and 39 women, mean age 41.7 ± 1.5 years). A clinical examination with the completion of standard questionnaires took place during three visits: before the start of treatment, after 2 and after 4 weeks of therapy. Esophagogastroduodenoscopy was performed in all patients before treatment and in patients with esophagitis after 4 weeks of therapy. All patients received rabeprazole at a dose of 20 mg once a day. Genotyping of single nucleotide polymorphisms of *CYP2C19* metabolizer genes was carried out by real-time polymerase chain reaction. Ultrarapid, rapid, normal, intermediate and poor *CYP2C19* metabolizers have been isolated.

Results. Of the 75 patients examined, 8.0% of patients were ultrarapid metabolizers, 30.7% of people were rapid, 49.3% of individuals were normal, 10.7% of persons were intermediate, and 1.3% of patients were poor *CYP2C19* metabolizers. Response after 4 weeks of treatment with rabeprazole 20 mg once daily was 94.4% for NERD and 90.5% for erosive esophagitis. In ultrarapid and rapid metabolizers of *CYP2C19*, a complete response to rabeprazole therapy was registered in 81.3% of NERD patients and in 84.6% of patients with erosive esophagitis.

Conclusion. Based on the results of the study, we obtained high efficacy of Razo® at a dose of 20 mg 1 time per day for the treatment of GERD in a group of patients with a predominance of rapid and normal metabolizers of *CYP2C19*.

Keywords: GERD, esophagitis, proton pump inhibitors, rabeprazole, treatment, *CYP2C19*, gene polymorphism

Acknowledgment: The research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Smolnikova M.V., Cherepnin M.A., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. The influence of *CYP2C19* polymorphism on the effectiveness of the treatment of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87>.

Conflict of interest: Pavlova N.V. is an employee of the medical department of the company Dr. Reddy's Laboratories. Other authors have declared no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболизм лекарственных препаратов в значительной степени определяется системой цитохрома P450. Для метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) особое значение имеет *CYP2C19*. В настоящее время установлено выраженное влияние генетического полиморфизма *CYP2C19* на активность ферментов в системе цитохрома. В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента *CYP2C19* сейчас принято выделять 5 основных фенотипов, характеризующихся различной скоростью метаболизма ИПП, что влияет на концентрацию препаратов в организме и, соответственно, изменяет их клиническую эффективность [1]. В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о действии полиморфизма *CYP2C19* на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori* [2]. В этой связи мы предприняли собственное исследование и проанализировали данные литературы в этом направлении.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма *CYP2C19* на эффективность лечения рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения и пациентов с эрозивным эзофагитом в стадии А и В в течение 4 нед. терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнено проспективное обсервационное исследование эффективности рабепразола у больных с НЭРБ и эзофагитом стадии А и В (**GERD prospective observational study of Efficiency of RAbeprazole treatment** или сокращенно GERBERA).

Всего в исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст $41,7 \pm 1,5$ года).

НЭРБ была диагностирована у 54 пациентов (26 мужчин и 28 женщин, средний возраст $40,7 \pm 1,6$ года), эзофагит в стадии А-В отмечался у 21 человека (10 мужчин и 11 женщин, средний возраст $44,4 \pm 3,1$ года). Клинический осмотр и эндоскопическое обследование пациентов проводилось на базе лечебно-диагностического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

В соответствии с решением врача-исследователя в условиях реальной клинической практики для купирования клинических проявлений ГЭРБ пациенту был рекомендован прием препарата Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день. Обследование пациентов происходило во время трех визитов. До начала лечения осуществлялся нулевой визит, во время которого проводился клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, позволявших изучать анамнестические данные, симптоматику ГЭРБ, диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК), осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Первый визит выполнялся через 2 нед. терапии препаратом Разо®. Во время этого визита проводился клинический осмотр с продолжением заполнения стандартных анкет для определения динамики клинической симптоматики. Для больных НЭРБ, полностью ответивших на лечение, первый визит был конечной точкой исследования. Больные НЭРБ с сохранявшимися изжогой и/или кислой отрыжкой не реже 1 раза в неделю продолжали лечение до окончания исследования. Второй визит проводился через 4 нед. лечения препаратом Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день. Во время второго визита осуществлялся клинический

● **Таблица 1.** Группы метаболизаторов лекарственных препаратов относительно полиморфизма CYP2C19 [1]
 ● **Table 1.** Drug metabolizer groups by CYP2C19 polymorphism [1]

Фенотип	Генотип	Примеры диплотипов CYP2C19
Ультрабыстрые метаболизаторы	Оба аллеля с повышенной функцией	*17/*17
Быстрые метаболизаторы	Один аллель с нормальной функцией, другой аллель с повышенной функцией	*1/*17
Нормальные метаболизаторы	Оба аллеля с нормальной функцией	*1/*1
Промежуточные метаболизаторы	Один аллель с нормальной либо повышенной функцией, другой аллель с отсутствием функции	*1/*2; *1/*3; *2/*17; *3/*17
Медленные метаболизаторы	Оба аллеля с отсутствием функции	*2/*2; *3/*3; *2/*3

осмотр для изучения динамики клинической симптоматики на основании стандартных анкет. У пациентов с эрозивным эзофагитом выполнялась контрольная ФЭГДС с оценкой эффективности лечения эзофагита. Второй визит являлся конечной точкой исследования для всех пациентов, продолжавших лечение после первого визита.

Диагностика изжоги и кислой отрыжки осуществлялась на основании Монреальского консенсуса по ГЭРБ [3]. НЭРБ определялась как наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии повреждений слизистой пищевода во время эндоскопического обследования [3–5]. Диагностика диспепсии и СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV [6, 7]. Определение эзофагита выполнялось на основании Лос-Анджелесской классификации [8]. ФЭГДС проводилась с помощью видеогастроскопа EVIS EXERA III GIF-XP190N (Olympus).

Определение фенотипов CYP2C19 было проведено у всех 75 больных с ГЭРБ. Венозная кровь забиралась после 12-часового голодания в вакутейнерные пробирки с ЭДТА. Для выделения ДНК из крови был использован набор реагентов DIALOM DNA Prep («Изоген», Россия). Для измерения концентрации, полученных в ходе экстракции молекул ДНК, был использован флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение количественной оценки ДНК происходило с помощью коммерческого набора Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Значения концентраций образцов ДНК детектировалось в пределах 8–12 мкг/мл. Данные значения концентраций образцов ДНК, полученных в ходе экстракции, достаточны для дальнейшего генотипирования.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов метаболизаторов CYP2C19*17 806 C > T (rs12248560), CYP2C19*2 681 G > A (rs4244285), CYP2C19*3 636 G > A (rs4986893) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan) (ООО «ДНК-синтез», Россия) по протоколу производителя на амплификаторе Rotor Gene Q 6 plex (QIAGEN, Германия) в режиме реального времени.

Согласно рекомендациям Консорциума по имплементации клинической фармакогенетики (CPIC) при назначе-

нии ИПП, выделяют следующие группы метаболизаторов CYP2C19: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболизаторы (табл. 1) [1].

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Количественные показатели представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критерия Манна – Уитни при межгрупповом анализе и критерия Вилкоксона при анализе показателей в рамках одной исследуемой группы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты генетического исследования показали, что из 75 обследованных больных 8,0% пациентов были ультрабыстрыми метаболизаторами, 30,7% человек являлись быстрыми метаболизаторами, 49,3% лиц – нормальными метаболизаторами, 10,7% больных – промежуточными метаболизаторами, 1,3% пациентов были медленными метаболизаторами CYP2C19.

У пациентов с НЭРБ (n = 54) через 2 нед. ответили на терапию Рazo® в дозе 20 мг один раз в день (отсутствие жалоб на еженедельную изжогу и еженедельную кислую отрыжку) 74,1% пациентов, через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (ОШ = 0,19; ДИ 0,06–0,65; p = 0,008). У пациентов с эзофагитом (n = 21) через 2 нед. приема Рazo® еженедельная изжога и еженедельная отрыжка не определялись у 66,7% лиц, а через 4 нед. – у 95,2% пациентов (ОШ = 0,14; ДИ 0,02–0,92; p = 0,05). При анализе динамики симптомов у всех обследованных пациентов (n = 75) через 2 нед. ответили на лечение 72,0% больных, а через 4 нед. – 94,7% пациентов (ОШ = 0,16; ДИ 0,05–0,47; p < 0,001).

● **Таблица 2.** Распределение фенотипов *CYP2C19* и ответ на лечение Разо® в зависимости от фенотипов *CYP2C19* у больных ГЭРБ

● **Table 2.** Distribution of *CYP2C19* phenotypes and response to Razo® therapy based on *CYP2C19* phenotypes in patients with GERD

Показатели		Метаболизаторы				
		Ультрабыстрые	Быстрые	Нормальные	Промежуточные	Медленные
НЭРБ (n = 54)	Фенотипы	4 (7,4%)	12 (22,2%)	31 (57,4%)	6 (11,1%)	1 (1,9%)
	Ответ на лечение через 4 нед.	2 (50%)	11 (91,7%)	31 (100%)	6 (100%)	1 (100%)
Эзофагит (n = 21)	Фенотипы	2 (9,5%)	11 (52,4%)	6 (28,6%)	2 (9,5%)	0
	Ответ на лечение через 4 нед.	1 (50%)	10 (90,9%)	6 (100%)	2 (100%)	0

● **Таблица 3.** Частота разных групп метаболизаторов *CYP2C19*

● **Table 3.** Frequency of various *CYP2C19* metabolizer groups

Город	n	Результаты
Москва, 2011 [10]	267	Быстрые метаболизаторы – 83,5%, промежуточные метаболизаторы – 14,0%, медленные метаболизаторы – 1,5%
Омск, 2015 [11]	294	Быстрые метаболизаторы – 71,4%, промежуточные метаболизаторы – 18,4%, медленные метаболизаторы – 10,2%
Санкт-Петербург, 2019 [12]	79	Ультрабыстрые метаболизаторы – 10,1%, быстрые – 29,1%, нормальные – 40,5%, промежуточные – 20,3%, медленные метаболизаторы – 0%
Казань, 2020 (русские) [13]	580	Ультрабыстрые метаболизаторы – 26,8%, быстрые и нормальные – 61,6%, промежуточные – 11,3%, медленные метаболизаторы – 0,3%
Казань, 2020 (татары) [13]	282	Ультрабыстрые метаболизаторы – 27,3%, быстрые и нормальные – 56,1%, промежуточные – 15,9%, медленные метаболизаторы – 0,7%

Применение Разо® 20 мг 1 раз в сутки позволило добиться заживления эрозий в пищеводе через 4 нед. лечения у 90,5% больных. У лиц с эзофагитом в стадии А через 4 нед. терапии ответ составлял 92,9%, у лиц с эзофагитом в стадии В – 85,7% ($p = 0,79$), т. е. терапия препаратом Разо® позволила добиться хорошего клинического эффекта у больных НЭРБ и ЭЭ через 4 нед. лечения [9].

Мы проанализировали ответ на лечение Разо® в зависимости от фенотипов *CYP2C19* у больных ГЭРБ. Через 4 нед. лечения в группе ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов *CYP2C19* у больных НЭРБ ответили на лечение 81,3% лиц, а у пациентов с эрозивным эзофагитом – 84,6%, что следует считать прекрасным результатом (табл. 2). Эффективность Разо® у нормальных, промежуточных и медленных метаболизаторов составила 100%. В этой связи мы полагаем, что важным выводом исследования является заключение о высокой эффективности Разо® для лечения НЭРБ и эзофагита в группе пациентов с преобладанием быстрых и нормальных метаболизаторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление наших данных с результатами других исследований в различных регионах России позволило сделать вывод, что в нашей стране 80–85% пациентов принадлежат к быстрым и нормальным метаболизаторам *CYP2C19* (табл. 3) [10–13].

Современный систематический обзор верифицирует заключение о преобладании среди европеоидов быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* (табл. 4) [14].

Следует заметить, что сейчас доминирует точка зрения о том, что полиморфизм *CYP2C19* активно влияет на результаты лечения эрозивного эзофагита и эрадикацию *Helicobacter pylori*. В частности, ответ на лечение эрозивного эзофагита и эрадикацию *Helicobacter pylori* является более высоким у медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми и нормальными метаболизаторами *CYP2C19* [1, 2]. В японском метаанализе было проанализировано 19 исследований с продолжительностью терапии ГЭРБ 8 нед. Авторы пришли к выводу, что эффективность лечения ИПП ГЭРБ является достоверно более высокой у промежуточных и медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми метаболизаторами *CYP2C19* [15]. В метаанализе Y. Morino et al. были изучены 25 исследований, объединявших 5 318 человек. Частота эрадикации *Helicobacter pylori* при применении схемы «ИПП + амоксицилин + кларитромицин» была равна у нормальных метаболизаторов 77,7%, у медленных метаболизаторов *CYP2C19* – 86,8% ($p < 0,001$). Полиморфизм *CYP2C19* принципиально (в 1,73–2,79 раза; $p < 0,001$) действовал на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании омепразола. Назначение рабепразола не было ассоциировано с колебаниями ответа на эрадикацию у пациентов с различными фенотипами *CYP2C19* [16]. Американская гастро-

● **Таблица 4.** Распространенность фенотипов *CYP2C19* в мире [14]
 ● **Table 4.** Global prevalence of *CYP2C19* phenotypes [14]

Фенотип	Азиаты	Европеоиды	Африканцы
Быстрые метаболизаторы (UMs)	2–17%	26–34%	9–28%
Нормальные метаболизаторы (NormEMs)	23–53%	41–70%	29–42%
Промежуточные метаболизаторы (HetEMs)	35–55%	22–30%	32–49%
Медленные метаболизаторы (PMs)	10–23%	1–5%	3–4%

энтерологическая ассоциация в современной работе проанализировала 57 исследований из 11 стран мира и верифицировала влияние полиморфизма *CYP2C19* на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*. Применение рабепразола по данным этого систематического обзора позволяет достигать хороших результатов терапии у быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* [17]. В статье, опубликованной в 2022 г. в журнале *Gastroenterology*, E. Argueta и S.F. Moss рекомендуют для повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* назначать рабепразол в качестве препарата, метаболизм которого минимально зависит от полиморфизма *CYP2C19* [18].

Объяснение высокой эффективности рабепразола у быстрых метаболизаторов *CYP2C19* связано с особенностями фармакокинетики этого препарата, обусловленной преимущественно внепеченочным путем его метаболизма. Это обусловило точку зрения Консорциума по имплементации клинической фармакокинетики (CPIC) о целесообразности предпочтения применения рабепразола для лечения эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*.

ВЫВОДЫ

В рамках исследования GERBERA генетическое исследование показало, что среди обследованных нами больных ГЭРБ 88% пациентов являлись быстрыми и нормальными метаболизаторами *CYP2C19*. Работы,

осуществленные в Москве, Санкт-Петербурге, Казани и Омске, продемонстрировали аналогичные результаты: сумма быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* колебалась в разных регионах России от 71,4 до 88,4%. Это позволяет считать, что в нашей стране преобладающая часть пациентов с кислотозависимыми заболеваниями имеет быстрый или нормальный фенотип *CYP2C19*.

В исследовании GERBERA ответ через 4 нед. лечения Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день составил 94,4% для НЭРБ и 90,5% для эрозивного эзофагита. У ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов *CYP2C19* полный ответ на терапию Разо® НЭРБ регистрировался у 81,3% пациентов, у больных эрозивным эзофагитом – у 84,6% пациентов, что следует признать прекрасным результатом. Эффективность Разо® у нормальных, промежуточных и медленных метаболизаторов составила 100%.

Анализ современных литературных данных верифицирует представление о влиянии полиморфизма *CYP2C19* на эффективность терапии эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*. Оптимальным выбором для лечения кислотозависимых заболеваний у быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* является назначение рабепразола в связи с преимущественно внепеченочным путем метаболизма.



Поступила / Received 02.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2022

Принята в печать / Accepted 20.06.2022

Список литературы / References

- Lima JJ., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>.
- Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci.* 2021;66(12):4120–4127. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1>.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion.* 2009;80(2):74–88. <https://doi.org/10.1159/000219365>.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Non-erosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion.* 2008;78(1 Suppl):1–5. <https://doi.org/10.1159/000151248>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.

9. Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленикова Н.А., Павлова Н.В. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский совет*. 2022;(7):28–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>. Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(7):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.
10. Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Лечащий врач*. 2011;(7):93–95. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435248>. Maev I.V., Belyi P.A., Lebedeva E.G. Effect of CYP2C19 gene polymorphism on the effectiveness of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Lechaschi Vrach*. 2011;(7):93–95. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435248>.
11. Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ингибиторов протонной помпы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):31–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23342327&>. Elokhina E.V., Kostenko M.B., Livzan M.A., Scalskiy S.V. The effectiveness of eradication in patients with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, depending on the genotype of the drug metabolism of proton pump inhibitors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(3):31–33 (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23342327&>.
12. Бакулина Н.Б., Маев И.В., Савилова И.Б., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;(8):34–40. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380>. Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., Bakulin I.G., Ilchishina T.A., Zagorodnikova K.A. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;(8):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380>.
13. Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A., Kachanova A.A., Abdullaev S.P. et al. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars. *Mol Biol Rep*. 2020;47(5):3377–3387. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05416-4>.
14. Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res*. 2020;152:104606. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104606>.
15. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716–726. <https://doi.org/10.1111/jgh.13233>.
16. Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M. et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:759249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.759249>.
17. Shah S.C., Tepler A., Chung C.P., Suarez G., Peek R.M. Jr., Hung A. et al. Host Genetic Determinants Associated With *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1443–1459. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043>.
18. Argueta E.A., Moss S.F. How We Approach Difficult to Eradicate *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2022;162(1):32–37. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.048>.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Смоляникова Марина Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinva@yandex.ru

Черепнин Михаил Александрович, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Масленикова Надежда Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; frosya19751@rambler.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Marina V. Smolnikova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinv@yandex.ru

Mikhail A. Cherepnin, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Nadezhda A. Maslennikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; frosya19751@rambler.ru

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Функциональный ингредиент таурин: адекватные и клинически эффективные дозы

В.М. Коденцова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Д.В. Рисник², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

О.Б. Ладодо³, <https://orcid.org/0000-0002-4720-7231>, o_ladodo@oparina4.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

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Таурин – серосодержащая аминокислота, необходимая для конъюгирования желчных кислот. Он обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, выполняет роль антиапоптотического фактора; стабилизатора клеточных мембран; регулятора передачи сигналов ионами Ca^{2+} , гомеостаза жидкости в клетках, активности фоторецепторов сетчатки глаза; стимулятора неврологического развития и ингибирующего нейротрансмиттера в центральной нервной системе; вносит вклад в осморегуляцию и проводимость в нервной и мышечной системах. Таурин не только синтезируется в организме из цистеина и метионина, но и поступает с пищей. Потребление таурина составляет 40–400 мг/сут. Его основными пищевыми источниками являются продукты животного происхождения: моллюски, рыба, мясо. Таурин входит в состав грудного молока и адаптированных молочных смесей для питания детей раннего возраста. При стрессе и некоторых заболеваниях эндогенный синтез таурина снижается. К группам риска дефицита таурина относятся лица, придерживающиеся вегетарианского типа питания и соблюдающие религиозные посты. Существует ряд продуктов, в которые добавлен таурин. Специализированные пищевые продукты и биологически активные добавки к пище содержат 60–1200 мг таурина в порции, энергетические напитки – 300–400 мг в 100 мл. Клинические эффекты таурина при сахарном диабете и сердечной недостаточности проявляются при его включении в диетотерапию в дозе 1,5–3 г в течение 2–16 нед. Даже максимальные дозы, разрешенные для использования в составе специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, существенно меньше доз, обеспечивающих достижение клинического эффекта, что не гарантирует ожидаемого результата при применении специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: таурин, болезнь, веганы, специализированные пищевые продукты, биологически активная добавка, клиническая эффективность

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Функциональный ингредиент таурин: адекватные и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет*. 2022;16(14):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional ingredient taurine: adequate and clinically effective doses

Vera M. Kodentsova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

Olga B. Ladodo³, <https://orcid.org/0000-0002-4720-7231>, o_ladodo@oparina4.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Taurine is a sulfur-containing amino acid. Taurine is necessary for the conjugation of bile acids, has antioxidant, anti-inflammatory properties, acts as an anti-apoptotic factor; cell membrane stabilizer; regulator of Ca^{2+} signaling, fluid homeostasis in cells, retinal photoreceptor activity; contributes to osmoregulation and conduction in the nervous and muscular systems; a neurodevelopmental stimulant; and an inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. Taurine is not only synthesized from cysteine and methionine, but also comes from food. Taurine intake is 40–400 mg/day. The main food sources are animal products: shellfish, fish, meat. Taurine is part of breast milk and adapted milk formulas for the nutrition of young children. Under stress and some diseases, the endogenous synthesis of taurine is reduced. The risk groups for taurine deficiency include people who follow a vegetarian diet and observe religious fasts. There are a number of products in which taurine is added: specialized food products (SF) and food supplements (FS) contain 60–1200 mg of taurine per serving, energy drinks – 300–400 mg per 100 ml. The clinical

effects of taurine in diabetes mellitus, heart failure are manifested when it is included in diet therapy in doses of 1.5–3 g for 2–16 weeks. Even the maximum doses allowed for use as part of SFP and dietary supplements are significantly less than the doses that ensure the achievement of a clinical effect, which does not guarantee the expected result when using SF.

Keywords: taurine, diseases, vegans, specialty food, dietary supplement, clinical efficacy

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Functional ingredient taurine: adequate and clinically effective doses. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы заметно увеличивается распространенность алиментарно-зависимых заболеваний, одним из факторов возникновения и прогрессирования которых являются нарушения в структуре питания. Несмотря на достаточно эффективную лекарственную терапию, постоянно осуществляется поиск диетологических воздействий, улучшающих состояние пациентов с минимальными побочными эффектами.

На сегодняшний день общепризнано, что таурин играет важную роль в питании и физиологии человека, в том числе нужен в качестве пищевого вещества, необходимого для конъюгирования в печени желчных кислот, которые способствуют всасыванию из кишечника пищевых липидов и жирорастворимых витаминов, для удаления холестерина (ХС) с желчью. Таурин – это:

- один из основных антиоксидантов, противовоспалительный и антиапоптотический фактор;
- физиологический стабилизатор клеточных мембран;
- регулятор передачи сигналов ионами Ca^{2+} , гомеостаза жидкости в клетках и активности фоторецепторов сетчатки;
- стимулятор неврологического развития и ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе;
- ключевой компонент проводимости в нервной и мышечной системах;
- вклад в осморегуляцию [1, 2].

Таким образом, таурин способствует улучшению энергетических процессов, стимулирует репаративные и регенеративные процессы, активизирует сердечную мышцу, нервную систему, оказывает благотворное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Открытие перечисленных свойств механизмов действия таурина привело к его активному использованию при создании различных пищевых продуктов, включая специализированные пищевые продукты (СПП) для различных групп населения и биологически активные добавки (БАД) к пище.

Таурин (аминосulфоновая кислота) – серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме из цистеина и метионина. В теле человека с массой тела около 70 кг содержится примерно 70 г таурина, причем около 70% находится в скелетных мышцах [3]. Высокое содержание таурина обнаружено в сердце, сетчатке глаза, плаценте (концентрация таурина в плацентарной ткани в 100–150 раз выше, чем в крови плода и матери), скелетных мышцах человека, а также грудном молоке. Плацента эффективно концентрирует таурин и переносит его в кро-

воток плода путем активного Na^+ -зависимого транспорта [4]. Факторы окружающей среды, снижающие плацентарный перенос таурина, среди которых ожирение беременной, преэклампсия, ограничения в питании, могут в конечном счете негативно отразиться на развитии плода [4]. Потребность в таурине у младенцев обеспечивается за счет поступления через плаценту или грудное молоко от матери [5]. Таурин является второй по распространенности свободной аминокислотой в грудном молоке и содержится в количестве 34–80 мг/л (250–640 мкмоль/л) на всех стадиях лактации [4, 6–8].

Таурин относится к веществам, которые не только поступают с пищей, но и способны синтезироваться в самом организме, и потому относится к заменимым или условно незаменимым аминокислотам. Это означает, что при определенных условиях он становится незаменимым: например, при индивидуальных физиологических или определенных клинических состояниях.

Цель обзора – оценить уровень потребления таурина с пищей, в том числе за счет продуктов с внесенным в них таурином, сопоставить разрешенные для применения дозы таурина в составе СПП и БАД с дозами, обеспечивающими клинический эффект.

Поиск анализируемой литературы осуществлялся с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka по ключевым словам taurine и food content, diabet, food supplement, а также их эквивалентам на русском языке преимущественно за последние 5 лет, за исключением отдельных исследований, имеющих принципиальное значение.

ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ – ИСТОЧНИКИ ТАУРИНА

Помимо эндогенного синтеза, таурин поступает из продуктов животного происхождения (*табл. 1*) [9, 10]. Ежедневно с пищей взрослый человек потребляет 50–200 (до 400) мг таурина.

Содержание таурина в молоке млекопитающих следующее (по убывающей): в овечьем – 140 мкмоль/л, в кобыльем – 30 мкмоль/л, в коровьем – 10 мкмоль/л [7].

Физиологическая потребность в таурине взрослого здорового человека с массой тела 70 кг составляет 75 мг/сут, или 1,07 мг на 1 кг массы тела в день [3]. Среднесуточное потребление таурина у корейских студентов составило примерно 90 мг [11].

Увеличение потребления таурина с пищей повышает его концентрацию в плазме крови и тканях (скелетные

● **Таблица 1.** Содержание таурина в некоторых готовых к употреблению пищевых продуктах [9, 10]

● **Table 1.** The taurine content of some ready-to-eat foods [9, 10]

Пищевой продукт (порция)	Содержание таурина	
	мг в 100 г	мг в 1 порции
Мидии, гребешок (85 г)	655–827	557–703
Моллюски, кальмар (57 г)	240–357	137–203
Рыба белая (75 г)	172	129
Лосось атлантический	130	98
Треска, тунец	31–68	23–51
Свинина, телятина, баранина, тунец консервированный (60 г)	40–56	24–34
Колбаса варено-копченая (30 г)	30–60	9–18
Курица, индейка (58 г)	11–14,5	6,4–8,4
Молоко пастеризованное, йогурт (150–200 г)	1	0,2

мышцы, мозг, сердце) [3]. Прием таурина (1,66 г на 1 кг массы тела) увеличивает его концентрацию в плазме крови в 15 раз (с 50 до более 750 мкмоль/л) в течение 2 ч, в дальнейшем высокие уровни в плазме (350 мкмоль/л) могут поддерживаться в течение 4 ч [12]. По другим данным, прием 6 г таурина в течение 6 дней пациентами с первичными переломами бедра в возрасте 75 лет и старше до и после операции сопровождался увеличением его содержания в плазме крови до 689 против исходного уровня 102 мкмоль/л [13].

Суточная экскреция таурина с мочой (72 мг/сут) отражает суммарное потребление таурина с пищей и эндогенный синтез из цистеина. Она положительно ассоциируется с потреблением животного белка, мяса и рыбы [14]: повышается при увеличении потребления рыбы и моллюсков, а также животного белка [15]. Суточная экскреция таурина с мочой даже используется в качестве биомаркера потребления морепродуктов и обратно связана с показателями смертности от инсульта и ишемической болезни сердца [16]. В эпидемиологических исследованиях было показано, что высокое потребление таурина, оцениваемое по его суточной экскреции с мочой и превышающее 639,4 мкмоль на 1 г креатинина, ассоциировалось с более низкой массой тела, артериальным давлением, общим ХС в плазме крови, индексом атерогенности [17]. Суточная экскреция таурина у японских девочек-подростков 13–17 лет составила 920–957 мкмоль, положительно коррелировала с потреблением морепродуктов и обратно – с уровнем триглицеридов (ТГ) [18]. Однако в общей популяции статистически значимой связи между сывороточным таурином и риском инсульта обнаружено не было [19].

При стрессе или некоторых заболеваниях (например, при тепловом стрессе, инфекции, ожирении, диабете и раке) синтез таурина в организме может нарушаться вследствие субоптимальной функции печени и снижения

доступности предшественников аминокислот. У женщин с доброкачественными поражениями молочной железы концентрация таурина в плазме крови обычно ниже (от 18 до 31 мкмоль/л), чем у здоровых (от 46 до 70 мкмоль/л) [20]. Снижение уровня таурина в крови на 23–40% наблюдается у пациентов с болезнью Альцгеймера, по сравнению с лицами без нейродегенеративных симптомов [21]. Концентрация таурина в плазме крови отрицательно ассоциируется с риском развития гестационного диабета: у беременных женщин с концентрацией таурина в плазме крови в низком и среднем терциях он развивался чаще [22].

Повышенному риску дефицита таурина подвержены лица, не потребляющие продукты животного происхождения, поскольку предшественники таурина метионин и цистеин содержатся в большинстве белков растительного происхождения (кукуруза, картофель, рис, пшеница и овощи) в низких концентрациях [3, 5]. Тканевые уровни таурина у веганов, как правило, примерно на 20% ниже, чем у лиц, потребляющих смешанный рацион [23, 24]. Концентрация таурина в плазме крови у 36 египетских православных христиан (средний возраст 31 ± 2 года), не потреблявших в течение 6 нед. во время религиозного поста мясо, птицу, яйца и молочные продукты при одно-временном увеличении частоты потребления рыбы до 4,5 раза в неделю, через 6 нед. снизилась с 92 ± 7 до 65 ± 6 мкмоль/л ($p = 0,003$) [25].

ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ С ДОБАВЛЕННЫМ ТАУРИНОМ

Согласно решению Комиссии по диетическим продуктам, питанию и аллергии Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA), при условии содержания таурина 75–150 мг на этикетку может быть вынесена информация о том, что продукт содержит аминокислоту, которая играет важную роль в иммунной системе, защищает сетчатку глаза и клетки печени от токсинов, поддерживает нормальную работу сердца, здоровье сердечно-сосудистой системы [26].

Таурин в качестве функционального ингредиента используется при производстве продукции разных категорий (табл. 2).

Для повышения сходства с грудным молоком в соответствии со стандартом Codex Alimentarius (свод пищевых международных стандартов), принятых Международной комиссией ФАО/ВОЗ (Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants), в СПП для питания детей раннего возраста добавляют таурин. Восстановленные адаптированные смеси содержат 4–9 мг/кг таурина на 100 мл (максимальное количество – до 12 мг на 100 мл), а восстановленные последующие формулы – 1,8 мг таурина на 100 мл [4, 13, 27].

Очень часто таурин используют в качестве активного ингредиента при производстве СПП для питания спортсменов, а используемые дозы подразделяют на низкие (0,5–2 г), умеренные (3–5 г) и высокие (> 5 г) [28]. По результатам метаанализов применение таурина приво-

● **Таблица 2.** Виды продукции, содержащей добавленный таурин
 ● **Table 2.** Types of foods with added taurine

Продукция	Содержание таурина
Восстановленные адаптированные смеси для питания детей раннего возраста	4–9 мг/кг
Восстановленные последующие формулы	1,8 мг на 100 мл
Биологически активные добавки к пище	60–1200 мг в суточной порции
Специализированные пищевые продукты	60–1200 мг в суточной порции
Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов	60–1200 мг в суточной порции
Напитки безалкогольные тонизирующие	300–400 мг в 100 см ³
Напитки слабоалкогольные тонизирующие	30–400 мг в 100 см ³

дит к снижению уровня лактата (однократный прием 1 г таурина до или после тренировки [29]), активности креатинкиназы, маркеров воспаления и улучшению показателей гликолитического/жирового окисления [28]. Прием таурина по 2 г 3 раза в день во время физических упражнений может уменьшить повреждение ДНК [29]. В то же время имеются сведения о том, что прием 1 г таурина перед тренировкой не улучшал показатели производительности во время 4-километровой велогонки и не влиял на буферную емкость крови у тренированных велосипедистов [30]. Согласно данным другого недавнего метаанализа, однократный прием таурина в дозе от 1 до 6 г повышает выносливость спортсменов [31]. Потребление 3 г таурина в течение 8 нед. после тренировки в составе шоколадного молока (400 мл) мужчинами-триатлонистами приводило к увеличению концентрации таурина (234 против 201 мкмоль/л) и снижению на 19% малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, но не влияло на концентрацию глутатиона и витамина Е, а также аэробные параметры относительно показателей группы сравнения, получавшей шоколадное молоко без добавленного таурина [32].

Таурин, наряду с кофеином и витаминами, является одним из основных ингредиентов, используемых в рецептуре энергетических напитков [33]. В соответствии с ГОСТ Р 52844-2007 «Напитки безалкогольные тонизирующие» содержание таурина может составлять 300–400 мг в 100 см³ напитка. Анализ 10 напитков зарубежного производства показал, что среднее содержание таурина составляет 342 мг на 100 мл [34]. Эти результаты свидетельствуют о том, что потребление таурина за счет энергетических напитков может в несколько раз превышать его поступление из других видов пищи. Наиболее распространенные побочные эффекты избыточного потребления энергетических напитков связаны с сердечно-сосудистой и неврологической системами [24]. Согласно данным метаанализа, 9 наиболее частыми нежелательными явлениями у педиатрических пациентов были бессонница (35,4%), стресс (35,4%) и депрессивное настроение (23,1%), а у взрослых – беспокойство, нервозность, дрожание рук (29,8%), бессонница (24,7%) и желудочно-ки-

шечные расстройства (21,6%) [24]. Единого мнения о том, следует ли рекомендовать спортсменам использование энергетических напитков и какие дозы конкретных ингредиентов следует использовать для достижения оптимального эффекта, до сих пор нет. Беременным и кормящим женщинам следует избегать употребления энергетических напитков [35].

Согласно ГОСТ Р 52845-2007 «Напитки слабоалкогольные тонизирующие», рекомендуемые уровни содержания таурина в слабоалкогольных напитках должны находиться в диапазоне 30–400 мг в 100 см³.

Разработана технология получения мягкого сыра с высоким содержанием таурина, что достигается добавлением мягких тканей двусторчатых моллюсков – сахалинской спизулы (*Spisula sachalinensis*) до 20% в готовом продукте, обеспечивая содержание таурина 170–255 мг в 100 г продукта [36].

В настоящее время огромное значение придается СПП. Согласно техническому регламенту ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания», СПП – это продукт с заданной пищевой и энергетической ценностью, предназначенный для коррекции углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ, удовлетворяющий физиологическим потребностям организма человека в необходимых пищевых веществах и энергии с учетом факторов риска и патогенеза заболеваний, с подтвержденными заявленными лечебными и (или) профилактическими свойствами. Создание специализированной пищевой продукции направлено, с одной стороны, на ликвидацию дефицита, а с другой – на обогащение рационов диетического лечебного и диетического профилактического питания достаточным количеством эффективных компонентов, которые способствуют улучшению функционирования органов и систем [37]. Разработка (моделирование и (или) конструирование) СПП включает несколько стадий, одна из которых – обоснование ингредиентного состава, т. е. выбор функциональных компонентов и их дозы. Количество добавляемых в состав СПП и содержащихся в суточной порции биологически активных веществ устанавливается несколькими нормативными документами. Адекватный уровень суточного потребления таурина составляет 400 мг, верхний допустимый уровень суточного потребления в составе БАД и СПП – 1,2 г¹. Под адекватным уровнем потребления подразумевается уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, установленный на основании расчетных или экспериментально определенных величин или оценок потребления пищевых и биологически активных веществ группой практически здоровых людей.

¹ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. N 299. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/depstanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx; Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/789/1-mr-2.3.1.0253_21-normy-pishchevykh-veshchestv.pdf.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТАУРИНА

В настоящее время накоплены исследования, подтверждающие роль таурина в лечении заболеваний мышц, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Показано, что таурин эффективен при лечении митохондриальных заболеваний, митохондриальной энцефалопатии, лактоацидоза и инсультподобных эпизодов, сахарного диабета 2-го типа (СД2), воспалительных заболеваний (артрита) [1]. Таурин зарегистрирован в качестве лекарственного средства, улучшающего метаболизм и энергообеспечение тканей, для пациентов с СД и сердечной недостаточностью. Рекомендуемая дозировка – от 250–500 мг до 2–3 г, курс приема 30 дней. После однократного приема 500 мг таурина максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2 ч, выводится он полностью через сутки.

В то же время имеются данные об отсутствии статистически значимой связи между концентрацией сывороточного таурина и риском инсульта в общей популяции населения [38].

В *табл. 3* приведены некоторые примеры применения таурина в питании различных групп пациентов [3, 34, 38–43].

Как следует из *табл. 3*, чаще всего таурин применяют в составе диетотерапии пациентов с СД2, сердечной недостаточностью, несколько меньше сведений о применении при других заболеваниях. Согласно данным *табл. 3*, клинические эффекты таурина проявляются при его включении в диетотерапию в течение 2 нед. – 4 мес. в дозе 1,5–3 г и лишь в одном исследовании – при приеме 1 г. Недавний метаанализ показал, что прием в течение 2 нед. таурина в дозе 1,5–6 г/сут пожилыми пациентами с сердечной недостаточностью, гипертонией или циррозом печени сопровождается снижением как диастолического, так и систолического артериального давления на 3 мм рт. ст. [44].

Включение таурина в состав базисной терапии хронической сердечной недостаточности и СД2 у больных в раннем постинфарктном периоде в дозе 1 г в течение 4 мес. приводило к улучшению показателей микроциркуляции, наиболее выраженному у пациентов со спастическим типом микроциркуляции, а также к снижению уровня глюкозы и ТГ в крови [45].

Ежедневный прием таурина по 2 г в течение 4 нед. приводил к повышению его уровня в сыворотке крови, клинически значимому снижению частоты, продолжительности и интенсивности мышечных судорог у пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с показателями лиц, получавших плацебо [42].

Прием таурина женщинами с ожирением по 3 г/сут в течение 8 нед. на фоне редуцированной по калорийности диеты приводил к снижению общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, лептина, общего адипонектина и С-реактивного белка по сравнению с участницами из контрольной группы [46].

Таурин используется в лечении артериальной гипертензии беременных: при легкой и умеренной степени

тяжести заболевания прием таурина в дозе 1 г/сут (в 2 приема) двумя 30-дневными курсами (16–20-я и 32–36-я недели гестации) в комбинации с допегитом сопровождался снижением систолического и диастолического давления на 7 и 8,9% соответственно, а также частоты сердечных сокращений на 1% [47].

ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Как уже отмечалось, таурин в качестве функционального ингредиента включается в состав СПП. Оценка соответствия отдельных видов СПП требованиям технического регламента ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» осуществляется в форме государственной регистрации, при которой у продукции диетического лечебного и диетического профилактического питания должны быть подтверждены заявленные лечебные и (или) профилактические свойства. Другими словами, заявленные свойства СПП должны быть подтверждены с позиций доказательной медицины, что подразумевает наличие статистически значимого положительного результата и отсутствие отрицательного воздействия на функцию органов и систем, а также обмен веществ человека [37].

В качестве примера рассмотрим СПП, представляющий собой смесь для приготовления напитка на основе мальтодекстрина, изолята соевого белка, жирового компонента, содержащий пищевые волокна (полидекстроза и гуммиарабик), полный набор витаминов в дозе 48–150% от физиологической потребности, таурин 700 мг. Доза таурина укладывается в диапазон разрешенных для использования в составе СПП, однако она существенно ниже доз, обеспечивающих клинический эффект (*табл. 2*), а продолжительность клинических испытаний, ограниченная пребыванием в стационаре (10–14 дней) столь мала, что вряд ли обеспечит выраженный положительный эффект.

Проведенный анализ данных литературы позволяет сделать ряд выводов. Большая часть имеющихся исследований свидетельствует о том, что таурин обладает противовоспалительным, антиоксидантным действием, является модулятором ионного потока, способствует поддержанию Ca^{2+} -гомеостаза и стабилизации мембран. Однако все эти эффекты таурина установлены в опытах *in vitro* или *in vivo* в экспериментах на животных, при этом используемые дозы трудно экстраполировать на человека.

Включение таурина в качестве компонентов БАД к пище и СПП регулируется нормативными документами. При этом даже максимальные дозы, разрешенные для использования в составе СПП и БАД к пище, существенно меньше доз, обеспечивающих достижение клинического эффекта. Продолжительность отечественных клинических испытаний, ограниченная сроком пребывания пациента в стационаре, как правило, не превышает 2 нед., что также

● **Таблица 3.** Клиническая эффективность таурина и условия ее достижения у пациентов
 ● **Table 3.** Clinical efficacy of taurine and conditions for the achievement of its efficacy in patients

Заболевание	Действующая суточная доза, г	Срок приема	Эффект
СД2	1,5	2 нед.	Глюкоза = [39]
	1,5	3 мес.	Агрегация тромбоцитов ↓ [40]
	3	7 нед.	ИМТ ↓, ТГ плазмы ↓, атерогенный индекс ↓ [3]
	3	8 нед.	СОД ↑, МДА сыворотки крови ↓, С-реактивный белок ↓, TNF-α ↓, по сравнению с исходным уровнем и плацебо [41]
	3	2 мес.	СОД ↑, С-реактивный белок ↓, TNF-α ↓, IL-6 ↓ [42]
	3	2 мес.	ТГ ↓, ХС ЛПНП ↓ [40]
	3	4 мес.	Таурин в плазме крови ↑, HbA1c =, перекиси липидов = по сравнению с группой плацебо [34]
	3	4 мес.	Микроальбуминурия = [40]
СД2 с сосудистой дисфункцией	1,6	3 мес.	Реверсивная сосудистая дисфункция [41]
СД2, сердечная недостаточность	1	4 мес.	Глюкоза ↓, ТГ ↓, микроциркуляция ↑
Сердечная недостаточность	1,5	2 нед.	Переносимость физических нагрузок ↑, общий ХС / ХС ЛПВП ↓, С-реактивный белок ↓ [40]
	1,5	2 нед.	Таурин в сыворотке крови ↑, антиатерогенное и противовоспалительное действие ↑ до и после инкрементной тренировки на беговой дорожке [38]
Предгипертензия	1,6	12 нед.	Систолическое и диастолическое давление ↓
Цирроз печени	3	4 нед.	Таурин в плазме крови ↑, судороги мышц ↓ [42]
Хронические заболевания печени	2	4 нед.	Таурин в сыворотке крови ↑, частота, продолжительность и интенсивность мышечных судорог ↓ [43]

Примечание. ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, = – отсутствие изменений, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, МДА – малоновый диальдегид, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СОД – супероксиддисмутаза, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, IL-6 – интерлейкин-6, HbA1c – гликированный гемоглобин, TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа.

значительно меньше сроков наблюдения в рандомизированных клинических испытаниях таурина в высоких дозах.

Результатом применения низких доз и малой продолжительности наблюдения является отсутствие статистически значимых отличий клинических показателей от таковых у пациентов, получавших стандартную диетотерапию, т. е. от группы сравнения. Это ставит закономерный вопрос о том, можно ли признавать такие результаты как доказательство эффективности СПП, что является необходимым условием при их государственной регистрации.

Согласно отечественной нормативной базе, содержание таурина в СПП диетического профилактического и диетического лечебного питания одинаково. Однако, как следует из представленных данных, лечебные дозы, обеспечивающие клинический эффект, существенно превышают разрешенные. Анализ результатов исследований свидетельствует, что эффективные дозы таурина в СПП лечебного питания должны составлять не менее 1,5 г.

Также важным представляется подбор клинических показателей, используемых для оценки клинической эффективности СПП (табл. 3). С целью установления причинно-следственной связи между приемом СПП и воздействием на состояние пациентов необходимо удостовериться, что внесенные в состав СПП компоненты усвоились. Это означает, что при оценке эффективности СПП, содержащих таурин, необходимо убедиться, что он усво-

ился. Помимо этого, при включении в СПП таурина, обладающего антиоксидантными свойствами, представляется целесообразным оценивать какие-либо параметры антиоксидантного статуса организма (концентрация МДА, общая антиоксидантная способность плазмы крови, перекиси липидов, активность супероксиддисмутазы и т. д.).

ВЫВОДЫ

Разрешенные для применения в составе СПП дозы таурина в большей степени соответствуют для продукции профилактического действия, т. е. восполняющего недостаток таурина. Терапевтический эффект достигается при значительно более высоких дозах, превышающих 1,5 г. Включение в СПП функциональных ингредиентов в количестве, не достигающем доз с доказанной клинической эффективностью при определенной патологии и к тому же в течение непродолжительного срока, не гарантирует ожидаемого результата при применении в качестве лечебного питания. Полученные данные подтверждают необходимость разработки обоснованных подходов для создания рецептур и клинической оценки эффективности СПП.



Поступила / Received 06.06.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2022
 Принята в печать / Accepted 29.06.2022

Список литературы / References

- Schaffer S., Kim H.W. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(3):225–241. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251>.
- Rapa S.F., Di Iorio B.R., Campiglia P., Heidland A., Marzocco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease-potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):263. <https://doi.org/10.3390/ijms21010263>.
- Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329–360. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>.
- Tochitani S. Taurine: a maternally derived nutrient linking mother and offspring. *Metabolites*. 2022;12(3):228. <https://doi.org/10.3390/metabo12030228>.
- Jakš B. Placing a well-designed vegan diet for Slovenes. *Nutrients*. 2021;13(12):4545. <https://doi.org/10.3390/nu13124545>.
- Dror D.K., Allen L.H. Overview of nutrients in human milk. *Adv Nutr*. 2018;9(Suppl. 1):278S–294S. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy022>.
- Penhaligan J., Poppitt S.D., Miles-Chan J.L. The role of bovine and non-bovine milk in cardiometabolic health: should we raise the "Baa"? *Nutrients*. 2022;14(2):290. <https://doi.org/10.3390/nu14020290>.
- Van Sadelhoff J.H., Van de Heijning B.J., Stahl B., Amodio S., Rings E.H., Mearin M.L. et al. Longitudinal variation of amino acid levels in human milk and their associations with infant gender. *Nutrients*. 2018;10(9):1233. <https://doi.org/10.3390/nu10091233>.
- Wójcik O.P., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A., Costa M., Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):19. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.002>.
- Kulczyński B., Sidor A., Gramza-Michałowska A. Characteristics of selected antioxidative and bioactive compounds in meat and animal origin products. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(9):335. <https://doi.org/10.3390/antiox8090335>.
- Park J.Y., You J.S., Chang K.J. Dietary taurine intake, nutrients intake, dietary habits and life stress by depression in Korean female college students: a case-control study. *J Biomed Sci*. 2010;17(Suppl. 1):S40. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S40>.
- Almeida C.C., Mendonça Pereira B.F., Leandro K.C., Costa M.P., Spisso B.F., Conte-Junior C.A. Bioactive compounds in infant formula and their effects on infant nutrition and health: a systematic literature review. *Int J Food Sci*. 2021;8850080. <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>.
- Van Stijn M.F., Bruins A.A., Vermeulen M.A., Witlox J., Teerlink T., Schoorl M.G. et al. Effect of oral taurine on morbidity and mortality in elderly hip fracture patient: a randomized trial. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):12288–12306. <https://doi.org/10.3390/ijms160612288>.
- Post A., Said M.Y., Gomes-Neto A.W., van der Krogt J., de Blaauw P., Berger S.P. et al. Urinary taurine excretion and risk of late graft failure in renal transplant recipients. *Nutrients*. 2019;11(9):2212. <https://doi.org/10.3390/nu11092212>.
- Cuparencu C., Praticó G., Hemeryck L.Y., Sri Harsha P.S., Noerman S., Rombouts C. et al. Biomarkers of meat and seafood intake: an extensive literature review. *Genes Nutr*. 2019;14:35. <https://doi.org/10.1186/s12263-019-0656-4>.
- Mori M., Mori H., Hamada A., Yamori Y. Taurine in morning spot urine for the useful assessment of dietary seafood intake in Japanese children and adolescents. *J Biomed Sci*. 2010;17(Suppl. 1):S43. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S43>.
- Ямори Ю., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M. Таурин в норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2010;6(86):64–75. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1518>.
- Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;6(6):64–75. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1518>.
- Ishikawa M., Arai S., Takano M., Hamada A., Kunimasa K., Mori M. Taurine's health influence on Japanese high school girls. *J Biomed Sci*. 2010;17(Suppl. 1):S47. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S47>.
- Wu F., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A., Jonas S., Afanasyeva Y., Wójcik O.P., Chen Y. Serum taurine and stroke risk in women: a prospective, nested case-control study. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0149348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149348>.
- Baliou S., Kyriakopoulos A.M., Spandidos D.A., Zoumpourlis V. Role of taurine, its haloamines and its lncRNA TUG1 in both inflammation and cancer progression. On the road to therapeutics? *Int J Oncol*. 2020;57(3):631–664. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5100>.
- Rafiee Z., Garcia-Serrano A.M., Duarte J.M. Taurine supplementation as a neuroprotective strategy upon brain dysfunction in metabolic syndrome and diabetes. *Nutrients*. 2022;14(6):1292. <https://doi.org/10.3390/nu14061292>.
- Liu P.J., Liu Y., Ma L., Liu L., Hu T., An Z. et al. The relationship between plasma taurine levels in early pregnancy and later gestational diabetes mellitus risk in Chinese pregnant women. *Sci Rep*. 2021;11(1):7993. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87178-y>.
- McCarty M.F. Nutraceutical, dietary, and lifestyle options for prevention and treatment of ventricular hypertrophy and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3321. <https://doi.org/10.3390/ijms22073321>.
- Erdmann J., Wiciński M., Wódkiewicz E., Nowaczewska M., Słupski M., Otto S.W. et al. Effects of energy drink consumption on physical performance and potential danger of inordinate usage. *Nutrients*. 2021;13(8):2506. <https://doi.org/10.3390/nu13082506>.
- Elshorbagy A., Jerneirén F., Basta M., Basta C., Turner C., Khaled M., Refsum H. Amino acid changes during transition to a vegan diet supplemented with fish in healthy humans. *Eur J Nutr*. 2017;56(5):1953–1962. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1237-6>.
- European Commission. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to taurine and "immune system protection" (ID 611), "metabolism processes" (ID 613), contribution to normal cognitive function (ID 1659), maintenance of normal cardiac function (ID 1661), maintenance of normal muscle function (ID 1949) and delay in the onset of physical fatigue during exercise (ID 1958) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011;9(4):2035. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2035>.
- Chawla D. Taurine and neonatal nutrition. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):829. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2781-2>.
- Kurtz J.A., VanDusseldorp T.A., Doyle J.A., Otis J.S. Taurine in sports and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021;18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00438-0>.
- Chen Q., Li Z., Pinho R.A., Gupta R.C., Ugbole U.C., Thirupathi A., Gu Y. The Dose Response of Taurine on Aerobic and Strength Exercises: A Systematic Review. *Front Physiol*. 2021;12:700352. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.700352>.
- Ward R., Bridge C.A., McNaughton L.R., Sparks S.A. The effect of acute taurine ingestion on 4-km time trial performance in trained cyclists. *Amino Acids*. 2016;48(11):2581–2587. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2282-4>.
- Waldron M., Patterson S.D., Tallent J., Jeffries O. The effects of an oral taurine dose and supplementation period on endurance exercise performance in humans: a meta-analysis. *Sports Med*. 2018;48(5):1247–1253. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0896-2>.
- De Carvalho F.G., Galan B.S., Santos P.C., Pritchett K., Pfrimer K., Ferrioli E. et al. Taurine: a potential ergogenic aid for preventing muscle damage and protein catabolism and decreasing oxidative stress produced by endurance exercise. *Front Physiol*. 2017;8:710. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00710>.
- Mateo-Fernández M., Valenzuela-Gómez F., Font R., Río-Celestino D., Merinas-Amo T., Alonso-Moraga Á. In Vivo and In Vitro Assays Evaluating the Biological Activity of Taurine, Glucose and Energetic Beverages. *Molecules*. 2021;26(8):2198. <https://doi.org/10.3390/molecules26082198>.
- Sarkar P., Basak P., Ghosh S., Kundu M., Sil P.C. Prophylactic role of taurine and its derivatives against diabetes mellitus and its related complications. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:109–121. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.022>.
- Koletschko B., Cremer M., Flothkötter M., Graf C., Hauner H., Hellmers C. et al. Diet and lifestyle before and during pregnancy – practical recommendations of the Germany-wide healthy start – young family network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1262–1282. <https://doi.org/10.1055/a-0713-1058>.
- Позднякова Ю.М., Пивненко Т.Н. Обоснование технологии комбинированных молочных продуктов с добавлением БАВ гидробионтов. *Научные труды Дальрыбвтуза*. 2017;42(3):90–98. Режим доступа: https://nauch-tr.dalrybvtuz.ru/images/Issues/42/42_12.pdf.
- Pozdnyakova Yu.M., Pivnenko T.N. The substantiation of combined lactic products technology with adding bas of hydrobionts. *Scientific Journal of the Far Eastern State Technical Fisheries University*. 2017;42(3):90–98. (In Russ.) Available at: https://nauch-tr.dalrybvtuz.ru/images/Issues/42/42_12.pdf.
- Глазкова И.В., Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Кочеткова А.А. Основные этапы оценки эффективности специализированных пищевых продуктов. *Пищевая промышленность*. 2017;12(8):8–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278602>.
- Glazkova I.V., Sarkisyan V.A., Sidorova Yu.S., Mazo V.K., Kochetkova A.A. The main stages of evaluating the effectiveness of specialized food products. *Food Industry*. 2017;12(8):8–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278602>.
- Ahmadian M., Roshan V.D., Aslani E., Stannard S.R. Taurine supplementation has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects before and after incremental exercise in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(7):185–194. <https://doi.org/10.1177/1753944717711138>.

39. Ito T., Schaffer S.W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*. 2012;42(5):1529–1539. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0883-5>.
40. Qaradakhli T., Gadanec L.K., McSweeney K.R., Abraham J.R., Apostolopoulos V., Zulli A. The anti-inflammatory effect of taurine on cardiovascular disease. *Nutrients*. 2020;12(9):2847. <https://doi.org/10.3390/nu12092847>.
41. Maleki V., Mahdavi R., Hajizadeh-Sharafabad F., Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:9. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0518-7>.
42. Jang E.S., Hwang S.H., Kim J.W., Jeong S.H. Effectiveness of 4-week oral taurine treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis: a single-arm pilot study. *Yonsei Med J*. 2021;62(1):21–28. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.1.21>.
43. Vidot H., Cvejic E., Carey S., Strasser S.I., McCaughan G.W., Allman-Farinelli M., Shackel N.A. Randomised clinical trial: oral taurine supplementation versus placebo reduces muscle cramps in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):704–712. <https://doi.org/10.1111/apt.14950>.
44. Waldron M., Patterson S.D., Tallent J., Jeffries O. The effects of oral taurine on resting blood pressure in humans: a meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(9):81. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0881-z>.
45. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(6):80. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10934/>.
46. Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaya A.M., Shilina N.N. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: influence on microcirculation and elastic properties of great vessels. *Heart Failure*. 2013;14(6):80. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10934/>.
46. Haidari F., Asadi M., Mohammadi-Asl J., Ahmadi-Angali K. Effect of weight-loss diet combined with taurine supplementation on body composition and some biochemical markers in obese women: a randomized clinical trial. *Amino Acids*. 2020;52(8):1115–1124. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02876-7>.
47. Захаров И.В. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(5):10–13. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2010/tom-9-nomer-5/10113>.
47. Zakharov I.V. Optimization of therapy of arterial hypertension in pregnant women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010;9(5):10–13. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2010/tom-9-nomer-5/10113>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Коденцова В.М., Ладодо О.Б.**
 Написание текста – **Коденцова В.М.**
 Сбор и обработка материала – **Коденцова В.М., Рисник Д.В.**
 Обзор литературы – **Рисник Д.В.**
 Статистическая обработка – **Рисник Д.В.**
 Редактирование – **Ладодо О.Б.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Vera M. Kodentsova, Olga B. Ladodo**
 Text development – **Vera M. Kodentsova**
 Collection and processing of material – **Vera M. Kodentsova, Dmitry V. Risnik**
 Literature review – **Dmitry V. Risnik**
 Statistical processing – **Dmitry V. Risnik**
 Editing – **Olga B. Ladodo**

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

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_ladodo@oparina4.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; biant3@mail.ru

Olga B. Ladodo, Cand. Sci. (Med.), Head of the National Coordinating Center for Breastfeeding Support, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_ladodo@oparina4.ru

Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином ММХ и комбинированной терапии непродолжительными месалазинами в ректальных формах

О.В. Князев^{1,2,3✉}, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова^{1,3}, А.А. Лищинская¹, А.Ф. Бабаян¹, Т.В. Шкурко^{2,3}, Б.А. Нанаева², И.А. Ли¹

¹ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адиля, д. 2

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

Резюме

Введение. Согласно клиническим рекомендациям, лечение больных язвенным колитом (ЯК) осуществляется в виде комбинированной терапии месалазинами в ректальных формах.

Цель – провести сравнительное исследование эффективности лечения больных ЯК средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазины в комбинации с месалазинами для ректального применения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных среднетяжелым ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа, 44 чел.) и месалазины в комбинации с месалазинами для ректального применения (микроклизмы, суппозитории) (2-я группа, 40 чел.).

Результаты и обсуждение. Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 95,0% пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозитория). Во 2-й группе 97,2% пациентов ответили на терапию месалазином и продолжили лечение местными формами месалазинов – микроклизмами и суппозиториями. Через 12 нед. достигли клинической ремиссии 87,5% из 44 пациентов 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, и 88,9% из 40 пациентов 2-й группы, ответивших на терапию месалазинами. Через 52 нед. сохраняли клиническую ремиссию 82,5% из 44 пациентов 1-й группы и 86,1% из 40 пациентов 2-й группы. Индекс Мейо снизился с $7,9 \pm 0,13$ до $2,4 \pm 0,4$ балла в 1-й группе и с $8,0 \pm 0,17$ до $2,3 \pm 0,2$ во 2-й. Статистически значимой разницы в уровне лабораторных показателей в группах через 12 и 52 нед. не было ($p > 0,05$).

Выводы. Наше исследование подтверждает, что постоянный регулярный прием пациентами с ЯК средней степени тяжести в качестве монотерапии месалазина ММХ в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям, сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией непродолжительными месалазинами и местными формами месалазина.

Ключевые слова: месалазины, месалазин ММХ, приверженность, схема лечения, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Бабаян А.Ф., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Ли И.А.

Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином ММХ и комбинированной терапии непродолжительными месалазинами в ректальных формах. *Медицинский совет*. 2022;16(14):96–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-96-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of the effectiveness of monotherapy of ulcerative colitis with mesalazine MMX and combination therapy with non-prolonged mesalazines with rectal forms

Oleg V. Knyazev^{1,2,3✉}, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova^{1,3}, Albina A. Lishchinskaya¹, Anait F. Babaian¹, Tatiana V. Shkurko^{2,3}, Bella A. Nanaeva², Irina A. Li¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia

Abstract

Introduction. According to clinical guidelines, the treatment of patients with ulcerative colitis (UC) is carried out as combination therapy with mesalazine in rectal forms.

The aim was to compare the effectiveness of treatment of moderate severity UC patients receiving mesalazine MMH as monotherapy and mesalazine in combination with mesalazine for rectal use.

Materials and methods. Comparative clinical analysis of the results of treatment of patients with moderate UC receiving mesalazine MMH as monotherapy (1st group, 44 patients) and mesalazine in combination with mesalazine for rectal use (microclysters, suppositories) (2nd group, 40 patients) was performed.

Results and discussion. After 2 weeks of therapy with mesalazine MMH, 95.0% of the 1st group patients responded to therapy with mesalazine MMH and continued treatment with it as monotherapy (without microclysters and suppositories). In Group 2, 97.2% of patients responded to mesalazine therapy and continued treatment with topical forms of mesalazine - microglia and suppositories. After 12 weeks, 87.5% of the 44 patients in Group 1 who responded to mesalazine MMH therapy and 88.9% of the 40 patients in Group 2 who responded to mesalazine therapy achieved clinical remission. After 52 weeks, 82.5% of 44 Group 1 patients and 86.1% of 40 Group 2 patients remained in clinical remission. The Meio index decreased from 7.9 ± 0.13 to 2.4 ± 0.4 points in group 1 and from 8.0 ± 0.17 to 2.3 ± 0.2 in group 2. There was no statistically significant difference in the level of laboratory indices between the groups after 12 and 52 weeks ($p > 0.05$).

Conclusion. Our study confirms that continuous regular administration of MMH mesalazine as monotherapy in doses according to the clinical guidelines is comparable in its effectiveness to combined therapy with non prolonged mesalazine and topical forms of mesalazine in patients with UC of moderate severity.

Keywords: adherence, mesalazines, mesalazine MMH, treatment scheme, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Babaian A.F., Shkurko T.V., Nanaeva B.A., Li I.A. Comparative evaluation of the effectiveness of monotherapy of ulcerative colitis with mesalazine MMH and combination therapy with non-prolonged mesalazines with rectal forms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):96–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-96-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки [1]. Воспалительные заболевания кишечника относятся к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля, что обусловлено сомнительным прогнозом, рецидивирующим и непрерывным течением, развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства [1].

Цели лечения пациентов с ЯК претерпели значительные изменения с момента разработки концепции treat to target (лечение до достижения цели). До появления концепции заживления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) целью терапии ЯК был простой контроль таких симптомов, как общее самочувствие пациента, абдоминальная боль, ректальное кровотечение, частота стула [2]. В настоящее время концепция treat to target в соответствии с положением STRIDE-I (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease – выбор терапевтических целей при воспалительном заболевании кишечника) предполагает достижение не только клинической ремиссии, но также эндоскопическое заживление СОТК (индекс Мейо 0).

Первой линией терапии для ЯК легкого и среднетяжелого течения любой протяженности при первой атаке или рецидиве является назначение пероральных форм месалазина в максимальной терапевтической дозе в комбинации с ректальным месалазином для достижения ремиссии. Многочисленные исследования продемонстрировали преимущество различных форм месалазинов в сравнении с плацебо при лечении ЯК и их влияние на заживление СОТК [3–5].

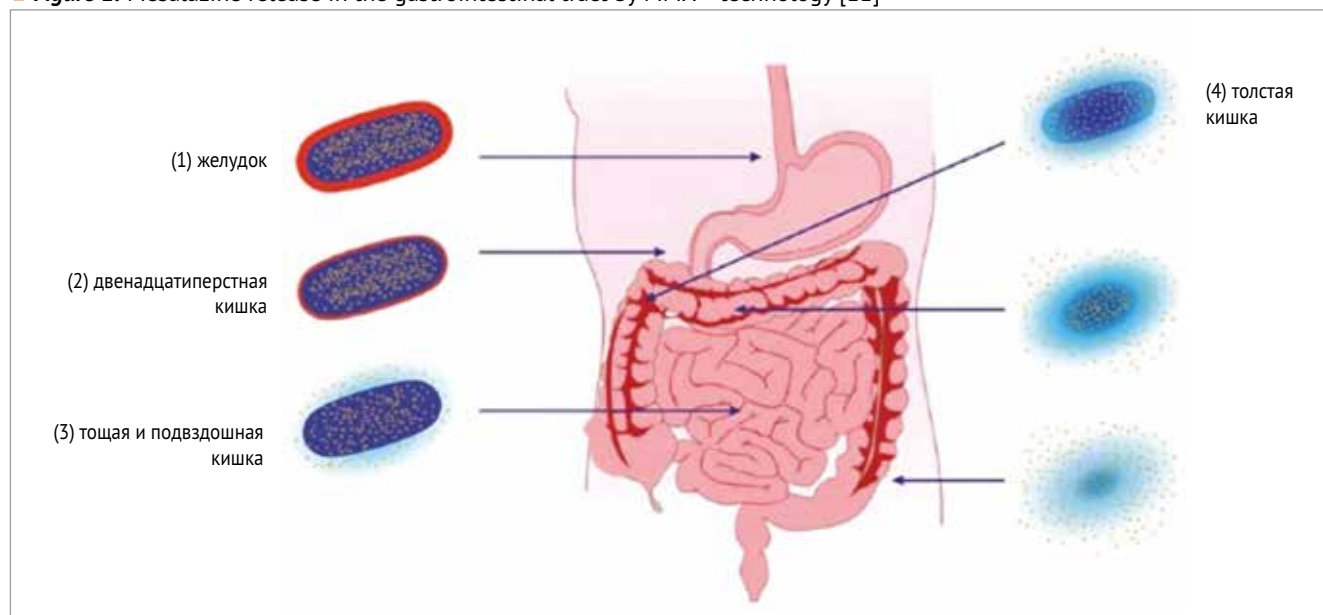
После достижения эндоскопической ремиссии с использованием месалазинов необходимо продолжать их прием для сохранения ремиссии. Поддерживающая терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) превосходит плацебо [6]. В некоторых исследованиях было доказано, что для поддержания ремиссии следует использовать те же дозировки препаратов, которые использовались для индукции ремиссии, так как это приводит к поддержанию ее большей длительности [7, 8].

Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного противовоспалительного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, так как достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависят от концентрации 5-АСК в СОТК [9]. К непродолжительным формам 5-АСК относятся таблетированные месалазины. Во избежание потери месалазина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Однако проблема доставки активного действующего вещества в прямую кишку при приеме системных месалазинов до сих пор существует.

Для обеспечения максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки лекарственные формы месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые, обеспечивавшие постоянный рост эффективности терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе формы с замедленным высвобождением 5-АСК. Фармакологические технологии обеспечивают прицельную доставку месалазина к пораженному участку, поддерживают его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки [10].

Для обеспечения данных целей создана мультиматриксная система (ММХ) доставки месалазина. ММХ-система – зарегистрированная торговая марка

- **Рисунок 1.** Высвобождение месалазина в желудочно-кишечном тракте по технологии MMX® [11]
 ● **Figure 1.** Mesalazine release in the gastrointestinal tract by MMX® technology [11]



Cosmo Technologies Ltd. (рис. 1) [11]. С ноября 2011 г. новый препарат месалазина с MMX-технологией доступен в Российской Федерации.

Месалазин MMX является препаратом, однократный прием которого обеспечивает пролонгированную доставку противовоспалительного вещества на всем протяжении толстой кишки [12]. Кислотоустойчивое покрытие [13, 14] предотвращает высвобождение лекарственного средства до тех пор, пока таблетка не попадает в среду с $\text{pH} \approx 7$, обычно достигаемого в терминальной подвздошной кишке [15].

Различные исследования доказали, что месалазин MMX превосходит плацебо в индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных ЯК [16–18]. С. Prantera et al. показали, что месалазин MMX и месалазин, не имеющий в структуре MMX, были одинаково эффективны и безопасны в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года наблюдения [18].

В нашем предыдущем исследовании мы сравнили две группы больных ЯК с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки: пациенты 1-й группы получали монотерапию месалазином MMX, а 2-й – комбинированную терапию месалазином MMX и месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена). Эффективность месалазина MMX для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов со среднетяжелым тотальным и левосторонним ЯК в обострении, а также для поддержания ремиссии в течение года в качестве монотерапии сопоставима по своей эффективности и безопасности с комбинированной терапией пероральным месалазином MMX и ректальными формами месалазина (микроклизмы, суппозитории) [19].

Эффективность комбинированной терапии ректальными и пероральными формами месалазина MMX оценивалась в недавнем исследовании A. Suoto et al. Авторы продемонстрировали, что комбинированная терапия

пероральным месалазином MMX и ректальным месалазином или только ректальными формами месалазина равнозначна в достижении клинической ремиссии у пациентов с ЯК в форме проктита. Однако комбинированная пероральная терапия месалазином MMX и ректальным месалазином связана с существенным снижением проксимального распространения заболевания по сравнению с применением только ректальных форм месалазина [20].

Отсутствуют клинические исследования, оценивающие эффективность комбинированной терапии (месалазин перорально и ректально) при изолированном проктите. Более того, эффективность месалазина MMX при проктите изолированно или в комбинации с топическим месалазином не изучалась.

В настоящее время отсутствуют сравнительные клинические исследования, оценивающие эффективность лечения больных ЯК с поражением средней степени тяжести, получающих месалазин MMX в качестве монотерапии и комбинацию системных непродолжительных месалазинов с ректальными формами месалазинов.

Цель работы – сравнить эффективность лечения больных ЯК с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин MMX в качестве монотерапии и месалазины в комбинации с месалазинами для ректального применения (микроклизмы, суппозитории).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) был проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК среднетяжелого течения,

получающих месалазин MMX в качестве монотерапии и пероральные месалазины в комбинации с месалазинами для местного применения (микрোকлизмы, суппозитории).

Диагноз ЯК установлен на основании колоноскопии, лучевых методов диагностики, гистологического исследования. Также исключены инфекционный генез и иные формы колита.

Было обследовано 44 больных ЯК, получавших месалазин MMX в качестве монотерапии (1-я группа), из них 20 (45,5%) мужчин и 24 (54,5%) женщины. Возраст пациентов составил от 18 до 66 года, в среднем $36,9 \pm 1,9$ года.

Эффективность терапии в 1-й группе сравнили с 40 больными ЯК (2-я группа), получавшими комбинированную терапию месалазинами *per os* и местно в виде суппозитория, содержащих 1 г месалазина, или микро-

клизм, содержащих 2 г месалазина. Во 2-й группе было 17 (42,8%) мужчин и 23 (57,2%) женщины. Возраст пациентов составил от 19 до 62 лет, в среднем $34,3 \pm 1,8$ года.

Все больные ЯК – 84 (100,0%) чел. в обеих группах, включенные в исследование, – имели среднетяжелую степень заболевания, согласно критериям Truelove – Witts:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ≤ 30 мм/ч;
- уровень С-реактивного белка (СРБ) не выше 30 мг/л.

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Характеристика больных язвенным колитом обеих групп и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса в период обострения заболевания

● **Table 1.** Characteristics of patients with ulcerative colitis in both groups and average values of the main indices of inflammatory process activity during exacerbation of the disease

Показатель	1-й группа	2-й группа	p
Пол (мужчины/женщины), n (%), чел.	18 (45,0%) / 22 (55,0%)	16 (44,5%) / 20 (55,5%)	–
Возраст, лет	$36,9 \pm 1,9^*$	$34,3 \pm 1,8^*$	$> 0,05$
Длительность заболевания, лет	$5,2 \pm 0,6^*$ (2–7)	$4,8 \pm 0,4^*$ (2–12)	–
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	6 (15,0%)	5 (19,4%)	$> 0,05$
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	34 (85,0%)	29 (80,6%)	$> 0,05$
Распространенность поражения			
Левосторонний колит, n (%)	15 (37,5%)	8 (22,2%)	$> 0,05$
Тотальный колит, n (%)	25 (62,5%)	28 (77,8%)	$> 0,05$
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	$7,9 \pm 0,13^*$	$8,0 \pm 0,17^*$	$> 0,05$
Индекс Мориски – Грина, баллы	$3,2 \pm 0,15^*$	$2,97 \pm 0,13^*$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$112,9 \pm 1,3^*$	$111,0 \pm 1,1^*$	$> 0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$11,9 \pm 0,45^*$	$12,4 \pm 0,48^*$	$> 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$453,6 \pm 15,3^*$	$447,7 \pm 15,8^*$	$> 0,05$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$22,2 \pm 0,98^*$	$22,4 \pm 1,0^*$	$> 0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$15,5 \pm 0,9^*$	$15,3 \pm 1,0^*$	$> 0,05$
Сывороточное железо, мкмоль	$7,6 \pm 0,5^*$	$7,5 \pm 0,4^*$	$> 0,05$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1188,2 \pm 69,2^*$	$1122,1 \pm 71,0^*$	$> 0,05$
Длительность ремиссии до момента включения в исследование			
< 12 месяцев	8 (20,0%)	6 (16,7%)	$> 0,05$
12–24 месяца	22 (55,0%)	16 (44,4%)	$> 0,05$
> 24 месяцев	10 (25,0%)	14 (38,9%)	$> 0,05$

* Среднее $\pm$ стандартная ошибка.

В финальный анализ исследования включено 40 (90,9%) пациентов с ЯК 1-й группы и 36 (90,0%) пациентов 2-й группы. Выбывшие пациенты отказались от дальнейшего исследования и наблюдения.

Лечебные мероприятия включали назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диету в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЯК [21]. Выбор вида консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [21]. Целью терапии являются достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений [1].

Конечные точки исследования

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы:

- 1) ответ на терапию через 2 нед. от начала терапии;
- 2) достижение и поддержание клинической (стойкой) ремиссии на протяжении полугода и года после начала терапии;
- 3) отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года после начала терапии.

Через 2 нед. от начала терапии месалазинами клинический ответ и клиническая ремиссия оценивались по следующим показателям:

- исчезновении примеси крови в стуле;
- снижении частоты дефекаций до 3–4 раз в сутки и менее;
- необходимость назначения глюкокортикоидов (ГКС);
- снижение уровня анализируемых маркеров активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, фекального кальпротектина (ФКП)), позволяющих продолжить терапию месалазинами и месалазином ММХ.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за 52 нед. наблюдения по клинико-эндоскопическому индексу Мейо [22], уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, ФКП, по лейкограмме, при этом интервал измерения показателей составлял 26 нед.

Частоту поддержания ремиссии вычисляли по количеству пациентов с ЯК, сохраняющих ремиссию в течение всего периода наблюдения от времени достижения ремиссии. Число рецидивов – их количество в год от момента включения пациентов, находящихся в ремиссии или до первого рецидива после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов, находящихся в ремиссии, или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива.

Для поддержания ремиссии у пациентов ЯК рекомендуют различные схемы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК, что отражено в руководствах по лечению ЯК. Доза месалазина, используемая в данном исследовании, соответствовала дозе, на которой была

достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания. Период наблюдения за пациентами составил 48–56 нед. Пациентов наблюдали в стационаре в течение 10–14 дней, затем они посещали врача-гастроэнтеролога по месту жительства или в клинко-диагностическом отделении ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ каждые 4 нед. до 12-й нед. включительно, затем каждые 12 нед.

В период наблюдения проводился анализ факторов приверженности к лекарственной терапии у больных ЯК. Оценку приверженности осуществляли с использованием оригинальной шкалы Мориски – Грина [23, 24]. Согласно тесту Мориски – Грина, приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению – 2 балла и менее [23].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ: Microsoft Office Excel 2003, Statistica v.6.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения статистической значимости различий между величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента. При определении рисков рецидива ЯК по методике «Заболеваемость» учитывали новые случаи исходов (рецидивов), возникших за время наблюдения в обеих группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительная динамика наблюдалась к концу первой недели приема препарата месалазин ММХ у 38 (95,0%) из 40 пациентов 1-й группы, включенных в окончательный анализ, и 35 (97,2%) из 36 пациентов с ЯК 2-й группы, включенных в исследование. У пациентов уменьшилась частота стула, исчезла или уменьшилась примесь крови в кале. В анализах крови отмечались снижение СОЭ, уровня нейтрофильных лейкоцитов, СРБ, повышение уровня гемоглобина и сывороточного железа.

Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 38 (95,0%) из 40 пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозиториев).

Во 2-й группе 35 (97,2%) из 36 пациентов ответили на терапию месалазинами и продолжили лечение в комбинации с местными формами месалазинов – микроклизмами и суппозиториями в дозах, рекомендуемых национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК. При полученном ответе терапию, направленную на купирование обострения ЯК, пролонгировали до 12 нед.

Через 4 нед. от начала терапии у всех больных ЯК, ответивших на терапию, независимо от степени выраженности воспалительного процесса и протяженности поражения кишки частота стула сократилась до 3–5 раз в сутки, исчезла примесь крови в стуле. В клинических

анализах крови большинство пациентов имели нормальные и субнормальные показатели. У 30% пациентов со средней степенью активности ЯК эндоскопический индекс по Schroeder снизился до 1–2 баллов (слизистая бледно-розовая, гладкая, очагово гиперемирована, с единичными мелкими псевдополипами; контактная кровоточивость отсутствует; сосудистый рисунок сохранен, перестроен) – неполная ремиссия ЯК.

В период с 4-й по 12-ю нед. в 1-й группе 5 пациентов (12,5%) имели отрицательную динамику на фоне проводимой терапии. В связи с отсутствием положительной динамики, сохраняющейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ и прокальцитонина, ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [21]. Во 2-й группе пациентов, которым была назначена комбинированная терапия месалазинами, недостаточно ответили на лечение 4 пациента (11,1%).

Следует отметить, что все пациенты, которые не достигли ремиссии на фоне терапии месалазином ММХ, имели тотальное поражение толстой кишки и хронический непрерывный характер течения ЯК.

Трем пациентам была назначена терапия ГКС, при этом схема дозирования соответствовала клиническим рекомендациям, а двум пациентам, в связи с тем, что они уже имели несколько курсов терапии ГКС и иммуносупрессорами в анамнезе, начата с индукционного курса терапия генно-инженерными биологическими препаратами в дозах, соответствующих инструкции по применению.

За период наблюдения от 4 до 12 нед. от начала комбинированной терапии месалазинами среди пациентов 2-й группы потеря ответа на проводимую терапию также отмечена у 4 (11,1%) – им назначена терапия ГКС.

В течение последующих 14 нед. (включая 26-ю нед.) ни у одного из пациентов с ЯК 1-й и 2-й группы, ответивших на терапию, не была зафиксирована отрицательная динамика на фоне проводимой терапии.

На 34-й и 50-й нед. наблюдения у 2 (5,0%) из 35 пациентов 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, произошло обострение заболевания: индекс Мейо повысился до 9 и 8 баллов соответственно, частота стула

увеличилась до 6–8 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 105 и 98 г/л, лейкоцитоз составил $13 \times 10^9/\text{л}$ и $11,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $545 \times 10^9/\text{л}$ и $432 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 и 44 мм/ч, СРБ 1 мг/л, сывороточное железо 5,8 и 6,3 мкмоль/л соответственно, уровень ФКП в обоих случаях составил > 1800 мкг/г. Одному пациенту назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму – терапия генно-инженерными биологическими препаратами.

У одного пациента во 2-й группе больных ЯК, ответивших на комбинированную терапию месалазинами, на 41-й нед. произошло обострение ЯК, в связи с чем ему также назначены ГКС. Индекс Мейо повысился до 10 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 101 г/л, лейкоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $330 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 35 мм/ч, СРБ 24 мг/л, уровень ФКП составил > 1800 мкг/г.

Таким образом, через 52 нед. в 1-й группе пациентов, получавших монотерапию мезалазином ММХ и ответивших на нее, клиническая ремиссия сохранялась у 33 (82,5%) больных ЯК; во 2-й группе пациентов, получавших комбинированную терапию мезалазинами и ответивших на нее, ремиссия сохранялась у 31 (86,1%) больного ЯК (относительный риск 1,315; 95% доверительный интервал 0,738–4,581, $p = 0,68$) (табл. 2).

Через 52 нед. мы провели интегрированный анализ клинических и лабораторных показателей на фоне противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала через 12 нед. сразу после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе пациентов снизился по сравнению с исходным и сохранялся в среднем на уровне 2,3–2,4 балла. Основные клинико-лабораторные показатели в целом оставались в пределах референсных значений. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Заживление слизистой оболочки толстой кишки. Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й нед, также достигли заживления СОТК на 24-й нед. На 24-й нед. эндоскопическое исследование было проведено 18 (45,0%) пациентам из 1-й группы, у 12 (66,7%) была диагностирована эндоскопическая

● **Таблица 2.** Частота рецидивов в группах пациентов, получавших препараты 5-аминосалициловой кислоты в течение 12, 26 и 52 нед.

● **Table 2.** Frequency of relapses in the groups of patients treated with 5-aminosalicylic acid for 12, 26 and 52 weeks.

Время от начала лечения, нед.	1-я группа		2-я группа		ОР	95% ДИ	p
	Ремиссия, n (%)	Отсутствие ответа на терапию / рецидив, n (%)	Ремиссия, n (%)	Отсутствие ответа на терапию / рецидив, n (%)			
12	35 (87,5%)	5 (12,5%)	32 (88,9%)	4 (11,1%)	1,143	0,282–4,632	0,852
26	35 (87,5%)	5 (12,5%)	32 (88,9%)	4 (11,1%)	1,143	0,282–4,632	0,852
52	33 (82,5%)	7 (17,5%)	31 (86,1%)	5 (13,9%)	1,315	0,378–4,581	0,68

Примечание. ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

- **Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 52 нед.
 ● **Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory parameters in the groups of patients with ulcerative colitis after 52 weeks.

Показатель	До начала терапии		Через 52 нед. терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	7,9 ± 0,13	8,0 ± 0,17	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,2
Индекс Мориски – Грина, баллы	3,2 ± 0,15	2,97 ± 0,13	3,1 ± 0,19	2,4 ± 0,16*
Гемоглобин, г/л	112,9 ± 1,3	111,0 ± 1,1	120,0 ± 1,4	121,9 ± 1,7
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11,9 ± 0,45	12,4 ± 0,48	7,6 ± 0,3	8,5 ± 0,3
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	453,6 ± 15,3	447,7 ± 15,8	294,5 ± 14,1	281,8 ± 10,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	22,2 ± 0,98	22,4 ± 1,0	15,7 ± 0,7	17,7 ± 1,1
С-реактивный белок, мг/л	15,5 ± 0,9	15,3 ± 1,0	6,9 ± 0,7	7,65 ± 0,6
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,6 ± 0,5	7,5 ± 0,4	13,8 ± 0,7	13,4 ± 0,7
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1188,2 ± 69,2	1122,1 ± 71,0	407,7 ± 83,6	440,5 ± 83,4

* p = 0,006 между 1-й и 2-й группой через 52 нед.

ремиссия. На 52-й нед. обследовано 100% пациентов на предмет заживления СОТК (18 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 27 (67,5%) пациентов из 40 зафиксировано заживление СОТК (индекс Мейо 0–1). Таким образом, из 40 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 33 (82,5%) больных ЯК.

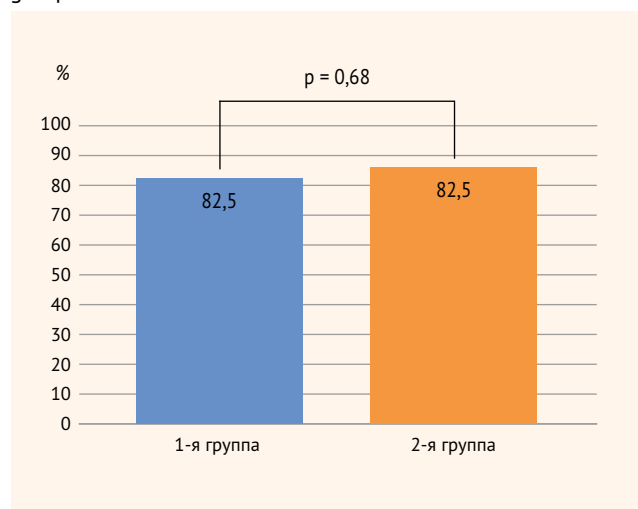
На 24-й нед. эндоскопическое исследование было проведено 16 (44,4%) пациентам из 2-й группы, у 10 (62,5%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия. На 52-й нед. заживление СОТК оценивалось у 100% пациентов (16 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 23 (63,9%) пациентов из 36 зафиксировано заживление СОТК (индекс Мейо 0–1). Таким образом, из 36 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 31 (86,1%) больного ЯК.

В нашем исследовании частота поддержания ремиссии на 52-й нед. у пациентов, принимающих пероральный месалазин ММХ в дозе 4,8 г/сут в качестве монотерапии, составила 82,5%, для комбинированной терапии месалазинами с местными формами месалазина – 86,1%. Было продемонстрировано отсутствие различия между группами в сохранении ремиссии в течение года (p = 0,68) (рис. 2).

За год наблюдения в обеих группах пациентов, ответивших на терапию месалазином ММХ и комбинированными месалазинами и достигших ремиссии, не было зафиксировано ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Безопасность и переносимость являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал,

● **Рисунок 2.** Клиническая ремиссия в течение 52 нед. у пациентов обеих групп

● **Figure 2.** Clinical remission at 52 weeks in patients of both groups



что месалазин ММХ в дозе 4800 мг хорошо переносится пациентами с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали.

Приверженность как фактор, влияющий на рецидив заболевания. Нами проведен анализ приверженности к терапии месалазином ММХ и системными и местными формами месалазинов. В период обострения ЯК показатели высокой приверженности к лекарственной терапии (4 балла по шкале Мориски – Грина) в обеих группах составили 85 и 83,3% соответственно. Следует отметить,

что средний балл по шкале Мориски – Грина в 1-й группе составил $3,2 \pm 0,15$ балла, во 2-й – $2,97 \pm 0,13$ балла, статистически значимой разницы отмечено не было.

При проведении повторного анкетирования для определения приверженности к лекарственной терапии ЯК через 52 нед. от включения пациентов в исследование выяснилось, что уровень высокой приверженности к лекарственной терапии снизился в 1-й группе до 45,0%, во 2-й – до 25,0%. Приверженность к монотерапии месалазином MMX была выше, чем к комбинированной терапии системными месалазинами и местными формами. Средние значения по шкале Мориски – Грина составили в 1-й группе $3,1 \pm 0,19$ балла и во 2-й – $2,4 \pm 0,16$ балла. Причем различия в степени приверженности к противорецидивной терапии между группами через год наблюдения были статистически значимыми ($p = 0,006$). Установлена сильная корреляционная зависимость между индексом Мейо и шкалой Мориски – Грина в 1-й группе больных ЯК через 52 нед. наблюдения ($r = -0,8926$; $p < 0,001$) и корреляционная зависимость средней силы между индексом Мейо и шкалой Мориски – Грина во 2-й группе больных ЯК через 52 нед. ($r = -0,667$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные исследования различных месалазинов и форм месалазинов при ЯК порой противоречивы [25–28]. Одно из рандомизированных исследований показало преимущество ректальных форм месалазина по сравнению с пероральными у пациентов с проктитом, достигших ремиссии. С другой стороны, была описана схожая клиническая эффективность пероральных форм месалазина с ректальными у пациентов с ЯК в форме проктита [25]. М. Safdi et al. также показали, что комбинированная терапия пероральным и ректальным месалазином более эффективна, чем изолированное применение пероральной или ректальной терапии при дистальных формах ЯК легкого и среднетяжелого течения [27]. Эти противоречия могут быть связаны с многочисленными факторами, возможно, обусловленными не только методологией проведенных исследований. При этом нельзя не учитывать, что различные месалазины имеют оболочки, растворяющиеся в желудочно-кишечном тракте при различных уровнях pH.

Приведенные выше исследования касались давно и широко используемых таблетированных форм непродолжительных месалазинов. Однако способы доставки действующего вещества непрерывно эволюционируют, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе формы с замедленным высвобождением 5-АСК [29].

В настоящее время осуществляется поиск оптимальных способов доставки лекарственного вещества в очаг воспаления, позволяющий увеличить концентрацию доставляемого вещества в нужном месте и блокировать его накопление в здоровых органах и тканях. Разработка технологии MMX® представляется важным шагом вперед в этом направлении.

Таблетки MMX с помощью специальной мультитриксной структуры способствуют более гомогенному и пролонгированному высвобождению месалазина в толстой кишке и особенно в дистальных отделах толстой кишки (включая прямую) по сравнению с другими формами месалазина, которые высвобождаются в основном в терминальном отделе подвздошной кишки и восходящей кишке [12, 30, 31].

Как мы указывали ранее, в исследовании С. Pranter et al. 2005 г. [18] месалазин MMX продемонстрировал равную эффективность с месалазином в ректальной форме в отношении индукции ремиссии у пациентов с ЯК. Однако пациенты, принимавшие месалазин MMX, имели большую приверженность к проводимой терапии, чем пациенты, получавшие месалазины в ректальной форме [18]. Это обстоятельство необходимо учитывать, ориентируясь на факторы высокой или низкой приверженности (пол, возраст, социальный статус, семейное положение и пр.) у пациентов с ЯК к рекомендуемой врачом терапии [32].

Несомненным фактором, влияющим на продолжительность ремиссии ЯК и риск возникновения рецидива заболевания, является приверженность пациента к лекарственной терапии. Она рассматривается как важная терапевтическая составляющая при многочисленных хронических заболеваниях, и низкая приверженность является фактором риска, который снижает эффективность терапии и повышает затраты на лечение, увеличивает частоту развития осложнений, ухудшает прогноз заболевания и жизни. В развитых странах отсутствие приверженности к терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50%, а в развивающихся странах этот показатель гораздо выше [32, 33]. Третий Европейский консенсус по диагностике и лечению ЯК указывает на то, что решающий фактор, связанный с риском рецидива заболевания, – приверженность к терапии [34].

Большинство исследований, в которых оценивалась приверженность к лекарственной терапии пациентов с ЯК, сосредоточены на препаратах 5-АСК. Авторы сообщали об отсутствии приверженности у 9,5–65% пациентов с ЯК [35–38] к данному виду терапии. В нашем исследовании приверженность к проводимой лекарственной терапии в период обострения заболевания оказалась достаточно высокой в обеих группах – более 80%. Однако в период ремиссии заболевания степень приверженности к лекарственной терапии снизилась до 40 и 25% соответственно, но была достоверно выше в 1-й группе пациентов с ЯК. Это свидетельствует о том, что пациентам в период ремиссии заболевания комфортнее принимать минимальное количество таблеток без использования ректальных форм.

ВЫВОДЫ

Наше исследование подтверждает данные многих авторов о том, что регулярный постоянный (пожизненный) прием месалазина MMX в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям, у пациентов с левосторонним и тотальным ЯК средней степени тяжести в течение

года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности по основным конечным точкам с комбинированной терапией непролонгированными месалазинами и местными формами месалазина (микрোকлизмы, ректальная пена, суппозитории).

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что монотерапия месалазином MMX обеспечивает достижение и поддержание ремиссии в течение года наблюдения без применения местных месалазинов. Некоторые исследования демонстрируют преимущество эффективности месалазина MMX перед непролонгированными месалазинами [16]. Однако мы считаем, что необходимо продолжить многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для достоверной

сравнительной оценки эффективности месалазина MMX, непролонгированных и пролонгированных месалазинов, а также их возможных комбинаций в пероральных и ректальных формах.

Проведенный анализ данных о приверженности к лекарственной терапии пациентов с ЯК доказал свою важность, поскольку приверженность к пожизненно назначаемой фармакотерапии играет значимую роль в достижении и поддержании ремиссии заболевания, а форма и способ доставки лекарственного вещества имеют существенное значение для больных ЯК.

Поступила / Received 04.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022

Принята в печать / Accepted 30.05.2022



Список литературы / References

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрошенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-Пресс; 2017. 120 с. Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhailyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel disease in the practice of a therapist and surgeon*. Moscow: Vita-Press; 2017. 120 p. (In Russ.)
- Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
- Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Bemelman W.A., Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24–62. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.002>.
- Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K., Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):601–616. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.67>.
- Ham M., Moss A.C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):113–123. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.2>.
- Wang Y., Parker C.E., Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
- Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J., Mikhalova T.L., Horynski M., Bätovský M. et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):313–322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04537.x>.
- Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0604-y>.
- D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665–5670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
- Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. *Adv Ther*. 2011;28(1):62–72. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0087-5>.
- Nardelli S., Pisani L.F., Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(7):545–552. <https://doi.org/10.1177/1756283X17709974>.
- Brunner M., Greinwald R., Kletter K., Kvaternik H., Corrado M.E., Eichler H.G., Müller M. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1163–1169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01564.x>.
- Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A., Giglio L., Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(5):421–427. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000158386.25660.1e>.
- Fiorino G., Fries W., De La Rue S.A., Malesci A.C., Repici A., Danese S. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX and tailored delivery to the gut. *Curr Med Chem*. 2010;17(17):1851–1857. <https://doi.org/10.2174/09298671079111170>.
- Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P., Gubergits N., Lyne A., Butler T. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.025>.
- Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M., Schreiber S., Jackowski L., Butler T. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.011>.
- Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):205–215. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x>.
- Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprioli R., Cottone M., Pallone F. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):908–918. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x>.
- Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином MMX. *Медицинский совет*. 2021;5(5):113–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
- Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;5(5):113–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
- Cuomo A., Sgambato D., DAuria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M. Multi matrix system mesalazine plus rectal mesalazine in the treatment of mild to moderately active ulcerative proctitis. *Dig Dis*. 2018;36(2):130–135. <https://doi.org/10.1159/000485614>.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
- Trindade A.J., Ehrlich A., Kornbluth A., Ullman T.A. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):599–604. <https://doi.org/10.1002/ibd.21310>.
- Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Ferretti M., Brignola C., Miglioli M., Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):93–97. <https://doi.org/10.1007/BF02236902>.

26. Kam L., Cohen H., Dooley C., Rubin P., Orchard J. A comparison of mesalazine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(7):1338–1342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677990/>.
27. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J. et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867–1871. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9382054/>.
28. Richter J.M., Arshi N.K., Oster G. Oral 5-aminosalicylate, mesalazine suppository, and mesalazine enema as initial therapy for ulcerative proctitis in clinical practice with quality of care implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;6928710. <https://doi.org/10.1155/2016/6928710>.
29. Brunner M., Lackner E., Exler P.S., Fluiter H.C., Kletter K., Tschurlovits M. et al. 5-aminosalicylic acid release from a new controlled-release mesalazine formulation during gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02721.x>.
30. Wilding I.R., Behrens C., Tardif S.J., Wray H., Bias P., Albrecht W. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(9):1153–1162. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01558.x>.
31. Sciarretta G., Furno A., Mazzone M., Ferrieri A., Malaguti P. Scintigraphic study of gastrointestinal transit and disintegration sites of mesalazine tablets labeled with technetium-99m. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(9):783–785. <https://doi.org/10.3109/00365529309104009>.
32. Парфенов А.И., Князев О.В., Бабаян А.Ф., Каграманова А.В. Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1419–1427. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201172>.
33. Parfenov A.I., Knyazev O.V., Babayan A.F., Kagramanova A.V. Low adherence to treatment is a weak link in the problems of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(12):1419–1427. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201172>.
34. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940–2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>.
35. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
36. Kane S.V., Cohen R.D., Aikens J.E., Hanauer S.B. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2929–2933. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x>.
37. Loftus E.V. Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1107–1113. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235831.01682.8d>.
38. Moody G.A., Jayanthi V., Probert C.S., Mac Kay H., Mayberry J.F. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(12):1179–1183. <https://doi.org/10.1097/00042737-199612000-00009>.
39. Shale M.J., Riley S.A. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):191–198. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01648.x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Каграманова А.В., Князев О.В.

Написание текста – Каграманова А.В., Князев О.В.

Сбор и обработка материала – Каграманова А.В., Лишинская А.А., Бабаян А.Ф., Нанаева Б.А.

Обзор литературы – Шкурко Т.В., Каграманова А.В.

Редактирование – Шкурко Т.В., Ли И.А.

Contribution of authors:

Study concept and design – Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev

Text development – Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev

Collection and processing of material – Anna V. Kagramanova, Albina A. Lishchinskaya, Anait F. Babaian, Bella A. Nanaeva

Literature review – Tatiana V. Shkurko, Anna V. Kagramanova

Editing – Tatiana V. Shkurko, Irina A. Li

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лишинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; SPIN-код: 9369-9674; lalbina@inbox.ru

Бабаян Анаит Фахрадовна, врач-гастроэнтеролог отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7838-1016>; wonderfulheart@yandex.ru

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., руководитель научно-организационного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2; заместитель генерального директора Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России»; руководитель организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; SPIN-код: 9073-3362; shkurkotania@yandex.ru

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; SPIN-код: 6336-3049; nanaeva1987@mail.ru

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., главный врач, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; SPIN-код: 6336-3049; i.li@mknc.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; lalbina@inbox.ru

Anait F. Babaian, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7838-1016>; wonderfulheart@yandex.ru

Tatiana V. Shkurko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Organizational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Deputy General Director of the All-Russian Public Organization "Association of Coloproctologists of Russia"; Head of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

Bella A. Nanaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

Irina A. Li, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru

Микробиом пациентов с синдромом раздраженного кишечника: патофизиология и прикладные аспекты

Н.В. Корочанская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>, nvk-gastro@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2

Резюме

Синдром раздраженного кишечника является клинически и социально значимым заболеванием, патофизиология, клинические проявления и прогноз которого для пациента тесно связаны с дисбиотическими нарушениями кишечника. Настоящий обзор обобщает представления об изменениях кишечного микробиома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и патогенетически обоснованных подходах к коррекции дисбиоза, направленных на улучшение результатов лечения. Представлены результаты клинического исследования FLORAVIE, которые обсуждались на экспертном совете «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника» 18 марта 2022 г. Участники экспертного совета, а также российские и международные клинические рекомендации подчеркивают актуальность таргетного назначения пробиотиков, поскольку только штаммоспецифичность позволяет прогнозировать положительный клинический ответ и обладает определенной доказательной базой. В этом отношении клинически значимым является исследование FLORAVIE, проведенное в условиях реальной клинической практики среди пациентов с преимущественно тяжелыми формами синдрома раздраженного кишечника. Продемонстрировано, что 30-дневное применение пробиотика *B. longum* 35624 приводило к снижению степени тяжести синдрома раздраженного кишечника и улучшению качества жизни во всех подгруппах пациентов, особенно у лиц с наиболее тяжелой формой заболевания. Представленные данные свидетельствуют о том, что включение пробиотических штаммов с доказанными механизмами действия в комплексную терапию синдрома раздраженного кишечника может способствовать трансформации течения заболевания и повышению качества жизни пациентов. Высокий уровень доказательности позволил ввести пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624 в целый ряд отечественных и зарубежных руководств.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, пробиотик *B. longum* 35624, качество жизни, экспертный совет

Для цитирования: Корочанская Н.В. Микробиом пациентов с синдромом раздраженного кишечника: патофизиология и прикладные аспекты. *Медицинский совет*. 2022;16(14):107–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-107-112>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The microbiome of patients with irritable bowel syndrome: pathophysiology and applied aspects

Natalia V. Korochanskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>, nvk-gastro@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome is a clinically and socially significant disease. The pathophysiology, the clinical manifestations of this disease and the prognosis for the patient are closely related to dysbiotic disorders of the intestine. This review summarizes the ideas about changes in the intestinal microbiome in patients with irritable bowel syndrome. The pathogenetically substantiated approaches to the correction of dysbiosis that improving treatment outcomes are also considered. The results of the FLORAVIE clinical trial, which were discussed at the Expert Council "Identification of indications for prescribing probiotics in patients with irritable bowel syndrome" on March 18, 2022, are presented. Members of the Expert Council, Russian and international clinical guidelines emphasize the relevance of targeted probiotics administration. It was noticed that only strain specificity allows predicting a positive clinical response and has a certain evidence base. In this regard, the FLORAVIE study, conducted in real clinical practice in patients with predominantly severe forms of irritable bowel syndrome, is clinically relevant. It has been demonstrated that 30-day administration of the *B. longum* 35624 probiotic has reduced the severity of irritable bowel syndrome and has improved the quality of life in all subgroups of patients, especially in those with the most severe form of the disease. The data presented indicate that the inclusion of probiotic strains with proven mechanism of action in the complex therapy of irritable bowel syndrome can lead to the transformation of the course of the disease and improve the quality of life of patients. The high level of evidence made it possible to introduce the probiotic strain *Bifidobacterium longum* 35624 into a number of domestic and foreign guidelines.

Keywords: irritable bowel syndrome, dysbiosis, probiotic *B. longum* 35624, quality of life, Expert Council

For citation: Korochanskaya N.V. The microbiome of patients with irritable bowel syndrome: pathophysiology and applied aspects. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-107-112>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накопилось большое количество клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что патофизиология и клинические проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) тесно связаны с дисбиотическими нарушениями кишечника [1–3]. Данные, полученные в глобальном проекте Human Microbiome Project [4], позволяют рассматривать человека как единый супраорганизм, в котором микробиота и эукариотические клетки, органы и системы тесно взаимосвязаны. Достаточно указать, что человеческий геном содержит приблизительно 20 000 кодирующих белки генов, а возможности микробного генома превышают этот показатель в 150 раз [5]. Функции микробиоты человека включают метаболизм пищевых волокон и белков, продукцию короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной), синтез витаминов и аминокислот, метаболизм желчных кислот, липидов, детоксикацию и модуляцию карциногенных компонентов [6].

СРК является клинически и социально значимым заболеванием, распространенность которого в мире достигает 6–12% [7, 8]. Социальную значимость этой патологии придают высокая распространенность, хроническое рецидивирующее течение, существенное снижение качества жизни пациентов и их неудовлетворенность результатами терапии [8, 9]. Применяемые во всем мире схемы лечения, основанные на посиндромной коррекции, к сожалению, не ведут к долгосрочным положительным результатам [9]. Низкая эффективность терапии обусловлена недостаточной изученностью этиологии и патогенеза этого сложного мультифакториального заболевания, но уже сегодня не вызывает сомнений тот факт, что нарушения микробиоценоза кишечника играют важную роль в патофизиологии СРК [10].

Состав микробиоты пациента с СРК существенно отличается от здорового человека, в частности, в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с СРК повышено представительство бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Bacteroidales*, в то же время были снижены уровни бактерий семейств *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Clostridiales* [11, 12]. Полученные данные обосновывают актуальность проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по трансплантации кишечной микрофлоры у пациентов с СРК [13–15] и применению про- и пребиотиков [16–20]. Российские и международные клинические рекомендации [17, 21, 22] подчеркивают актуальность таргетного назначения пробиотиков, поскольку только штаммоспецифичность позволяет прогнозировать положительный клинический ответ и обладает определенной доказательной базой. В ходе двойных слепых РКИ [20] свои преимущества перед плацебо в облегчении симптомов СРК подтвердила сравнительно небольшая часть пробиотических штаммов, одним из которых является *Bifidobacterium longum* 35624 (прежнее название *B. infantis*). Его эффективность доказана в двух РКИ [18, 23]. Важно подчеркнуть, что критерии эффективности лечения СРК, включенные

в российские [8] и международные клинические рекомендации [24], применялись в очень ограниченном количестве исследований. К участию в большинстве исследований пробиотиков привлекались пациенты с легкими и умеренными формами СРК, исходную степень тяжести заболевания зачастую не указывали, а качество жизни не оценивали. Именно поэтому исследование FLORAVIE [25], проведенное в условиях реальной клинической практики среди пациентов с преимущественно тяжелыми формами СРК, у которых тщательно оценивались показатели качества жизни, привлекло пристальное внимание практических врачей и исследователей, занимающихся проблемой СРК.

Настоящий обзор обобщает представления об изменениях микробиома у пациентов с СРК и патогенетически обоснованных подходах к коррекции дисбиоза, направленных на улучшение долгосрочных результатов терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ПРОБИОТИКОВ

Практикующему врачу важно знать, что, несмотря на то что на рынке представлено большое количество пробиотических штаммов, лишь немногие из них изучены в РКИ и рекомендованы Российской гастроэнтерологической ассоциацией и международными научными сообществами [19–21]. Вопросам доказательной базы пробиотиков были посвящены практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых [21, 22] и экспертный совет «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника», прошедший под эгидой главного внештатного гастроэнтеролога Министерства здравоохранения Российской Федерации академика В.Т. Ивашкина 18 марта 2022 г. В работе экспертного совета приняли участие ведущие российские гастроэнтерологи: академик Российской академии наук (РАН) В.Т. Ивашкин, академик РАН И.В. Маев, профессора Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, Н.В. Корочанская, А.С. Трухманов, Б.И. Хлынов, В.В. Цуканов, О.С. Шифрин, Т.Л. Лапина, Р.В. Масленников, А.И. Ульянин. Участники совета обсуждали российские рекомендации по применению пробиотиков у пациентов с СРК, антибиотик-ассоциированной диареей и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Среди участников совета развернулась дискуссия в отношении показаний к назначению пробиотиков, длительности курсов терапии, доказательной базы тех или иных пробиотических штаммов. Подчеркивалось, что оптимальная продолжительность приема пробиотиков у пациентов с СРК – не менее 4 нед., однако возможно увеличение продолжительности курса лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Особенно подробно обсуждались результаты проведенного во Франции клинического исследования FLORAVIE – проспективного открытого многоцентрового исследования, в котором с ноября 2018 по январь 2020 г. приняли участие 278 пациентов с СРК, которые получали по одной капсуле *B. longum* 35624 (10^9 колониеобразующих единиц) в сутки на протяжении 30 дней [25]. В исследовании сравнивали показатели тяжести заболевания (применяли систему оценки тяжести СРК – IBS-SSS) и качества жизни пациентов (оценивали с помощью опросника качества жизни при СРК – IBS-QOL), полученные во время визита при включении в исследование (исходный уровень) и через 30 дней применения пробиотического штамма. 71,2% участников исследования были женщинами, средний возраст составил 51,4 года. У 48,1% пациентов СРК был умеренной степени, а у 46,4% – тяжелой (таблица).

Качество жизни у обследованных пациентов было существенно снижено, причем параметры качества жизни четко коррелировали с тяжестью СРК (рис. 1). Через 30 дней применения одной капсулы пробиотика *B. longum* 35624 в сутки отмечено значимое снижение степени тяжести СРК по сравнению с исходным уровнем (средний балл по системе оценки тяжести СРК $\pm$ SD – 208 ± 104 в сравнении с 303 ± 81 , $p < 0,001$), 57% пациентов перешли в категорию с более легкой степенью заболевания или достигли ремиссии (рис. 2). Важно отметить,

● **Таблица.** Исходная характеристика участников исследования FLORAVIE

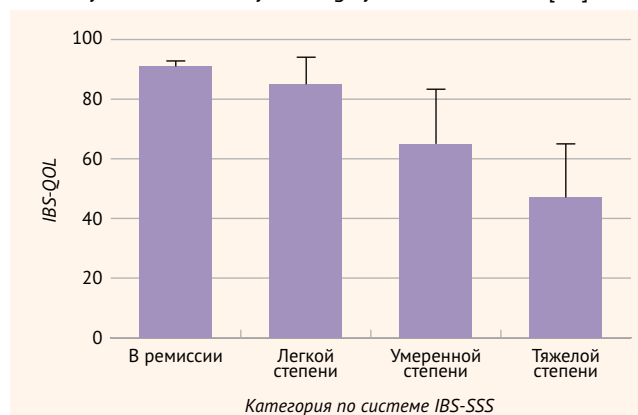
● **Table.** Baseline characteristics of the FLORAVIE study participants

Характеристика	Группа пациентов с СРК, $n = 233$
Медиана возраста (МКД), лет	51,0 (37–66)
Женский пол, n (%)	166 (71,2)
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$24,5 \pm 4,3$
Подтипы СРК (в зависимости от типа нарушений кишечного транзита), n (%)	
СРК-З	71 (30,5)
СРК-Д	89 (38,2)
СРК-С	61 (26,2)
СРК-Н	12 (5,2)
Категории тяжести СРК (IBS-SSS), n (%)	
Ремиссия (0–74)	2 (0,8)
Легкой степени (75–174)	11 (4,7)
Умеренной степени (175–299)	112 (48,1)
Тяжелой степени (> 300)	108 (46,4)
IBS-QOL (0–100)	$60,2 \pm 20,5$

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника; МКД – межквартильный диапазон; ИМТ – индекс массы тела; З – запор; Д – диарея; С – смешанный; Н – неклассифицируемый; IBS-SSS – система оценки степени тяжести синдрома раздраженного кишечника; IBS-QOL – опросник для оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника.

● **Рисунок 1.** Оценка качества жизни при синдроме раздраженного кишечника в соответствии с категориями степени по системе оценки степени синдрома раздраженного кишечника на исходном уровне [25]

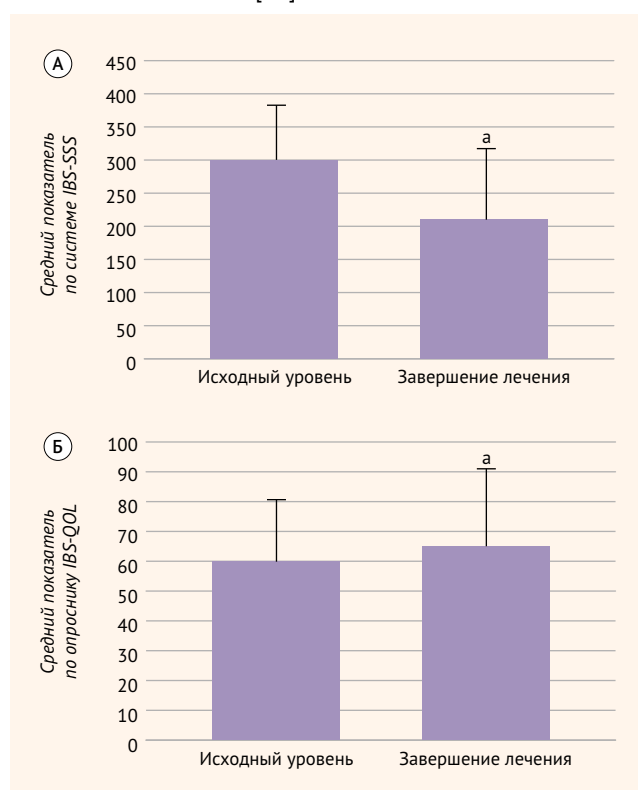
● **Figure 1.** Irritable bowel syndrome quality of life assessment according to the severity categories using the irritable bowel syndrome-severity scoring system at baseline [25]



IBS-QOL – опросник для оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника; IBS-SSS – система оценки степени синдрома раздраженного кишечника.

● **Рисунок 2.** Средние показатели по системе оценки степени синдрома раздраженного кишечника при синдроме раздраженного кишечника на исходном уровне и в конце лечения [25]

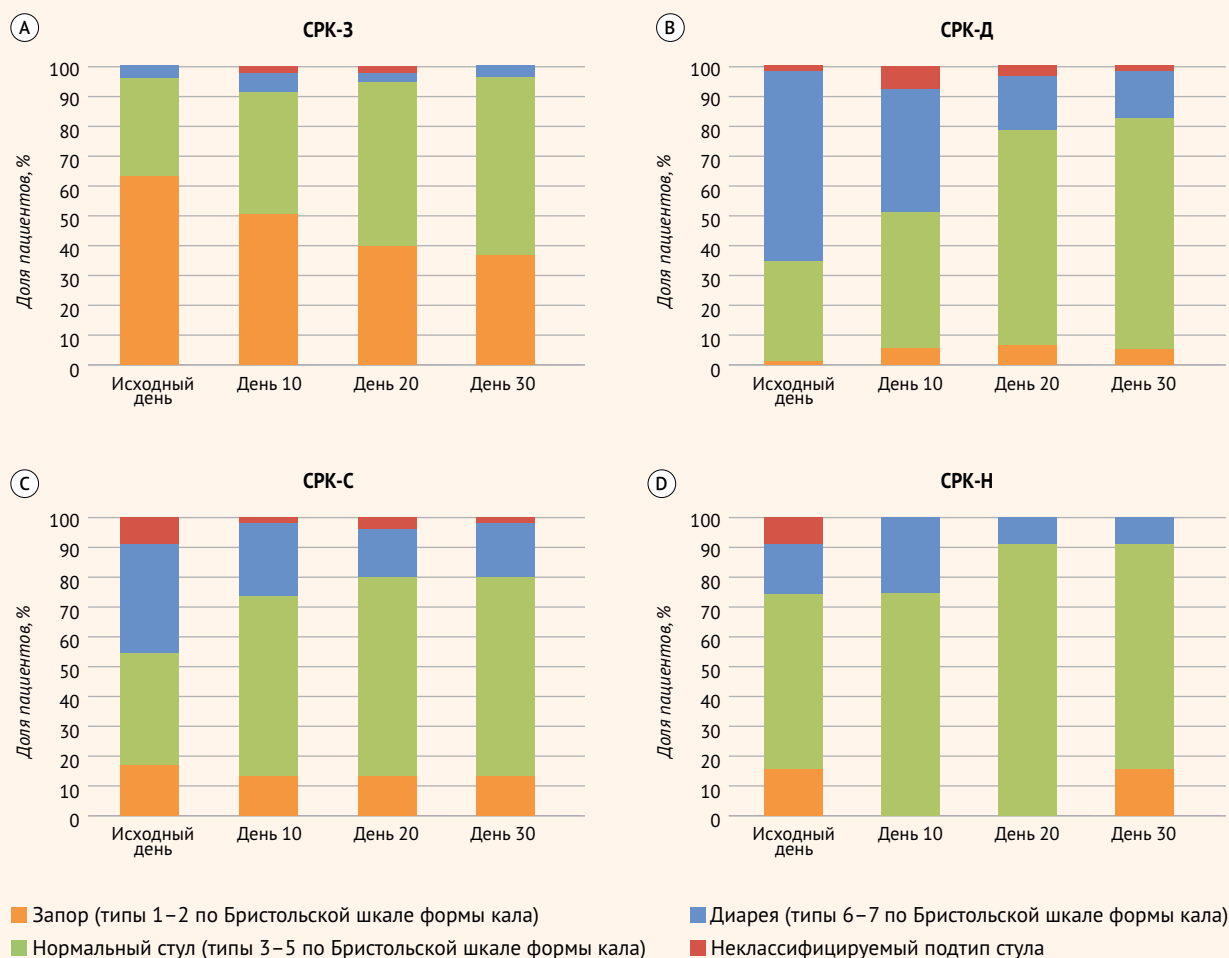
● **Figure 2.** Mean irritable bowel syndrome-severity scoring system scores in irritable bowel syndrome at baseline and at the end of treatment [25]



А: Средние значения по системе оценки степени синдрома раздраженного кишечника на исходном уровне и в конце лечения;

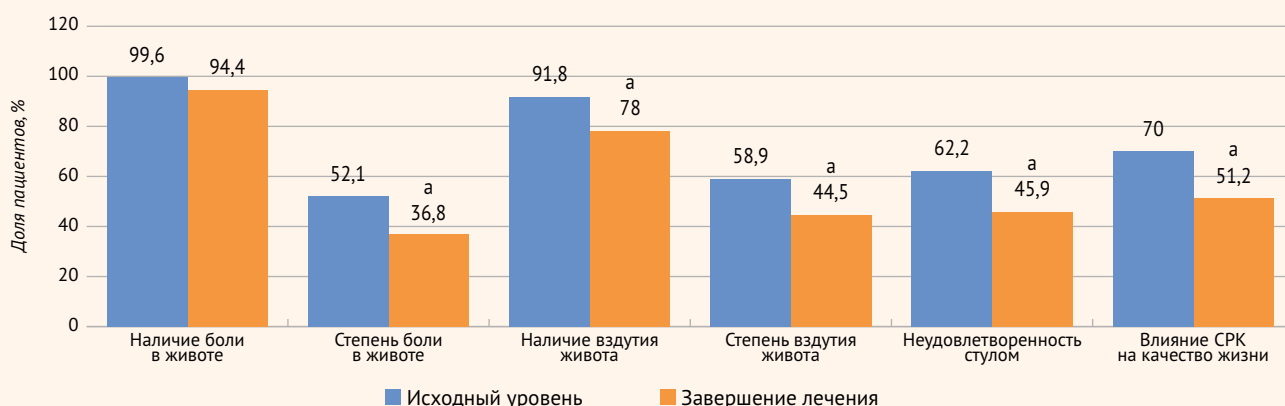
В: Средние оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника на исходном уровне и в конце лечения. Границы ошибок обозначают стандартное отклонение. а – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем. IBS-QOL: опросник для оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника; IBS-SSS: система оценки степени синдрома раздраженного кишечника.

● **Рисунок 3.** Консистенция стула по Бристольской шкале формы кала, зарегистрированная на исходном уровне и каждые 10 дней в течение 30 дней при СРК-З, СРК-Д, СРК-С и СРК-Н [25]
 ● **Figure 3.** Stool consistency on the Bristol Stool Form Scale (BSFS), recorded at baseline and every 10 days for 30 days in IBS-C, IBS-D, IBS-M, and IBS-U [25]



СРК – синдром раздраженного кишечника; З – запор; Д – диарея; С – смешанный; Н – неклассифицируемый.

● **Рисунок 4.** Значения по системе оценки степени синдрома раздраженного кишечника по доменам на исходном уровне и после применения пробиотика *B. longum* 35624 [25]
 ● **Figure 4.** Irritable bowel syndrome severity scoring system scores by domain at baseline and after treatment with *B. longum* 35624 probiotic [25]



^a – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем. СРК – синдром раздраженного кишечника; IBS-SSS – система оценки степени синдрома раздраженного кишечника.

что клинически значимое повышение качества жизни зарегистрировано у пациентов с самой тяжелой формой СРК на исходном уровне, что свидетельствует о том, что пробиотик *B. longum* 35624 обладает терапевтическим потенциалом у пациентов с тяжелой формой СРК.

В исследовании FLORAVIE [25] эффект применения пробиотика *B. longum* 35624 в течение 30 дней анализировали в соответствии с подтипами СРК. Применение было эффективным при каждом подтипе СРК (СРК-З, СРК-Д и СРК-С – с запором, диареей и смешанный) по показателям степени тяжести заболевания и качества жизни. Была отмечена нормализация консистенции стула на 30-й день терапии при всех вариантах подтипов СРК (рис. 3). Важно отметить, что в процессе применения данного пробиотического штамма наблюдали не только нормализацию стула, но и уменьшение степени боли в животе, наличия и степени выраженности вздутия живота, неудовлетворенности стулом и влияния СРК на качество жизни пациентов (рис. 4).

ВЫВОДЫ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Проведенные метаанализы свидетельствуют, что данные об эффективности пробиотических штаммов у пациентов с СРК весьма гетерогенны, особенно в исследованиях по мультиштаммовым пробиотикам [18, 23, 26]. С другой стороны, в исследовании, проведенном с участием пациентов с СРК, у которых диагностировали разные варианты кишечного транзита и степень тяжести заболевания, продемонстрировано, что 30-дневное применение пробиотика *B. longum* 35624 приводило к снижению степени тяжести СРК и улучшению качества жизни во всех подгруппах пациентов, особенно у лиц с наиболее тяжелой формой СРК [25]. Ряд авторов [20, 23, 25] подчеркивают, что механизмы действия моноштаммовых пробиотиков более специфичны по сравнению с полиштаммовыми препаратами, в которых усиление или, напротив, ослабление взаимодействия различных штаммов может привести к непредсказуемому эффекту. Вместе с тем межштаммовые взаимодействия в полиштаммовых пробиотиках редко подвергаются систематическим исследованиям [26].

В большинстве исследований делается акцент на соматических эффектах пробиотических препаратов, которые сопровождаются улучшением качества жизни пациентов. В метаанализе M. Zamani et al. [27] показано, что пациенты с СРК находятся в группе риска по психиатрическим коморбидным заболеваниям, и в этой связи влияние ряда пробиотических штаммов на качество жизни за счет модуляции оси «микробиота – пищеварительная система – центральная нервная система» делает эти эффекты особенно значимыми [27, 28]. Показательно

исследование FLORAVIE [25], в котором у большинства пациентов качество жизни было снижено (среднее значение $\pm$ SD по опроснику IBS-QOL составляло $60,2 \pm 20,5$ балла), при этом общий балл качества жизни был сопоставим у пациентов с разными подтипами кишечного транзита и коррелировал с тяжестью заболевания ($r = -0,66$, $p < 0,0001$). Клинически значимое улучшение общего балла по опроснику IBS-QOL (увеличение более чем на 10 баллов) наблюдалось у 36,9% пациентов, более выраженным оно оказалось у пациентов с исходно более тяжелым течением заболевания (у 9,1% пациентов с СРК легкой степени, у 28,6% умеренной степени и у 49,1% тяжелой степени).

Проанализировав представленные данные, участники экспертного совета сделали вывод о том, что включение пробиотических штаммов с доказанными механизмами действия в комплексную терапию СРК будет способствовать трансформации течения заболевания и повышению качества жизни пациентов. Наиболее изученным в этом отношении является пробиотический препарат, содержащий штамм *Bifidobacterium longum* 35624 (Симбиозис Альфлорекс®), который способствует снижению плазменных маркеров воспаления (С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 6 и фактора некроза опухоли альфа) и повышает уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Наблюдаемые изменения цитокинового пула тесно сопряжены с уменьшением выраженности клинических симптомов СРК: абдоминальной боли, вздутия живота, нарушений частоты стула и повышением параметров качества жизни [28–30].

Данное исследование FLORAVIE, проведенное с участием пациентов с СРК, диагностированным в соответствии с Римскими критериями IV, у которых присутствовали разные подтипы СРК и разные степени симптомов, показало, что 30-дневное применение пробиотика *B. longum* 35624 приводило к снижению тяжести течения СРК и улучшению качества жизни во всех подгруппах пациентов, особенно у лиц с наиболее тяжелой формой заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень доказательности позволил ввести пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624 в целый ряд отечественных [21, 22] и зарубежных руководств [31]. Оптимальная продолжительность приема пробиотиков у пациентов с СРК составляет не менее 4 нед., однако возможно увеличение продолжительности курса лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.



Поступила / Received 30.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2022
Принята в печать / Accepted 15.07.2022

Список литературы / References

1. Labus J.S., Hollister E.B., Jacobs J., Kirbach K., Oezguen N., Gupta A. et al. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2017;5(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0260-z>.
2. Ianaro G., Eusebi L.H., Black C.J., Gasbarrini A., Cammarota G., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):240–248. <https://doi.org/10.1111/apt.15330>.

3. Tap J., Derrien M., Törnblom H., Brazeilles R., Cools-Portier S., Doré J. et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):111–123.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>.
4. Turnbaugh PJ., Ley RE., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>.
5. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F., Iebba V., Neroni B., Bonfiglio G. et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>.
6. Reitmeier S., Clavel T., Neuhaus K., Thingholm L., Troll M., Sommer A. et al. Gut microbiota profiling in a prospective population cohort in relation to metabolic health. *Gastroenterology*. 2019;156(6 Suppl. 1):S50. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)36907-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)36907-0).
7. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.А., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2.
9. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.A., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A. et al. *Irritable bowel syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 43 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2.
10. Cassar G.E., Youssef G.J., Knowles S., Moulding R., Austin D.W. Health-related quality of life in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(3):E102–E122. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000530>.
11. Enck P., Mazurak N. Dysbiosis in functional bowel disorders. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):296–306. <https://doi.org/10.1159/000488773>.
12. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Hausken T. Diet in irritable bowel syndrome (IBS): interaction with gut microbiota and gut hormones. *Nutrients*. 2019;11(8):1824. <https://doi.org/10.3390/nu11081824>.
13. Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J.P., Leikanger I.S., Kolstad C., Valle P.C., Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17–24. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2).
14. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
15. Halkjær S.I., Christensen A.H., Lo B.Z.S., Browne P.D., Günther S., Hansen L.H., Petersen A.M. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107–2115. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316434>.
16. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gilja O.H., Bråthen Kristoffersen A., Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020;69(5):859–867. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319630>.
17. Mack I., Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Niesler B., Zimmermann K., Mönnikes H., Enck P.A. Nonviable probiotic in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):1039–1047.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.028>.
18. Preidis G.A., Weizman A.V., Kashyap P.C., Morgan R.L. AGA technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):708–738.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.060>.
19. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581–1590. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>.
20. Abbas Z., Yakoob J., Jafri W., Ahmad Z., Azam Z., Usman M.W. et al. Cytokine and clinical response to Saccharomyces boulardii therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(6):630–639. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000094>.
21. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
23. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
25. Ivashkin V.T., Maev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
26. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050>.
27. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
28. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732–744. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.732>.
29. Le Morvan de Sequeira C., Kaeber M., Cekin S.E., Enck P., Mack I. The effect of probiotics on quality of life, depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(16):3497. <https://doi.org/10.3390/jcm10163497>.
30. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132–143. <https://doi.org/10.1111/apt.15325>.
31. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):589–605. <https://doi.org/10.5056/jnm16018>.
32. Papani S., Michels F., Kohn N., Wegman J., van Hemert S., Roelofs K. et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress*. 2018;10:100141. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.100141>.
33. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–339. <https://doi.org/10.4161/gmic.25487>.
34. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. WGO; 2017. 35 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.

Информация об авторе:

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., профессор кафедры хирургии №3, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; руководитель гастроэнтерологического центра, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2; nvk-gastro@mail.ru

Information about the author:

Natalia V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; nvk-gastro@mail.ru

Сопоставление результатов пункционных биопсий узлов щитовидной железы и ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы по системе TIRADS с результатами гистологического исследования

А.А. Щеголев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>, ashegolev57@mail.ru

А.А. Ларин¹, <https://orcid.org/0000-0002-3584-2553>, alexandr_larin@mail.ru

А.С. Слободяник², <https://orcid.org/0000-0003-1347-8145>, doc.slobodyanik@gmail.com

Е.В. Светлов², <https://orcid.org/0000-0003-3940-8698>, ron_63@mail.ru

Р.Р. Шафигуллин², <https://orcid.org/0000-0002-6474-4127>, Dr.Rinat85@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

Резюме

Введение. Пункционная тонкоигльная аспирационная биопсия (ПТАБ) на сегодняшний день является золотым стандартом для морфологической верификации узловых образований щитовидной железы, которая определяет дальнейшую тактику ведения пациентов. В настоящее время не существует строгих ультразвуковых критериев градации злокачественности новообразований щитовидной железы. Однако в современном мире продолжается поиск малоинвазивных методов верификации узловых образований в щитовидной железе.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ результатов дооперационного цитологического исследования по системе Bethesda 2017 г. и ультразвуковых исследований с использованием системы стратификации рисков рака щитовидной железы, разработанной Американским колледжем радиологии, Thyroid image reporting and data system (TIRADS).

Материалы и методы. Было проведено гистологическое исследование операционного материала после 2 440 оперативных вмешательств по поводу узлового зоба, проведенных на базе центра эндокринной хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева в период с 2018 по 2019 г.

Результаты. Чувствительность системы TIRADS при степени риска злокачественности новообразований щитовидной железы TIRADS 5 составила 100%. Степень риска злокачественности новообразований щитовидной железы TIRADS 2 наблюдалась только при цитологической категории Bethesda II и не встречается при злокачественном гистологическом заключении. Степень TIRADS 3 встречается только у пациентов с доброкачественным гистологическим результатом, однако также наблюдается при цитологических категориях Bethesda II, Bethesda IV и Bethesda V.

Выводы. На основании проведенного исследования можно сделать вывод о нецелесообразности проведения ПТАБ у пациентов при степени риска рака щитовидной железы TIRADS 2. При выявлении степени риска рака TIRADS 5, независимо от результатов цитологического исследования, больному необходимо рекомендовать хирургическое лечение. При выявлении степени риска рака TIRADS 3 и при размерах узловых образований до 2,5 см также возможно воздержаться от проведения ПТАБ.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы, пункционная тонкоигльная аспирационная биопсия, классификация Bethesda, узловой зоб, рак щитовидной железы, TIRADS, тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия

Для цитирования: Щеголев А.А., Ларин А.А., Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р. Сопоставление результатов пункционных биопсий узлов щитовидной железы и ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы по системе TIRADS с результатами гистологического исследования. *Медицинский совет.* 2022;16(14):114–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-114-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of the results of puncture biopsies of thyroid nodes and ultrasound stratification of thyroid cancer risks according to the TIRADS system with the results of histological examination

Aleksandr A. Shchegolev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>, ashegolev57@mail.ru

Aleksandr A. Larin¹, <https://orcid.org/0000-0002-3584-2553>, alexandr_larin@mail.ru

Andrey S. Slobodyanik^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1347-8145>, doc.slobodyanik@gmail.com

Evgeniy V. Svetlov², <https://orcid.org/0000-0003-3940-8698>, ron_63@mail.ru

Rinat R. Shafigullin², <https://orcid.org/0000-0002-6474-4127>, Dr.Rinat85@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

Abstract

Introduction. Puncture fine needle aspiration (FNA) is currently the “gold standard” for morphological verification of thyroid nodules, which determines the further tactics of patient management. Currently, there are no strict ultrasound criteria for the gradation of malignant neoplasms of the thyroid gland. However, in the modern world, the search for minimally invasive methods for verifying thyroid nodules continues.

Purpose of the study. The study carried out a comparative analysis of the results of a preoperative cytological study using the Bethesda system in 2017 and the results of ultrasound studies using developed by the American College of Radiology the Thyroid image reporting and data system (TIRADS).

Materials and methods. Thyroid cancer risk stratification system with histological studies of the operating material after 2 440 surgical interventions for nodular goiter, carried out on the basis of the center of endocrine surgery of the city clinical hospital named after F.I. Inozemtsev in the period from 2018 to 2019 year.

Results. The sensitivity of the TIRADS system for the TIRADS 5 thyroid malignancy risk score was 100%. The TIRADS 2 thyroid malignancy risk score was observed only in Bethesda II cytological category and does not occur in malignant histological findings. Grade TIRADS 3 occurs only in patients with a benign histological result, but is also seen in Bethesda II, Bethesda IV, and Bethesda V cytology categories.

Conclusions. Based on the study, it can be concluded that FNA is inappropriate in patients with a TIRADS 2 thyroid cancer risk. If a TIRADS 5 cancer risk is detected, regardless of the results of a cytological study, the patient should be recommended surgical treatment. If the cancer risk level is TIRADS 3 and the size of the nodules is up to 2.5 cm, it is also possible to refrain from FNA.

Keywords: thyroid surgery, puncture fine needle aspiration biopsy, Bethesda classification, nodular goiter, thyroid cancer, TIRADS, thyroidectomy, hemithyroidectomy

For citation: Shegolev A.A., Larin A.A., Slobodyanik A.S., Svetlov E.V., Shafigullin R.R. Comparison of the results of puncture biopsies of thyroid nodes and ultrasound stratification of thyroid cancer risks according to the TIRADS system with the results of histological examination. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(14):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-114-119>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ) на сегодняшний день является золотым стандартом морфологической верификации узловых образований щитовидной железы. Результаты ПТАБ при узловом зобе являются решающим фактором, определяющим как лечебную тактику в целом, так и объем хирургического вмешательства в частности [1–7]. Однако в последние годы все большее значение придается ультразвуковому исследованию с использованием системы стратификации рисков рака щитовидной железы – TIRADS, что в ряде случаев даже при доброкачественном результате цитологического исследования позволяет на диагностическом этапе предположить злокачественный характер узлового образования щитовидной железы [8–13].

В национальных клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов перечислены эхографические признаки, указывающие на возможность малигнизации: нечеткие, неровные, прерывистые контуры образования, характерная пространственная ориентация: соотношение длины над шириной опухоли, солидный характер и низкая эхогенность опухоли, микрокальцинаты, отсутствие визуализации ворот лимфатического узла. Строгой градации ультразвуковых критериев злока-

чественных признаков нет, что делает актуальным вопрос соотношения ультразвуковых признаков и результатов цитологического исследования [14].

Цель исследования – сравнить результаты дооперационного цитологического исследования по системе Bethesda 2017 г. и ультразвукового исследования с использованием системы стратификации рисков рака щитовидной железы Thyroid image reporting and data system (TIRADS) с результатами гистологического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты цитологического исследования и ультразвуковых критериев узловых образований у 2 440 оперированных больных на базе отделения центра эндокринной хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с 2018 по 2019 г. Проведена сравнительная оценка с результатами гистологического исследования.

Критерием включения больных была необходимость в хирургическом лечении зоба.

Показаниями к операции у больных явились: функциональная автономия ЩЖ, явления компрессии органов шеи, выраженный косметический дефект, а также IV, V и VI диагностические категории по классификации Bethesda [15–17].

● **Таблица 1.** Эхографические признаки, оцениваемые в системе TIRADS

● **Table 1.** Ultrasound features assessed in the TIRADS system

Эхоструктура	Эхогенность	Форма	Контур	Включения
Кистозная 0 баллов	Анэхогенная 0 баллов	Шире, чем выше 0 баллов	Ровный 0 баллов	Нет 0 баллов
Губчатая 0 баллов	Гипер- или изоэхогенная 1 балл	Выше, чем шире 3 балла	Не определяется 0 баллов	Макрокальцинаты 1 балл
Солидно-кистозная 1 балл	Гипоэхогенная 2 балла		Неровный 2 балла	Периферическое обызвествление 2 балла
Солидная 2 балла	Выраженно гипоэхогенная 3 балла		Экстратиреоидное распространение 3 балла	Микрокальцинаты 3 балла

Обследование перед операцией, помимо стандартно-го общеклинического, включало в себя УЗИ ЩЖ с оценкой по системе TIRADS и выполнение ПТАБ узлового образования с оценкой цитологического материала по системе Bethesda.

Основные ультразвуковые признаки оцениваются по современной классификации TIRADS¹ [18].

В данной классификации оцениваются следующие эхографические признаки узловых образований: эхоструктура, эхогенность, форма и контур узлового образования, дополнительные включения, где за каждый выявленный эхографический признак присваивается определенное количество баллов (табл. 1).

По результатам исследования подсчитывают количество набранных баллов для определения степени TIRADS (табл. 2).

Основным недостатком этой системы является отсутствие четкой градации в процентном соотношении риска злокачественности узловых образований. По данным различных источников, риск злокачественности у разных авторов значительно различается, что также явилось актуальным для проведения нашего исследования [19–24].

Цитологическое заключение формулировалось в соответствии с международной классификационной системой Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – 2017, которая включает шесть диагностических категорий (табл. 3) [25–29].

Большинство пациентов составляли женщины – 2 245 (92%), мужчины – 195 (8%) пациентов, соотношение мужчин и женщин составило примерно 1:12,5. Возраст пациентов колебался в пределах от 19 до 89 лет. Значимых различий в возрасте между мужчинами и женщинами выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как отмечено выше, прооперировано 2 440 пациентов, у 1 122 (46,0%) при ПТАБ был получен доброкачественный результат (Bethesda II), показаниями к операции у больных явились: функциональная автономия ЩЖ

● **Таблица 2.** Степень по системе TIRADS

● **Table 2.** TIRADS category

Степень TIRADS	Количество баллов	Риск злокачественности
TIRADS 1	0	Доброкачественные
TIRADS 2	2	Без подозрений на злокачественные
TIRADS 3	3	Вероятно, доброкачественные
TIRADS 4	4–6	Подозрительные изменения
TIRADS 5	7	Высокий риск злокачественности

● **Таблица 3.** Терминологическая классификация Bethesda

● **Table 3.** TIRADS category

Диагностическая категория	Риск злокачественности
I. Неинформативный результат	1–4%
II. Доброкачественный	0–3%
III. Атипия неясного генеза	5–15%
IV. Фолликулярная неоплазия	15–31%
V. Подозрение на рак	60–75%
VI. Рак	97–99%

● **Таблица 4.** Результаты пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии оперированных больных (n = 2 440)

● **Table 4.** Post-operative fine-needle aspiration biopsy findings (n = 2440)

Результат ПТАБ	Диагностическая категория по классификации Bethesda 2017 г.	Количество больных	%
Доброкачественный результат	Bethesda II	1 122	46
Фолликулярная неоплазия	Bethesda IV	904	37
Подозрение на рак	Bethesda V	300	12
Рак	Bethesda VI	114	5
ИТОГО		2 440	100

¹ Система стратификации рисков рака щитовидной железы TIRADS. Режим доступа: <http://24radiology.ru/onkologiya/tirads>.

у 168 (15%), явления компрессии у 505 (45%), выраженный косметический дефект у 449 (40%) больных. У 1 318 (54,0%) пациентов были выявлены IV, V и VI диагностические категории по классификации Bethesda (табл. 4).

На дооперационном этапе была произведена сравнительная оценка цитологического исследования с ультразвуковым по системе TIRADS. Полученные результаты представлены на рисунке.

По результатам исследования выявлено, что при Bethesda II (1 122 больных) встречались следующие категории по системе TIRADS: у 762 (67,9%) больных наблюдалось TIRADS 2, у 321 (28,6%) – TIRADS 3, у 23 (2,0%) больных – TIRADS 4, у 16 (1,5%) – TIRADS 5. У больных с цитологическим заключением Bethesda IV (904 больных) встречались следующие ультразвуковые категории: TIRADS 3 у 530 (58,6%) больных, TIRADS 4 – 240 (26,6%), TIRADS 5 – 134 (14,8%). При Bethesda V (300 больных): TIRADS 3 – у 44 (14,7%) пациентов, TIRADS 4 – 114 (38,0%), TIRADS 5 – у 142 (47,3%). При цитологической категории Bethesda VI (114 больных) наблюдались TIRADS 4 у 39 (34,2%) больных, а TIRADS 5 у 75 (65,8%) пациентов.

Все оперированные больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 1 884 больных с доброкачественным гистологическим заключением. Вторую группу составили 556 больных со злокачественным гистологическим заключением.

После операции были сопоставлены результаты цитологического и гистологического исследования (табл. 5).

При категории Bethesda II совпадение цитологического и гистологического диагноза выявлено у 1 097 (97,7%) пациентов. При Bethesda IV у 714 (79,0%) пациентов был подтвержден доброкачественный характер узлов, у 190 (21,0%) выявлены злокачественные новообразования. При Bethesda V диагноз рака был подтвержден у 230 (76,7%) пациентов. При Bethesda VI цитологический и гистологический диагнозы совпали у 111 (97,4%) пациентов. Больные из первой и второй группы наблюдаемых встречаются при каждой цитологической категории.

Произведена сравнительная характеристика групп больных с ультразвуковой системой стратификации рисков рака щитовидной железы TIRADS (табл. 6).

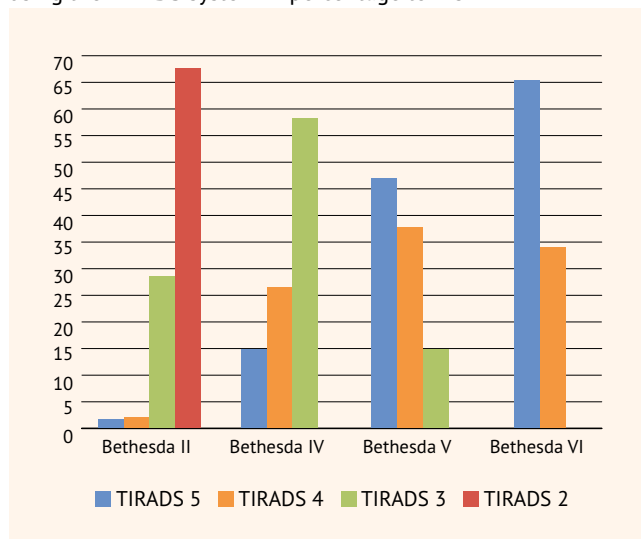
Необходимо отметить, что только в 1-й группе пациентов встречается TIRADS 2 и 3 и только во второй группе больных встречается TIRADS 5.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования необходимо отметить, что по ультразвуковой системе стратификации рисков рака щитовидной железы TIRADS 2 встречается только при цитологическом заключении Bethesda II и не встречается при злокачественном гистологическом исследовании. Из этого можно сделать вывод о нецелесообразности проведения ПТАБ такой категории больных.

Степень TIRADS 3 встречается только в 1-й группе больных, однако также наблюдается у больных с Bethesda II,

● **Рисунок.** Сравнительная оценка цитологического исследования с системой TIRADS в процентном соотношении
● **Figure.** Comparative assessment of cytological examination using the TIRADS system in percentage terms



● **Таблица 5.** Сравнительная оценка цитологического и гистологического исследования

● **Table 5.** Comparative assessment of cytological and histological examinations

Цитология	Количество больных	Гистология	Количество больных
Bethesda II	1 122	Доброкачественная	1 097 (97,7%)
		Злокачественная	25 (2,3%)
Bethesda IV	904	Доброкачественная	714 (79,0%)
		Злокачественная	190 (21,0%)
Bethesda V	300	Доброкачественная	70 (23,3%)
		Злокачественная	230 (76,7%)
Bethesda VI	114	Доброкачественная	3 (2,6%)
		Злокачественная	111 (97,4%)

● **Таблица 6.** Сравнительная оценка гистологического исследования с системой TIRADS

● **Table 6.** Comparative assessment of histological examination using the TIRADS system

Гистология	TIRADS	Количество больных	%
Доброкачественный результат, 1 884 больных	TIRADS 2	762	40,4
	TIRADS 3	898	47,7
	TIRADS 4	224	11,9
Злокачественный результат, 556 больных	TIRADS 4	189	34,0
	TIRADS 5	367	66,0

Bethesda IV и Bethesda V. Исходя из этого можно сделать вывод, что при размерах узловых образований до 2,5 см также возможно воздержаться от проведения ПТАБ.

TIRADS 5 встречается только во второй группе больных, что говорит о 100%-ной чувствительности данной степени ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы. Следовательно, можно сде-

лать вывод, что при выявлении степени TIRADS 5, независимо от результатов цитологического исследования, больному необходимо рекомендовать хирургическое лечение.



Поступила / Received 25.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2022

Принята в печать / 22.06.2022

Список литературы / References

1. Тимофеева Л.А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(1): 103–107. <https://doi.org/10.17816/KMJ2157>.
Timofeeva L.A., Diagnostic tactics for thyroid nodules. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(1):103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2157>.
2. Соколова Е.И., Сергеева Е.Д., Александров Ю.К. Формирование показаний для тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии при субсантиметровых узлах щитовидной железы. *Хирургия. Онкология*. 2013;2(67):88–90. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19041217>.
Sokolova E.I., Sergeeva E.D., Alexandrov Y.K., The formation of indications for fine-needle aspiration puncture biopsy at subsanitary thyroid nodules. *Surgery. Oncology*. 2013;2(67):88–90. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19041217>.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(5):40–42. <https://doi.org/10.14341/probl200551540-42>.
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeyev V.V. Clinical guidelines developed by the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of nodular goiter. *Problemy Endokrinologii*. 2005;51(5):40–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl200551540-42>.
4. Блувштейн Г.А., Греков В.В. Сложности морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы. *Новости хирургии*. 2012;20(5):18–23. Режим доступа: <https://surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2012-&issue=5&number=3>.
Bluvshstein G.A., Grekov V.V. Complications in morphological diagnostics of diseases of the thyroid gland. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(5):18–23. (In Russ.) Available at: <https://surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2012-&issue=5&number=3>.
5. Щеголев А.А., Ларин А.А. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. *Лечебное дело*. 2008;2(49)–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11731677>.
Shegolev A.A., Larin A.A., Minimally invasive surgery of the thyroid gland. *Lechebnoe Delo*. 2008;2(49)–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11731677>.
6. Tanaka A., Hirokawa M., Higuchi M., Kanematsu R., Suzuki A., Kuma S. et al. Optimal needle size for thyroid fine needle aspiration cytology. *Endocr J*. 2019;66(2):143–147. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0422>.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба. *Эндокринная хирургия*. 2014;8(3):5–13. <https://doi.org/10.14341/serg201435-13>.
Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E. Actual questions for thyroid nodes diagnostic. *Endocrine Surgery*. 2014;8(3):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg201435-13>.
8. Russ G., Bonnema SJ., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–237. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
9. Zubov A.D., Chirkov Yu.E., Cherednichenko S.I., Gubanov D.M. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы. *Промежевая диагностика, промежуточная терапия*. 2010;3(33)–38. Режим доступа: <https://refdb.ru/look/1704612.html>.
10. Zubov A.D., Chirkov Yu.E., Cherednichenko S.I., Gubanov D.M. THIRADS: ultrasound classification of thyroid nodules. *Promeneva Diagnostika, Promeneva Terapiya*. 2010;3(33)–38. (In Russ.) Available at: <https://refdb.ru/look/1704612.html>.
11. Russ G., Royer B., Bigorgne C., Rouxel A., Bienvenu-Perrard M., Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):649–655. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0936>.
12. Shin J.H., Baek J.H., Chung J., Ha E.J., Kim J.H., Lee Y.H. et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370–395. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>.
13. Remonti L.R., Kramer C.K., Leitao C.B., Pinto L.C., Gross J.L. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538–550. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0353>.
14. Kim E.K., Park C.S., Chung W.Y., Oh K.K., Kim D.I., Lee J.T., Yoo H.S. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roent Genol*. 2002;178(3):687–691. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.3.1780687>.
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 752 с. Режим доступа: <https://uchi-fitness.ru/about/articles/endokrinologiya-2013>.
Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.). *Endocrinology, National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 752 p. (In Russ.) Available at: <https://uchi-fitness.ru/about/articles/endokrinologiya-2013>.
16. Ветшев П.С., Габаидзе Д.И., Баранова О.В. Аденомы щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2001;47(2):25–32. <https://doi.org/10.14341/probl11421>.
Vetshev P.S., Gabaidze D.I., Baranova O.V. Thyroid adenoma. *Problemy Endokrinologii*. 2001;47(2):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl11421>.
17. Кузнецов Н.А., Бронштейн А.Т., Абулов С.Э. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы. *Российский медицинский журнал*. 2002;3(13)–16.
Kuznetsov N.A., Brontwein A.T., Abulov S.E. Early diagnosis and tactics of treatment of focal thyroid formations. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2002;3(13)–16. (In Russ.)
18. Дымов А.А., Новиков В.А., Шевченко С.П., Таранов П.А. Совершенствование методов диагностики и лечения высокодифференцированных форм рака щитовидной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;2(45)–46. Режим доступа: <https://readera.org/14054764>.
Dymov A.A., Novikov V.A., Shevchenko S.P., Taranov P.A. Improvement of methods of diagnosis and treatment of highly differentiated forms of thyroid cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2007;2(45)–46. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/14054764>.
19. Фисенко Е.П., Сенча А.Н. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):55–63. <https://doi.org/10.14341/ket10115>.
Fisenko E.P., Sencha A.N. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket10115>.
20. Митьков В.В., Иванишина Т.В., Митькова М.Д. Эластография сдвиговой волной в мультипараметрической ультразвуковой диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016;1(13)–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25849360>.
Mitkov V.V., Ivanishina T.V., Mitkova M.D. Shear wave elastography in multiparametric ultrasound of malignant thyroid nodules. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016;1(13)–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25849360>.
21. Фисенко Е.П., Сыч Ю.П., Ветшева Н.Н. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. *Медицинская визуализация*. 2017;21(5):29–38. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-29-38>.
Fisenko E.P., Sich Yu.P., Vetsheva N.N. On the classification of TI-RADS and stratification of signs of thyroid cancer according to ultrasound data. *Medical Visualization*. 2017;21(5):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-29-38>.
22. Russ G., Bonnema SJ., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–237. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
23. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A. et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5): 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.

24. Сыч Ю.П., Фисенко Е.П. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS. *Медицинская визуализация*. 2018;22(5):14–21. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-5-14-20>.
- Sych Yu.P., Fisenko E.P. Comparative analysis of TI-RADS modifications. *Medical Visualization*. 2018;22(5):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-5-14-20>.
25. Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K., Moon H.J., Kwak J.Y. Thyroid Nodules: Nondiagnostic Cytologic Results according to Thyroid Imaging Reporting and Data System before and after Application of the Bethesda System. *Radiology*. 2015;276:579–587. <https://doi.org/10.1148/radiol.15142308>.
26. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М. Система классификации цитопатологии щитовидной железы бетесда (пересмотр 2017 г.). Перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов. *Новости клинической цитологии России*. 2017;21(3–4):23–31. Режим доступа: https://www.ruscytology.ru/_files/ugd/fb31ad_2f687b30a5f948faa0f5d44a2d291838.pdf.
- Ambrosimov A.Yu., Abdulkhabirova F.M. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (2017 revision). Perspective of diagnosis of thyroid tumors and update of management of patient. *Russian News of Clinical Cytology*. 2017;21(3–4):23–31. (In Russ.) Available at: https://www.ruscytology.ru/_files/ugd/fb31ad_2f687b30a5f948faa0f5d44a2d291838.pdf.
27. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2017;6(6):217–222. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>.
28. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(5):658–665. <https://doi.org/10.1309/AJCPHLWMI3JV4LA>.
29. Sheffield B.S., Masoudi H., Walker B., Wiseman S.M. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Exp Rev Endo Metab*. 2014;9(2):97–110. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.887435>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Щеголев А.А., Ларин А.А., Слободяник А.С.
 Концепция и дизайн исследования – Ларин А.А., Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р.
 Написание текста – Щеголев А.А., Ларин А.А., Слободяник А.С.
 Сбор и обработка материала – Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р.
 Обзор литературы – Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р.
 Перевод на английский язык – Слободяник А.С.
 Анализ материала – Ларин А.А., Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р.
 Статистическая обработка – Ларин А.А., Слободяник А.С.
 Редактирование – Щеголев А.А., Ларин А.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr A. Shchegolev, Aleksandr A. Larin, Andrey S. Slobodyanik
 Study concept and design – Aleksandr A. Larin, Andrey S. Slobodyanik, Evgeniy V. Svetlov, Rinat R. Shafigullin
 Text development – Aleksandr A. Shchegolev, Aleksandr A. Larin, Andrey S. Slobodyanik
 Collection and processing of material – Andrey S. Slobodyanik, Evgeniy V. Svetlov, Rinat R. Shafigullin
 Literature review – Andrey S. Slobodyanik, Evgeniy V. Svetlov, Rinat R. Shafigullin
 Translation into English – Andrey S. Slobodyanik
 Material analysis – Aleksandr A. Larin, Andrey S. Slobodyanik
 Statistical processing – Aleksandr A. Larin, Andrey S. Slobodyanik
 Editing – Aleksandr A. Shchegolev, Aleksandr A. Larin

Информация об авторах:

Щеголев Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ashchegolev57@mail.ru

Ларин Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alexandr_larin@mail.ru

Слободяник Андрей Сергеевич, врач-хирург хирургического отделения центра эндокринной хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; doc.slobodyanik@gmail.com

Светлов Евгений Викторович, врач-хирург хирургического отделения центра эндокринной хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ron_63@mail.ru

Шафигуллин Ринат Равильевич, врач-хирург хирургического отделения центра эндокринной хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; Dr.Rinat85@mail.ru

Information about authors:

Aleksandr A. Shchegolev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ashchegolev57@mail.ru

Aleksandr A. Larin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Hospital Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alexandr_larin@mail.ru

Andrey S. Slobodyanik, Surgeon at Center for Endocrine Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; doc.slobodyanik@gmail.com

Evgeniy V. Svetlov, Surgeon at Center for Endocrine Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; ron_63@mail.ru

Rinat R. Shafigullin, Surgeon at Center for Endocrine Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Dr.Rinat85@mail.ru

Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции

А.С. Аметов^{1,2}, А.В. Шабунин^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{1,2}, М.М. Тавобилов^{1,2}, А.А. Карпов², И.И. Голодников^{1✉}, golodnikov@fbm.msu.ru, К.А. Амикишиева¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

Введение. Резекция поджелудочной железы относится к распространенному варианту оперативного лечения хронических заболеваний поджелудочной железы. Сахарный диабет (СД), развивающийся в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе, относится к специфическому типу – панкреатогенному. Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме панкреатодуоденальной резекции (ПДР) проведено ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование.

Цель – оценить состояние углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе Городской клинической больницы имени С.П. Боткина (Москва). Выбрано 70 историй болезни пациентов, которым была проведена ПДР. Причинами ее проведения стали рак головки поджелудочной железы (55 чел.), хронический панкреатит (7 чел.), хронический калькулезный панкреатит (8 чел.). Проанализированы данные о возрасте, поле, дате проведения оперативного вмешательства, уровне гликемии до и после операции, а также С-пептида, инсулина и гликированного гемоглобина.

Результаты. Из 70 чел. первоначальной группы СД до операции был диагностирован у 8 чел., или 11,5% от всей выборки. Показатели углеводного обмена достоверно не различались между собой. Однако уровень С-пептида снизился у всех пациентов, при этом в группе пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, несмотря на снижение С-пептида, уровень гликемии натощак также снизился.

Заключение. Если до операции СД был диагностирован у 11,5% пациентов, то после нее этот диагноз установлен у 23,6%. Несвоевременное выявление СД ухудшает не только качество жизни пациентов, но и общий прогноз, заболеваемость, переносимость химиотерапии. Очевидно, что в алгоритм послеоперационного наблюдения необходимо включать регулярный контроль гликемии и гликированного гемоглобина хотя бы 1 раз в год при нормогликемии с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена и назначения терапии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, панкреатодуоденальная резекция, углеводный обмен, глюкоза

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Городской клинической больницы имени С.П. Боткина на 2021–2022 гг. за счет средств бюджета г. Москвы.

Для цитирования: Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Голодников И.И., Амикишиева К.А. Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции. *Медицинский совет.* 2022;16(14):120–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-120-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Carbohydrate metabolism in patients after pancreatoduodenal resection

Alexandr S. Ametov^{1,2}, Alexey V. Shabunin^{1,2}, Evgeniya Yu. Pashkova^{1,2}, Mikhail M. Tavobilov^{1,2}, Alexey A. Karpov², Ivan I. Golodnikov^{1✉}, golodnikov@fbm.msu.ru, Ksenya A. Amikishieva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. Pancreatic resection is a common surgical treatment option for chronic pancreatic diseases. Diabetes mellitus, which develops as a result of surgical interventions on the pancreas, belongs to a specific type – pancreatogenic. To assess the state of carbohydrate metabolism in patients after surgery in the volume of pancreatoduodenal resection (PDR), a retrospective single-stage single-center study was performed.

Aim. Assessment of the state of carbohydrate metabolism in patients after surgery in the volume of PDR.

Materials and methods. In Botkin City Clinical Hospital 70 case histories of patients who underwent PDR were selected. The reason for the PDR was pancreatic head cancer (55 people), chronic pancreatitis (7 people), chronic calculous pancreatitis (8 people). Data on age, gender, date of surgery, glycemia levels before and after surgery, as well as C-peptide, insulin, and HbA1c were analyzed.

Results. Out of 70 people in the initial group, diabetes mellitus was diagnosed before surgery in 8 people or in 11.5% of the entire sample. Indicators of carbohydrate metabolism did not differ significantly from each other. However, the level of C-peptide decreased in all patients, while in the group of patients with malignant tumors of the pancreas, despite the decrease in C-peptide, the level of fasting glycemia also decreased.

Conclusion. If before the operation diabetes mellitus was diagnosed in 11.5% of patients, then after the operation the diagnosis of diabetes mellitus was established in 23.6%. Late detection of diabetes mellitus worsens not only the quality of life of patients, but also the overall prognosis, morbidity, and tolerability of chemotherapy. Obviously, the postoperative monitoring algorithm should include regular monitoring of glycemia, glycated hemoglobin at least once a year with normoglycemia in order to early diagnose carbohydrate metabolism disorders and prescribe therapy.

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, pancreatoduodenal resection, carbohydrate metabolism, glucose

Financing: The study was carried out within the framework of the state task of the Botkin City Clinical Hospital for 2021–2022 at the expense of the Moscow city budget.

For citation: Ametov A.S., Shabunin A.V., Pashkova E.Yu., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Golodnikov I.I., Amikishieva K.A. Carbohydrate metabolism in patients after pancreatoduodenal resection. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-120-126>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поджелудочная железа является уникальным органом, обладающим как внешне-, так и внутреннесекреторной функцией. Панкреатические островки, или островки Лангерганса, диффузно разбросаны по поджелудочной железе, в них сосредоточены α -, β -, δ - и PP-клетки, секретирующие гормоны глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид, основной задачей островковых клеток является поддержание гомеостаза глюкозы.

Панкреатические островки составляют около 4,49% всего объема поджелудочной железы (0,94% в головке, 0,97% в шейке, 1,41% в теле, 1,41% в хвосте). Размеры островков колеблются от 75 до 500 мкм, а их общее число составляет от 208 000 до 1 760 000, при этом общая масса достигает 2,4–4,5 г [1]. На β -клетки приходится 60% от общего пула островковых клеток [2].

Ацинарные клетки составляют основную массу поджелудочной железы, а именно ее экзокринную часть. Они секретируют ряд ферментов: амилазу, липазу, эластазу, трипсин и хемотрипсин, участвующих в пищеварении.

Очевидно, что резекция поджелудочной железы, сопровождающаяся уменьшением объема ткани органа, может приводить к различным вариантам нарушения углеводного обмена и дефициту ряда нутриентов [3].

Резекция поджелудочной железы относится к распространенному варианту оперативного лечения хронических заболеваний поджелудочной железы, в первую очередь новообразований (доброкачественных, пограничных и злокачественных), а также хронического панкреатита. Основными вариантами резекции являются панкреатодуоденэктомия (панкреатодуоденальная резекция – ПДР) – операция Уиппла, дистальная и центральная резекция.

Сахарный диабет (СД), развивающийся в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе, относится к специфическому типу – панкреатогенному, или типу 3с [4, 5].

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР на базе Городской клинической больницы имени С.П. Боткина (Москва, ГКБ им. С.П. Боткина) проведено ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование, результаты которого представлены далее.

Цель исследования – оценить состояние углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ГКБ им. С.П. Боткина.

Время исследования. Были отобраны истории болезни пациентов, проходивших лечение с 01.06.2015 по 31.12.2021 г. Обследование пациентов проводилось во время пребывания в стационаре.

Критерии включения: хирургическое вмешательство в объеме ПДР в анамнезе.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование.

Методы

За указанный период собрана база историй болезни пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство на поджелудочной железе в объеме ПДР.

Проанализированы данные о возрасте, поле, дате проведения оперативного вмешательства, уровне гликемии до операции, а также С-пептида, инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1c) при наличии данных. Затем пациенты были приглашены для дополнительного обследования на наличие нарушений углеводного обмена, параллельно все пациенты были проверены по базе ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система, поиск необходимых данных лабораторной диагностики и анамнеза).

Статистический анализ

Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры: среднее и стандартное отклонение. Для проверки распределений на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова, уровень значимости – 0,05. Для проверки различия значений выборок использовался критерий Манна – Уитни для непараметрических данных, критерий χ^2 – для бинарных данных, для параметрических – Т-критерий Стьюдента для независимых выборок, уровень значимости – 0,05. Значения указаны согласно следующему формату: среднее $\pm$ стандартное отклонение – для параметров, распределенных нормально, медиана и 25% и 75% процентиля – для параметров, распределенных ненормально. Расчет производили в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика исследуемой популяции

Выбрано 70 историй болезни пациентов, проходивших лечение в ГКБ им. С.П. Боткина, которым была проведена ПДР. Возрастно-половая характеристика полученной выборки представлена в *табл. 1*.

Промежуток между лабораторными данными на момент операции и их повторным определением составил 24 мес. (12; 24). После оперативного вмешательства умер-

● **Таблица 1.** Возрастно-половая характеристика обследованных пациентов

● **Table 1.** Age and sex characteristics of the examined patients

Характеристика	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	36/34 (49/51%)
Возраст, лет	58 (51,25; 64)
ИМТ, кг/м ²	23,4 $\pm$ 3,5

Примечание. Данные представлены в формате среднего $\pm$ стандартного отклонения (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% процентилей (для параметров, распределенных ненормально).

ли 29 чел., средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в этой группе составила 23 мес. Все умершие пациенты имели исходный диагноз «рак поджелудочной железы».

Наиболее распространенной причиной проведения ПДР стал рак головки поджелудочной железы (55 чел.), хронический панкреатит (7 чел.), хронический калькулезный панкреатит (8 чел.).

Углеводный обмен

Был оценен уровень глюкозы, HbA1c, С-пептида и инсулина натощак исходно (при наличии данных в истории болезни) и в момент проведения исследования (*табл. 2*).

Значения оцениваемых показателей достоверно не различаются между группами до и после ПДР. Сравнение групп «рак/опухоль поджелудочной железы», «хронический панкреатит» и «хронический калькулезный панкреатит» между собой не проводили ввиду недостаточного количества данных. Имеется отчетливая тенденция снижения уровня С-пептида и глюкозы до и после ПДР во всей выборке (*рис. 1*), однако необходимый уровень достоверности не был получен, вероятнее всего, из-за малого объема выборки.

Из 70 чел. первоначальной группы СД до операции был диагностирован у 8, или 11,5% от всей выборки.

В системе ЕМИАС были зарегистрированы 55 пациентов, лабораторные данные и (или) консультации присутствовали у 31 чел. Из них СД был диагностирован у 13 чел., у 18 – нормогликемия, у 24, несмотря на периодическое обследование в поликлинике, уровень глюкозы или HbA1c после операции ни разу не определялся.

Из 13 пациентов с установленным диагнозом СД сахароснижающие препараты получали 9. Наиболее распространенным вариантом лечения стала инсулинотерапия в базис-болюсном режиме – 4 чел., а наиболее распространенным пероральным препаратом стал метформин в средней дозе 1500 мг/сут. Ни у кого из обследованных на фоне проводимой терапии не было достигнуто компенсации заболевания.

42 пациента с нормогликемией или отсутствием данных о состоянии углеводного обмена были приглашены

● **Таблица 2.** Уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида по всей выборке и в группах до и после операции

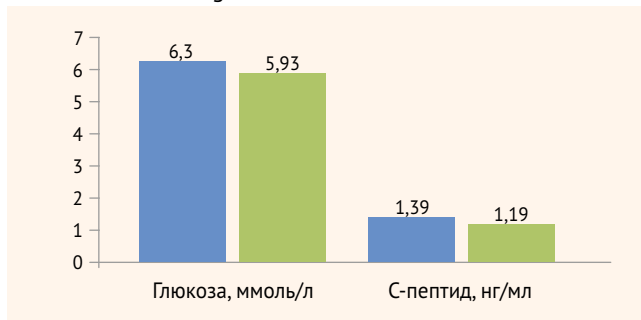
● **Table 2.** The level of glucose, HbA1c, C-peptide in the entire sample and in groups before and after intervention

Показатель	Вся выборка		Группа «рак/опухоль поджелудочной железы»		Группа «хронический панкреатит»		Группа «хронический калькулезный панкреатит»	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,41; 7,5)	5,93 (4,82; 6,5)	6,3 (5,51; 7,41)	5,56 (4,82; 6,3)	5,89 (5,16; 11,48)	5,51 (3,48; 7,2)	7,6 (4,15; 8,98)	6,3 (5,44; 9,2)
С-пептид, нг/мл	1,39 (1,09; 3,34)	1,19 (0,74; 1,63)	1,5 (1,2; 3,53)	1,19 (0,9; 1,58)	–	–	–	–
Гликированный гемоглобин, %	–	6,1 (5,6; 7,83)	–	5,7 (5,2; 6,2)	–	7,0 (5,8; 7,0)	–	7,7 (6,2; 9,4)
Инсулин, мкМЕ/мл	–	5,25 (3,7; 8,36)	–	5,16 (3,5; 6,23)	–	–	–	–

Примечание. Данные представлены в формате среднего $\pm$ стандартного отклонения (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% процентилей (для параметров, распределенных ненормально).

● **Рисунок 1.** Изменение уровня базального С-пептида и глюкозы в группе панкреатодуоденальной резекции до и после оперативного вмешательства

● **Figure 1.** Changes in the level of basal C-peptide and glucose in the pancreatoduodenal resection group before and after surgical intervention



● **Таблица 3.** Распространенность нарушений углеводного обмена

● **Table 3.** The prevalence of disorders of carbohydrate metabolism

Вид нарушения углеводного обмена	Количество пациентов, n (%)
Норма	6 (40%)
Нарушенная гликемия натощак	2 (13%)
Нарушенная толерантность к глюкозе	6 (40%)
Сахарный диабет	1 (7%)
Итого	15 (100%)

на прием для проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), из них 15 явились на прием. По данным ОГТТ, у 6 (40%) нарушений углеводного обмена не выявлено, причем все пациенты с нормогликемией оперированы по поводу рака поджелудочной железы. Из оставшихся 9 чел. у 1 диагностирован СД и у 8 (53%) предиабет. При этом СД и нарушенная толерантность к глюкозе выявлены у пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема нарушения контроля глюкозы крови у пациентов после ПДР особенно актуальна в связи с ростом количества проводимых операций, а также увеличением продолжительности жизни пациентов. Высококвалифицированные методы визуализации позволяют рано выявлять различные образования поджелудочной железы – как злокачественные, так и доброкачественные. За счет своевременной диагностики большее количество опухолей стали доступны резекции, что позволяет улучшить качество жизни. Выживаемость прооперированных пациентов также возросла благодаря ряду факторов: ранней диагностике, совершенствованию хирургических методов, развитию высокоспециализированных центров хирургии поджелудочной железы и внедрению новых химиотерапевтических препаратов [6].

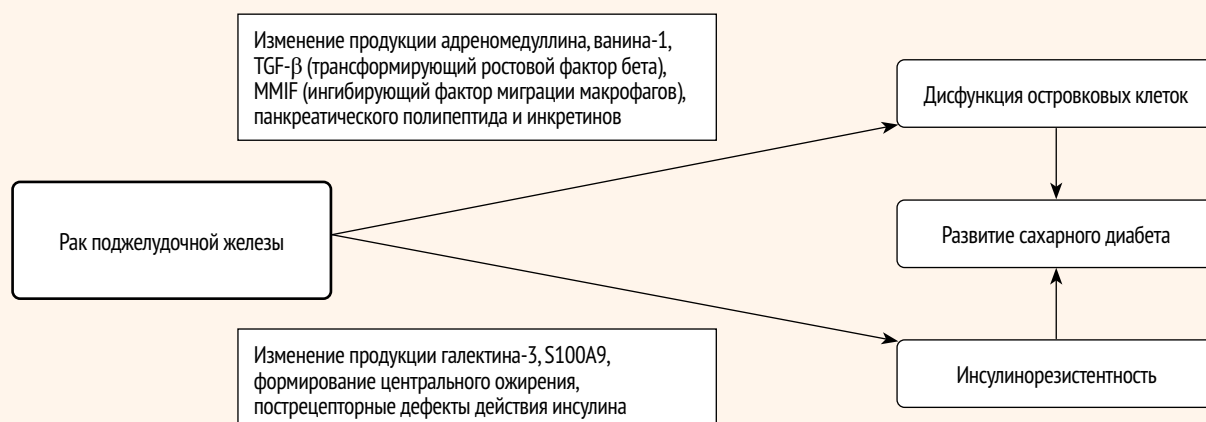
N. Ewald и R.G. Bretzel предложили диагностические критерии панкреатогенного СД, включающие повышение HbA1c более 6,5% в сочетании с данными гликемии натощак / ОГТТ, согласно критериям Американской диабетологической ассоциации, в сочетании с дефицитом внешнесекреторной функции поджелудочной железы (содержание фекальной эластазы в кале менее < 200 мкг/г) и структурными изменениями поджелудочной железы по данным визуализирующих методов исследования при отсутствии органоспецифических аутоантител [7]. Несмотря на отсутствие клинических рекомендаций по скринингу и ведению панкреатогенного СД, очевидны его отличия от СД 1-го и 2-го типа. Показано более лабильное течение данного типа СД с высокой вариабельностью гликемии вследствие относительного дефицита инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида [8]. Так, контррегуляторный ответ на гипогликемию снижен за счет дефицита глюкагона, а абсорбция глюкозы может быть непредсказуемой из-за снижения экзокринной функции. При этом возрастает периферическая чувствительность к инсулину, что связывают со снижением циркулирующих свободных жирных кислот из-за уменьшения абсорбции жира в тонкой кишке.

Естественное течение СД в исходе резекции поджелудочной железы также отличается от классического СД 2-го типа. Отмечено, что у таких пациентов чаще и раньше возникает потребность в инсулинотерапии, при этом при декомпенсации они не склонны к кетоацидозу. Тем не менее пациентам с дебютом заболевания необходимо разъяснять симптомы гипергликемии и острой декомпенсации СД [9].

На основании данных литературы известно, что существуют три основных фактора, влияющих на риск развития СД в послеоперационном периоде: объем резецированной ткани, патологический процесс, по поводу которого проведено оперативное лечение, вариант резекции (проксимальная или дистальная).

В одном из исследований оценены исходы у 190 пациентов, не имевших СД до операции. 135 пациентам проведена ПДР, а 55 – дистальная резекция (ДР). Уровень HbA1c до операции не различался у пациентов обеих групп и составил 5,7% в первой и 5,8% во второй ($p = 0,372$). Около 10% пациентов каждой группы имели семейный анамнез СД у родственников первой степени родства. После операции СД возникал чаще в группе ДР (31%), чем в группе ПДР (18%), хотя различие не достигло статистической значимости ($p = 0,053$). СД после ДР возникает раньше (медиана 6 мес., 0–60 мес.), по сравнению с пациентами, перенесшими ПДР (медиана 9 мес., 0–64 мес.). При анализе долгосрочных исходов впервые выявленный СД через 3 года после ДР диагностируется у 35% пациентов, а через 5 лет – у 43%, у пациентов после ПДР показатели составили 16% через 3 года и 18% через 5 лет соответственно ($p = 0,04$). При анализе лекарственной терапии выяснилось, что только 7% в группе ПДР и 4% в группе ДР нуждались в инсулинотерапии, диетотерапия применялась у 4 и 7% пациентов соответственно, остальные получали пероральные сахароснижающие препараты, преимущественно метформин [10].

● **Рисунок 2.** Механизм развития сахарного диабета при раке поджелудочной железы
 ● **Figure 2.** Mechanism of development of diabetes mellitus in pancreatic cancer



В другом исследовании оценивалось влияние объема резецированной ткани на риск ранней послеоперационной гипергликемии у пациентов с доброкачественными новообразованиями поджелудочной железы или хроническим панкреатитом. В группу включили 171 пациента со следующими диагнозами: 37 – солидные псевдопапиллярные опухоли, 35 – внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, 14 – муцинозные цистаденомы, 7 – серозные цистаденомы, 22 – нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, 3 – шванномы, 53 – хронический панкреатит с формированием псевдокист или некупирующимся болевым синдромом.

У всех пациентов оценивался уровень гликемии исходно за 7 дней до операции и в послеоперационном периоде на 1–3-й день ежедневно и далее 1 раз в 3 дня до 14-го дня. На основании среднего уровня послеоперационной гликемии пациенты были разделены на 3 группы: нормогликемия (менее 6,1 ммоль/л натощак), нарушенная гликемия натощак (6,1–7,0 ммоль/л) и гипергликемия (более 7 ммоль/л). У всех пациентов исходно не было нарушений углеводного обмена. Объем резецированной паренхимы вычисляли, используя данные компьютерной томографии поджелудочной железы до и после операции, и по этому критерию разделили пациентов на 5 групп: с удалением < 30%, 30–39%, 40–49%, 50–59%, и ≥ 60% объема железы. Объем оперативного вмешательства также различался: у 71 пациента – дистальная резекция, у 61 – ПДР, у 25 – дуоденосохраняющая резекция головки поджелудочной железы, у 11 – энуклеация опухоли, у 3 – центральная резекция. В отношении предоперационной гликемии различий между группами доброкачественных опухолей и хронического панкреатита не было, гликемия составила 5,0 и 5,25 ммоль/л соответственно ($p = 0,162$). В послеоперационном периоде в обеих группах показатели гликемии были статистически значимо выше, чем исходно – 7,12 и 7,93 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$), при этом в группе хронического панкреатита гликемия была значимо выше ($p = 0,01$). Более высокие значения в группе хронического панкреатита ожидаемы,

поскольку при этом заболевании вся паренхима железы вовлечена в хронический воспалительный процесс, а при доброкачественных опухолях она интактна. Выявлена линейная корреляция между объемом удаленной паренхимы (< 30%, 30–39%, 40–49%, 50–59% и ≥ 60%) и уровнем гликемии ($R = 0,691$, $p < 0,001$). Показано, что наибольший риск гипергликемии отмечается у пациентов с резекцией более 40% паренхимы железы ($AUC = 0,898$, $p < 0,001$) [6].

Особый интерес представляет развитие гипергликемии у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Известно, что СД может быть первым проявлением рака поджелудочной железы и манифестирует в среднем за 2–3 года до его диагностики [11]. В крупном когортном исследовании, включавшем 2,3 млн граждан Израиля, риск диагностики рака поджелудочной железы в первый год после установления диагноза СД был значимо повышен среди как мужчин, так и женщин (отношение шансов 15,24 и 13,88 соответственно) [12]. Два других метаанализа также продемонстрировали повышение риска выявления рака поджелудочной железы в 5–7 раз в течение первого года после установления диагноза СД [13, 14].

Гипотеза о том, что при раке поджелудочной железы деструкция островков опухолевой массой приводит к развитию гипергликемии, признана несостоятельной, поскольку СД возникает даже при наличии опухоли, невизуализируемой современными методами обследования [15]. Также известно, что после удаления части железы с опухолью углеводный обмен часто улучшается [16].

Уже первые исследования, проведенные в 1990-х гг., показали, что при СД, обусловленном раком поджелудочной железы, отмечается выраженная инсулинорезистентность [17]. Тогда же отмечено, что резекция опухоли зачастую способствует улучшению метаболизма глюкозы [18]. Последние исследования показали, что инсулинорезистентность может быть обусловлена пострецепторными дефектами действия инсулина, преимущественно связанными с путями синтеза и накопления гликогена [19].

В другом исследовании показано, что при раке поджелудочной железы повышена экспрессия галектина-3, который способствует развитию инсулинорезистентности [20]. Одним из ключевых факторов развития гипергликемии является дисфункция островковых клеток, выявлено изменение морфологии островков при раке поджелудочной железы. Показано уменьшение плотности островковых клеток, уменьшение количества α - и β -клеток, а также экспрессии амилина по сравнению со здоровыми или больными СД 2-го типа [21]. Также есть экспериментальные данные, что аденомедуллин, в большом количестве выделяемый экзосомами опухолевых клеток, подавляет продукцию инсулина β -клетками [22].

Помимо этого, описан ряд других факторов и сигнальных молекул, предрасполагающих к гипергликемии (рис. 2).

В нашем исследовании уровень С-пептида снизился у всех пациентов, хотя это снижение не достигло статистической значимости. При этом в группе пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, несмотря на снижение С-пептида, уровень гликемии натошак снизился.

Тенденция к улучшению показателей гликемии или их нормализация при впервые выявленном СД у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы в послеоперационном периоде ранее была описана рядом авторов [23–26]. При этом впервые выявленный СД диагностируется у 15–20% пациентов, перенесших ПДР [25, 26], а при проведении ОГТТ или внутривенного стимулирующего теста глюкозоном распространенность СД и предиабета возрастает до 40% [27].

В группе пациентов с хроническим калькулезным панкреатитом, имевших до операции более высокие показатели гликемии по сравнению с группой опухолей, в послеоперационном периоде отмечено повышение показателей гликемии. Связано это с тем, что хронический панкреатит, являясь доброкачественным воспалительным процессом, тем не менее ведет к постоянному повреждению

паренхимы железы, приводящему к ее атрофии с течением времени. В хронический воспалительный процесс неизбежно вовлекаются и островковые клетки.

При обследовании пациентов через несколько лет после операции (в нашем исследовании медиана составила 24 мес. (12; 24)) отмечается значительный рост числа пациентов с нарушениями углеводного обмена. Если до операции СД был диагностирован у 11,5% пациентов, то после нее этот диагноз установлен у 23,6%. При этом при тщательном обследовании группы пациентов с нормогликемией или не имевших данных об уровне глюкозы крови выявлено, что у 60% из них присутствует СД или предиабет. Как и следовало ожидать, более тяжелые нарушения углеводного обмена отмечены в группе хронического панкреатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные поднимают важнейший вопрос послеоперационного ведения пациентов после ПДР и согласуются с данными зарубежных исследователей. Традиционно пациентов наблюдает команда специалистов в составе хирурга, гастроэнтеролога и, в случае диагноза рака поджелудочной железы, онколога/химиотерапевта, у которых, как правило, отсутствует настороженность в отношении развития гипергликемии. Следует помнить, что несвоевременное выявление СД ухудшает не только качество жизни пациентов, но и общий прогноз, заболеваемость, переносимость химиотерапии. Очевидно, что в алгоритм послеоперационного наблюдения необходимо включать регулярный контроль гликемии, HbA1c и проведение ОГТТ хотя бы 1 раз в год при нормогликемии с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена и назначения терапии.



Поступила / Received 15.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2022

Принята в печать / Accepted 07.07.2022

Список литературы / References

- Щастный А.Т. *Хирургическая панкреатология*. Витебск: Витебский государственный медицинский университет; 2017. 99 с. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/17778/1/Shchastnyj-AT_Khirurgicheskaya_pankreatologiya_2017.pdf.
- Shchastny A.T. *Surgical pancreatology*. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2017. 99 p. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/17778/1/Shchastnyj-AT_Khirurgicheskaya_pankreatologiya_2017.pdf.
- Ionescu-Tirgoviste C., Gagniuc P.A., Gubceac E., Mardare L., Popescu I., Dima S., Militaru M. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep*. 2015;5:14634. <https://doi.org/10.1038/srep14634>.
- Wu L., Nahm C.B., Jamieson N.B., Samra J., Clifton-Bligh R., Mittal A., Tsang V. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):396–406. <https://doi.org/10.1111/cen.14168>.
- Hillson R. Pancreatitis, pancreatic cancer, and diabetes. *Pract Diab*. 2016;33:77–78. <https://doi.org/10.1002/pdi.2006>.
- Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–342. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>.
- Wen K., Cen C., Wu L., Huang M., Yang H., Yue X. et al. Relationship between pancreatic parenchyma loss and early postoperative hyperglycemia in patients with benign pancreatic diseases. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(9):4210–4217. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03061-4>.
- Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>.
- Maeda H., Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatol*. 2011;11(2):268–276. <https://doi.org/10.1159/000328785>.
- Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(2):346–354. <https://doi.org/10.1111/jgh.14451>.
- Burkhardt R.A., Gerber S.M., Tholey R.M., Lamb K.M., Somasundaram A., McIntyre C.A. et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(2):217–225. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2669-z>.
- Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S., Naik D., Mohan P., Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021;27(30):4939–4962. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.4939>.
- Dankner R., Boffetta P., Balicer R.D., Boker L.K., Sadeh M., Berlin A. et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098–1106. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv290>.
- Batabyal P., Vander Hoorn S., Christophi C., Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2453–2462. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3625-6>.

14. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928–1937. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>.
15. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of pre-symptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2157–2163. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01480.x>.
16. Pannala R, Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981–987. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039>.
17. Permert J, Adrian T.E., Jacobsson P., Jorfelt L., Fruin A.B., Larsson J. Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *Am J Surg*. 1993;165(1):61–66. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80405-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80405-2).
18. Permert J, Ihse I, Jorfelt L., von Schenck H., Arnquist H.J., Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1993;80(8):1047–1050. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800841>.
19. Liu J, Knezetic J.A., Strömmer L., Permert J., Larsson J., Adrian T.E. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1232–1238. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6400>.
20. Liao W.C., Huang B.S., Yu Y.H., Yang H.H., Chen P.R., Huang C.C. et al. Galectin-3 and S100A9: novel diabetogenic factors mediating pancreatic cancer-associated diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1752–1759. <https://doi.org/10.2337/dc19-0217>.
21. Nagpal S.J.S., Kandlakunta H., Her T., Sharma A., Sannapaneni S., Smyrk T.C. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2020;20(5):929–935. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.010>.
22. Javed N., Sagar G., Dutta S.K., Smyrk T.C., Lau J.S., Bhattacharya S. et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β -cell dysfunction. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1722–1733. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2022>.
23. Shingyoji A., Mikata R., Ogasawara S., Kusakabe Y., Yasui S., Sugiyama H. et al. Diverse transitions in diabetes status during the clinical course of patients with resectable pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(12):1403–1411. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa136>.
24. Wu J.M., Kuo T.C., Yang C.Y., Chiang P.Y., Jeng Y.M., Huang P.H., Tien Y.W. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):242–249. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2577-y>.
25. Canto M.I., Kerdichairat T., Yeo C.J., Hruban R.H., Shin E.J., Almaro J.A. et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(5):1101–1110. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04230-z>.
26. Singh A.N., Pal S., Kilambi R., Madhusudhan K.S., Dash N.R., Tandon N., Sahni P. Diabetes after pancreaticoduodenectomy: can we predict it? *J Surg Res*. 2018;227:211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.010>.
27. Roeyen G., Jansen M., Hartman V., Chapelle T., Bracke B., Ysebaert D., De Block C. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. *Pancreatology*. 2017;17(6):974–982. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.09.004>.

Информация об авторах:

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; alexander.ametov@gmail.com

Шабунин Алексей Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный хирург Департамента здравоохранения Москвы, главный врач, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>; glavbotkin@zdrav.mos.ru

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением эндокринологии, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; parlovel@mail.ru

Тавобиллов Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>; botkintmm@yandex.ru

Карпов Алексей Андреевич, к.м.н., врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <http://orcid.org/0000-0002-5142-1302>; botkin.karpov@yandex.ru

Голодников Иван Иванович, врач-ординатор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; golodnikov@fbm.msu.ru

Амикишиева Ксения Андреевна, аспирант кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>; isherayakova080795@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr S. Ametov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Endocrinology, Head of the UNESCO Network Chair on the topic "Bioethics of diabetes mellitus as a global problem", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; alexander.ametov@gmail.com

Alexey V. Shabunin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Surgeon of the Moscow Department of Health, Chief Physician, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Head of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>; glavbotkin@zdrav.mos.ru

Evgeniya Yu. Pashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Endocrinology, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; parlovel@mail.ru

Mikhail M. Tavobilov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>; botkintmm@yandex.ru

Alexey A. Karpov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Liver and Pancreas Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-5142-1302>; botkin.karpov@yandex.ru

Ivan I. Golodnikov, Resident Physician of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; golodnikov@fbm.msu.ru

Kseniya A. Amikishieva, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>; isherayakova080795@mail.ru

Сравнительная оценка индекса ВЕРАДИВ и опросников FINDRISC и ДИАРИСК в определении риска развития сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих

К.В. Петранков[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7244-4303>, petrnakovk@yandex.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

М.И. Пугачев, <https://orcid.org/0000-0001-5523-8233>, kenig.max@mail.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Чрезвычайно актуальным является раннее прогнозирование развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), которое позволяет предупредить развитие заболевания и его осложнений. С целью скрининга используются шкалы оценки риска его развития, основанные на результатах опросников. Однако в настоящий момент отсутствуют опросники в отношении сотрудников силовых ведомств, профессионально связанных с психоэмоциональным стрессом.

Цель – выявить прогностическую ценность оригинальной математической модели ВЕРАДИВ для оценки риска развития СД2 в сравнении с опросниками FINDRISC и ДИАРИСК в отношении когорты военнослужащих.

Материалы и методы. Для проспективного когортного исследования были отобраны 212 испытуемых из числа военнослужащих по контракту молодого и среднего возраста с окружностью талии ≥ 94 см и репрезентативная группа контроля из числа гражданских лиц (60 чел.). На 1-м этапе изучались антропометрические и психофизиологические показатели, а также лабораторные данные с целью оценки состояния эндокринной функции поджелудочной железы и степени инсулинорезистентности. Через 3 года оценивалось состояние углеводного обмена испытуемых с оценкой факторов, повлиявших на развитие новых случаев предиабета и СД2. На основании полученных данных разработан индекс ВЕРАДИВ, оценивающий вероятность риска развития СД2 у военнослужащих. Важнейшим этапом работы явилась сравнительная оценка прогностической ценности модели ВЕРАДИВ и опросников FINDRISC и ДИАРИСК, изложенная в настоящей статье.

Результаты и обсуждение. Разработанная нами математическая модель прогнозирования риска СД2 позволяет по возрасту, окружности талии, индексу НОМА-IR, баллам агрессивности и волевого самоконтроля в 91,9% случаев правильно предсказать отсутствие развития СД2 через 3 года и за этот же период в 91,7% случаев вероятность манифестации СД2. Для когорты военнослужащих специфичность и чувствительность опросника FINDRISC составили соответственно 69,5 и 75%, специфичность и чувствительность опросника ДИАРИСК – 75%.

Заключение. Результаты исследования подтвердили высокую прогностическую ценность шкалы ВЕРАДИВ.

Ключевые слова: сахарный диабет, математическая модель, шкалы риска, прогнозирование диабета, предиабет, психоэмоциональный стресс

Для цитирования: Петранков К.В., Салухов В.В., Пугачев М.И. Сравнительная оценка индекса ВЕРАДИВ и опросников FINDRISC и ДИАРИСК в определении риска развития сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих. *Медицинский совет.* 2022;16(14):128–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-128-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative assessment of the prognostic value of mathematical models in determining the risk of developing type 2 diabetes mellitus

Kirill V. Petrankov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7244-4303>, petrnakovk@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Maxim I. Pugachev, <https://orcid.org/0000-0001-5523-8233>, kenig.max@mail.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Early relevant is the early prediction of the development of type 2 diabetes (T2D), which allows to prevent the development of the disease and its complications. For the purpose of screening, scales for assessing the risk of its development based on the results of questionnaires are used, but at the moment there are no questionnaires against employees of law enforcement agencies professionally related to psycho-emotional stress.

Aim. Assessment of the prognostic value of the original mathematical model of the VERADIV to assess the risk of developing T2D in comparison with the FINDRISC questionnaires and a DIARISK regarding the cohort of military personnel.

Materials and methods. 212 subjects from among military personnel under a young and middle -aged contract with a waist of the a avinary poles and a representative control group from among civilians (60 people) were selected for prospective cohort

research. At the first stage of the study, anthropometric psychophysiological indicators were studied, as well as laboratory data aimed at assessing the state of the endocrine function of the pancreas and the degree of insulin resistance. After 3 years, the state of carbohydrate exchange of subjects with the assessment of factors that influenced the development of new cases of prediabetes and T2D was evaluated. Based on the data obtained, an index of the VERADIV was developed, evaluating the likelihood of risk of developing T2D among military personnel. The most important stage in the work was a comparative assessment of the prognostic value of the model of the FINDRISC versus the DIARISK, set forth in this article.

Results and discussion. The mathematical model of predicting the risk of T2D, from the age, from the HOMA-IR index, allows the points of aggressiveness and volitional self-control in 91.9% of cases, correctly predict the absence of the development of T2D after 3 years, and during the same period the probability of manifestation of T2D – in 91.7% of cases. For cohorts of military personnel, the specificity and sensitivity of the FINDRISC questionnaire amounted to 69.5 and 75%, respectively. The specificity and sensitivity of the DIARISK questionnaire amounted to 75%.

Conclusion. The results of the study indicate the importance of taking into account insulin resistance and psycho-emotional stress in assessing the risk of developing T2D among military personnel, which confirmed the high prognostic value of the vendiv scale.

Keywords: diabetes mellitus, mathematical model, risk scales, diabetes prediction, prediabetes, psycho-emotional stress

For citation: Petrakov K.V., Salukhov V.V., Pugachev M.I. Comparative assessment of the prognostic value of mathematical models in determining the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):128–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-128-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – это серьезное хроническое заболевание, являющееся весомой проблемой как для гражданского населения, так и для военнослужащих, поскольку осложнения диабета ведут к снижению продолжительности и качества жизни [1]. В настоящий момент СД2 имеет масштабы неинфекционной пандемии, предопределяющей не только медицинские, но и серьезные социальные и экономические последствия для государства, пациента и его семьи. Общая численность больных СД в Российской Федерации (РФ) на 01.01.2021 г. составила более 4 799 552 чел., из них СД2 – 92,4%. С 2000 г. число пациентов с СД в РФ выросло более чем в 2 раза, однако если учесть, что доля недиагностированного СД2 в России в среднем составляет 54%, можно заключить, что реальное количество больных СД должно составлять не менее 10 млн чел. [2].

С точки зрения экономики лабораторные, а тем более инструментальные методы исследования являются довольно затратными экономически. С учетом данного факта, а также необходимости как можно более ранней оценки возможного развития такой социально и экономически значимой патологии, как СД2, существует потребность в разработке неинвазивных методов скрининга заболевания и в ранней профилактике [3, 4]. В большей степени указанным требованиям соответствуют шкалы оценки риска, основанные на результатах опросников и включающие простые для сбора параметры. Это позволяет давать оценку состоянию человека по различным критериям, на основе этого определять вероятность развития патологии в течение заданного временного отрезка [5, 6]. Наиболее используемыми опросниками-калькуляторами риска в настоящий момент являются FINDRISC, разработанный на европейской популяции, а также отечественный ДИАРИСК, разработанный на основании данных исследования NATION.

В настоящий момент многочисленными исследованиями доказано влияние психоэмоционального стресса на развитие СД2 [7–12]. Также известно, что сотрудники силовых ведомств, такие как военнослужащие или полицейские, являются когортой лиц, которые подвержены значительному влиянию психоэмоционального стресса, что ведет к более высокой встречаемости компонентов метаболического синдрома [13, 14]. Вышеперечисленные факты объясняют необходимость разработки шкалы, которая включала бы оценку параметров, отражающих влияние психоэмоционального стресса для более точного прогнозирования СД2.

Цель – выявить прогностическую ценность оригинальной математической модели ВЕРАДИВ для оценки риска развития СД2 в сравнении с опросниками FINDRISC и ДИАРИСК в отношении когорты военнослужащих.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка прогностической шкалы проводилась в рамках трехлетнего проспективного когортного исследования, состоявшего из двух этапов, где объектом исследования (*критерии включения*) стали военнослужащие Министерства обороны РФ с ОТ ≥ 94 см в возрасте от 20 до 45 лет. В соответствии с дизайном исследования обследуемых разделили на две группы: опытную без других факторов риска (95 чел.) и опытную с факторами риска: предиабетом или гиперлипидемией (общий холестерин $\geq 6,0$ ммоль/л), или гипертензией (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.), или их комбинацией (117 чел.). Дизайн представлен на рис. 1.

Критериями исключения являлись: возраст старше 45 лет, подтвержденный диагноз СД1 или СД2 по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), несоответствие критериям включения.

Группу сравнения составили 60 практически здоровых гражданских лиц с ОТ ≥ 94 см.

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



ВСК – опросник волевого самоконтроля, ИМТ – индекс массы тела, ИТО – индивидуальный типологический опросник, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ОГ – опытная группа, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, ФР – факторы риска, НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) – индекс инсулинорезистентности, который учитывает уровень глюкозы и инсулина.

Диагностический алгоритм 1-го этапа исследования подразумевал оценку антропометрических данных (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), ОТ), показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности), а также углеводного обмена (глюкоза крови, ПГТТ, иммунореактивный инсулин, С-пептид), рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. С целью оценки возможного влияния психологических особенностей индивида на развитие СД2 использовались данные тестов, применяющихся при ежегодном обследовании военнослужащих:

■ тест ИТО +/-1 (индивидуальный типологический опросник), разработанный Л.Н. Собчиком, который состоит из 91 вопроса, время выполнения теста – 30 мин. В практике тестирования военнослужащих выделяются и оцениваются 3 параметра – «Дезадаптация», «Агрессия», «Депрессия» [15];

■ тест – определение склонности к отклоняющемуся поведению (автор – А.Н. Орел). Опросник представляет собой набор специализированных психодиагностических шкал, направленных на измерение готовности (склонно-

сти) к реализации отдельных форм отклоняющегося поведения. Шкалы опросника делятся на содержательные и служебную. В практике тестирования военнослужащих выделяют следующие шкалы: «Нонконформизм», «Агрессивность», «Желательность» [16];

■ опросник волевого самоконтроля, разработанный А.Г. Зверковым и Е.В. Эйдманом. Данный тест направлен на собственную оценку индивидуального уровня развития волевой регуляции, под которым понимается (в самом общем виде) мера овладения собственным поведением в различных ситуациях, а именно способность сознательно управлять своими действиями, состояниями и побуждениями. Опросник волевого самоконтроля содержит 30 пунктов, из которых 24 рабочих и 6 маскировочных. Первая субшкала характеризует доступный для сознательной мобилизации энергетический потенциал завершения действия, вторая отражает уровень произвольного контроля эмоциональных реакций и состояний. В терминах традиционных волевых черт личности субшкалы получили следующие названия: первая – настойчивость, вторая – самообладание [17].

По прошествии 3 лет на 2-м этапе исследования выполнялась оценка состояния углеводного обмена, а также выявлялись факторы, сыгравшие самую значимую роль в развитии нарушений углеводного обмена. Затем на основании полученных данных была разработана математическая модель ВЕРАДИВ, предназначенная для прогнозирования риска СД2. В дальнейшем выполнялась оценка риска развития СД2 в изучаемых когортах лиц по данным опросников FINDRISC и ДИАРИСК.

Опросник FINDRISC включает основные критерии, оценивающие риск развития СД2: возраст 45–65 лет, ИМТ, ОТ, применение антигипертензивной терапии, повышение уровня глюкозы в анамнезе, присутствие физической активности, употребление в пищу растительных продуктов. Максимально возможное количество баллов достигает 25. Количество баллов менее 7 оценивает риск как низкий, 7–11 – риск немного повышен, 12–14 – умеренный, 15–20 – высокий, значение более 20 баллов считалось свидетельством очень высокого риска развития СД2 [4, 18].

Опросник ДИАРИСК использует для оценки риска возникновения СД2 следующие параметры: возраст ≥ 52 лет для женщин и ≥ 59 лет для мужчин; ИМТ ≥ 31 кг/м²; ОТ ≥ 100 см у женщин и ≥ 112 см у мужчин; для СД2 – возраст ≥ 52 лет у женщин или ≥ 59 лет у мужчин, ИМТ ≥ 31 кг/м²; обнаружение повышенного уровня глюкозы натощак в крови; отношение ОТ/ОБ (окружность бедер) $\geq 0,85$ у женщин и $\geq 0,92$ для мужчин, артериальная гипертензия. По итогам опроса при полученной сумме 11 баллов и выше вероятно наличие СД2, при наборе от 7 до 11 баллов – предиабет [19].

В дальнейшем выполнялись оценка прогностической ценности в отношении когорты военнослужащих вышеуказанных опросников и их сравнение с разработанной нами моделью.

Подготовка данных, статистический анализ результатов исследования и моделирование проводили с исполь-

зованием программ MS Excel, IBM SPSS Statistics 25. Проверка распределений на нормальность осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка, а также анализа описательной статистики. Для показателей, имеющих распределение, близкое к нормальному, в качестве мер описательной статистики применялись среднее арифметическое и стандартное отклонение, а для разнородных данных или малых выборок использовались медиана и межквартильный размах. Соответственно, результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение. Для установления закономерностей использовались следующие методы аналитической статистики:

- вывод и анализ частот и процентов с помощью z-критерия в таблице сопряженности, тест независимости χ^2 ;
- непараметрический критерий Манна – Уитни для определения различий между группами.

Разработка оригинальной математической модели риска возникновения СД2 проводили с помощью логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате трехлетнего наблюдения групп военнослужащих и гражданских лиц с ОТ ≥ 94 см, сопоставимых по ИМТ и уровню физической нагрузки, выявлена частота трансформации углеводного обмена в новые случаи предиабета и СД2 (табл. 1).

Развитие предиабета состоялось у 8 пациентов (8,4%) в опытной группе с факторами риска и у 8 пациентов (6,8%) в опытной группе без факторов риска. Кроме того, СД2 развился у 2 пациентов (2,1%) в группе больных с факторами риска и у 2 лиц (1,7%) в опытной группе с исходно с нормальными показателями углеводного обмена, а также у 8 обследованных пациентов (8,4%) в группе больных с факторами риска и предиабетом [20].

Нами выполнен анализ показателей возраста, ИМТ, ОТ, уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и психологического тестирования с наличием или отсутствием трансформации углеводного обмена в новый случай СД2 по прошествии трехлетнего периода исследования.

В табл. 2 представлены результаты в следующем виде: $M \pm SD$ [min; max], где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение; $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 – 1-й квартиль, Q_3 – 3-й квартиль. Сравнение показателей между группами проводилось с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

На основании полученных данных можно заключить, что только 7 факторов статистически значимо влияют на риск возникновения СД2: возраст, ИМТ, ОТ, уровень иммунореактивного инсулина, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, показатели психологического тестирования по субшкалам «Агрессивность» и «Волевой самоконтроль».

С учетом полученных данных, определяющих факторы, статистически значимо влияющие на развитие СД2, в результате применения пошагового алгоритма исключения переменных была получена статистически значимая модель логистической регрессии со следующими переменными: возраст, ОТ, индекс HOMA-IR, данные психологического тестирования по шкалам «Агрессивность» и «Волевой самоконтроль». Результаты расчета модели логистической регрессии представлены в табл. 3.

Итоговое уравнение для оценки риска возникновения СД2 представлено формулой (1):

$$\text{индекс ВЕРАДИВ} = \frac{1}{1 + e^{(-36,22 + 0,32 \cdot \text{Возраст} + 0,16 \cdot \text{ОТ} + 0,44 \cdot \text{НОМА} + 0,48 \cdot \text{А} + 0,25 \cdot \text{В})}}, \quad (1)$$

где индекс ВЕРАДИВ – ВЕроятность РАЗвития сахарного ДИАбета 2-го типа в течение трехлетнего периода у Военнослужащих с ОТ ≥ 94 см; Возраст – значение возраста для конкретного военнослужащего, лет; ОТ – окружность талии, см; НОМА – индекс инсулинорезистентности HOMA-IR; А – результат психологического тестирования по пункту «Агрессивность», баллы; В – результат психологического тестирования по пункту «Волевой самоконтроль», баллы. При проведении классификации пороговая вероятность развития СД2, соответствующая 0,5 и выше, принимается как положительный результат.

Полученное уравнение обладает высокой чувствительностью и средней специфичностью при пороговой вероятности 0,5 при определении риска, что видно из таблицы классификации (табл. 4).

● **Таблица 1.** Исход испытуемых в предиабет и сахарный диабет 2-го типа, n (%)

● **Table 1.** Prediabetes and type 2 diabetes mellitus outcomes of participants, n (%)

Период исследования	ОГ, чел.		ОГФР, чел.				КГ, чел.	
	117 (100%)		95 (100%)				60 (100%)	
Исходное обследование	Эугликемия, чел.		Предиабет, чел.		Эугликемия, чел.		Эугликемия, чел.	
	117 (100%)		44 (41,8%)		51 (58,2%)		60 (100%)	
Заключительное обследование через 3 года	Предиабет	СД2	Предиабет	СД2	Предиабет	СД2	Предиабет	СД2
	8 (9,36%)	2 (2,34%)	36 (34,2%)	8 (7,6%)	8 (7,6%)	2 (1,9%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Итого новые случаи НУО и трансформации предиабета в СД2	10 (8,54%)*		18 (18,9%)*				3 (5%)	

Примечание. КГ – контрольная группа, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, НУО – нарушение углеводного обмена, ОГ – опытная группа, ФР – факторы риска.

* – значимое различие в группах ОГ, ОГФР с КГ; * – значимое различие между ОГ и ОГФР ($p < 0,0001$).

- **Таблица 2.** Исследование влияния факторов на риск развития сахарного диабета 2-го типа через 3 года
 ● **Table 2.** Study of effects of risk factors on the development of type 2 diabetes mellitus after 3 years

Фактор	Диабет через 3 года				p-значение критерия Манна – Уитни
	Нет		Да		
	M ± SD [min; max]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	M ± SD [min; max]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	31,3 ± 5,8 [21; 45]	31 [26; 36]	40,6 ± 3 [33; 44]	41,5 [39; 42,5]	0,000
Индекс массы тела, кг/м²	29,4 ± 2,55 [24,5; 35,5]	29,6 [27,2; 31,4]	32,3 ± 2,4 [27,2; 34]	32,9 [31,3; 34,1]	0,000
Окружность талии, см	99,5 ± 4,5 [94; 116]	99 [96; 102]	106,67 ± 6,76 [94; 115]	107,5 [101,5; 112]	0,000
Липопротеины низкой плотности	2,6 ± 0,7 [1,64; 4,5]	2,6 [2,1; 2,9]	3 ± 0,7 [1,8; 4,2]	3,1 [2,6; 3,3]	0,064
Инсулин, мкЕД/мл	11,8 ± 6,22 [4,1; 31,6]	10,1 [6,9; 15,2]	22,8 ± 5,4 [13,6; 30,8]	23,8 [18,2; 27,1]	0,000
Индекс НОМА-IR	2,72 ± 1,55 [0; 8,29]	2,17 [1,59; 3,48]	5,76 ± 1,66 [3,63; 8,08]	6,28 [3,97; 6,97]	0,000
Холестерин, ммоль/л	5 ±1 [0,2; 7,8]	5 [4,3; 5,6]	5,3 ± 1,3 [3,8; 8,1]	5 [4,3; 6,1]	0,609
ДА (дезадаптация)	4,1 ± 1,2 [1; 8]	4 [3; 5]	4,1 ± 0,8 [3; 5]	4 [3,5; 5]	0,950
А (агрессия)	3,9 ± 1,3 [1; 7]	4 [3; 5]	4 ± 1,2 [2; 6]	4 [3; 5]	0,922
Д (депрессия)	3,3 ± 1,3 [1; 7]	3 [3; 4]	2,9 ± 1,8 [1; 5]	3 [1; 5]	0,557
Н (нонконформизм)	3,6 ± 1,5 [1; 8]	4 [3; 4]	3 ± 1,8 [1; 6]	3,5 [1; 4]	0,313
А (агрессивность)	4,4 ± 1,6 [1; 8]	5 [3; 5]	6,5 ± 1,2 [4; 8]	7 [5,5; 7]	0,000
С (социальная желательность)	6,4 ± 1,6 [3; 10]	6 [5; 8]	6,4 ± 1,4 [3; 8]	7 [5,5; 7]	0,826
В (волевой самоконтроль)	4,1 ± 1 [2; 7]	4 [3; 5]	3,3 ± 0,9 [2; 5]	3 [3; 4]	0,008
Н (настойчивость)	6,7 ± 1,5 [4; 10]	6 [6; 8]	6,7 ± 1,1 [5; 9]	6,5 [6; 7]	0,874
С (самообладание)	7,1 ± 1,4 [5; 10]	7 [6; 8]	6,9 ± 1 [5; 8]	7 [6; 8]	0,874

- **Таблица 3.** Характеристики коэффициентов уравнения логистической регрессии
 ● **Table 3.** Characteristics of the logistic regression equation coefficient

Переменная	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p-значение	Exp (В)
Возраст	0,32	0,12	6,98	0,01	1,38
Окружность талии	0,16	0,09	3,47	0,06	1,17
Индекс НОМА-IR	0,44	0,25	3,12	0,08	1,56
А (агрессивность)	0,48	0,34	1,92	0,17	1,61
В (волевой самоконтроль)	0,25	0,50	0,24	0,62	0,78
Константа	-36,22	12,14	8,90	0,00	0,00

Для поиска оптимальной пороговой вероятности при проведении классификации был осуществлен ROC-анализ и выбрано новое пороговое значение вероятности – 0,078, где специфичность модели примерно равна чувствительности (см. *рис. 2* и *табл. 5*). Показатель площади под ROC-кривой составляет 0,975 (при 95%-м доверительном интервале 0,949–1), что говорит о хорошей предсказательной способности модели, которая позволяет в 91,9% случаев правильно предсказать отсутствие развития СД2 через 3 года и за этот же период вероятность манифестации СД2 в 91,7% случаев.

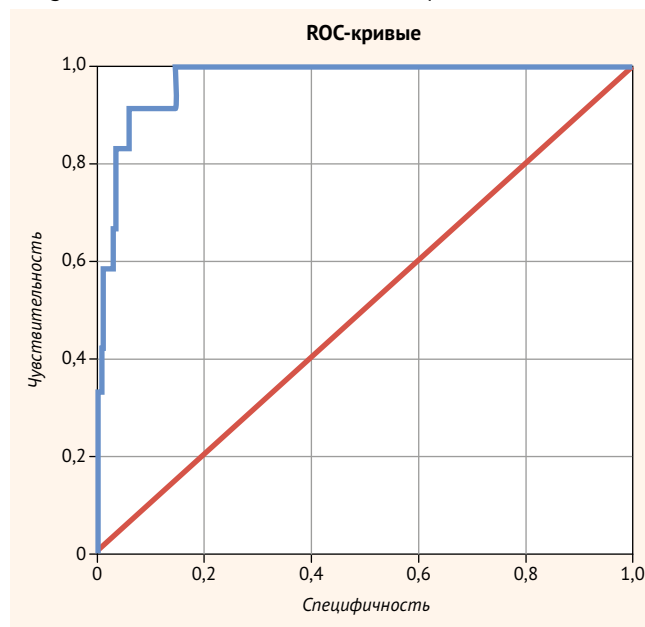
- **Таблица 4.** Таблица классификации (пороговое значение вероятности 0,5)
 ● **Table 4.** Classification table (p-value threshold of 0.5)

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Сахарный диабет 2-го типа через 3 года		Доля правильных, %
		Нет	Да	
Сахарный диабет 2-го типа через 3 года	Нет	198	2	99,0
	Да	5	7	58,3
Общая доля, %		–	–	96,7

Следующим этапом данной работы была сравнительная оценка балла построенной модели ВЕРАДИВ с опросниками FINDRISC и ДИАРИСК, выполненной на изучаемой когорте испытуемых. Опросник FINDRISC выбран ввиду его признания большинством западных медицинских сообществ и высокой частоты использования для

● **Рисунок 2.** ROC-кривая для уравнения ВЕРАДИВ

● **Figure 2.** ROC curve for the VERADIV equation



● **Таблица 5.** Таблица классификации (пороговое значение вероятности 0,086)

● **Table 5.** Classification table (p-value threshold of 0.086)

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Сахарный диабет 2-го типа через 3 года		Доля правильных, %
		Нет	Да	
Сахарный диабет 2-го типа через 3 года	Нет	181	16	91,9
	Да	1	11	91,7
Общая доля, %		–	–	91,9

● **Таблица 6.** Таблица сопряженности с опросником FINDRISC, n (%)

● **Table 6.** Contingency table with the FINDRISC questionnaire results, n (%)

Категории FINDRISC	Категории модели ВЕРАДИВ				Всего
	Низкий (меньше 0,2%)	Слегка повышен (от 0,2 до 5%)	Умеренный (от 5 до 83%)	Высокий (более 83%)	
Низкий (менее 7 баллов)	45 (46,9%)	40 (41,7%)	11 (11,5%)	0 (0%)	94 (100,0%)
Слегка повышен (7–11 баллов)	40 (48,2%)	31 (37,3%)	12 (14,5%)	0 (0%)	82 (100,0%)
Умеренный (12–14 баллов)	11 (37,9%)	11 (37,9%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	29 (100,0%)
Высокий (15–20 баллов)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4 (100,0%)
Всего	96 (45,3%)	83 (39,2%)	29 (13,7%)	4 (1,9%)	212 (100,0%)

оценки риска СД2 в европейской популяции, а опросник ДИАРИСК – поскольку он создан и валидирован для российской популяции.

Для решения данной задачи балл по модели был категоризован на основе квартилей распределения на 4 группы: низкий риск, слегка повышенный риск, умеренный и высокий риск СД2. После этого с использованием таблиц сопряженности (табл. 6) исследовалось наличие зависимости между баллом по модели и баллом по опроснику при помощи критерия независимости χ^2 . Стоит отметить, что по градации опросника FINDRISC имеется 5 групп риска, однако в нашей таблице сопряженности очень высокий риск, характерный для пациентов, имеющих более 20 баллов, отражения не нашел ввиду отсутствия таких значений в когорте обследуемых военнослужащих.

Критерий χ^2 показал наличие связи между баллом индекса ВЕРАДИВ и опросником FINDRISC ($p < 0,01$).

Следует отметить, что опросник FINDRISC с меньшей ошибкой определяет низкую категорию риска (46,9% случаев) и дает заниженную оценку для остальных категорий. В целом FINDRISC определяет верную оценку риска СД2 в 37% случаев, что позволяет сделать вывод о его валидности в отношении изучаемой когорты лиц.

Для сравнения предсказательной силы опросника FINDRISC с индексом ВЕРАДИВ была построена логистическая модель с одной переменной – баллом опросника. Это сделало возможным оценить их точность и сравнить между собой (табл. 7). Однако стоит отметить, что опро-

● **Таблица 7.** Таблица классификации с оптимальным пороговым значением вероятности 0,026 для FINDRISK

● **Table 7.** Classification table with an optimal p-value threshold of 0.026 for FINDRISK

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Диабет через 3 года		Доля правильных, %
		Нет	Да	
Диабет через 3 года	Нет	139	61	69,5
	Да	3	9	75,0
Общая доля, %		–	–	69,8

- **Таблица 8.** Таблица сопряженности с опросником ДИАРИСК, n (%)
 ● **Table 8.** Contingency table with the DIARISK questionnaire results, n (%)

Категории ДИАРИСК	Категории модели ВЕРАДИВ			Всего
	Низкий риск (менее 0,3%)	Вероятен предиабет (от 0,3 до 3%)	Вероятен сахарный диабет 2-го типа (более 3%)	
Низкий риск (менее 7 баллов)	65 (59,1%)	34 (30,9%)	11 (10%)	110 (100%)
Вероятен предиабет (7–11 баллов)	26 (43,3%)	16 (26,7%)	18 (30%)	60 (100%)
Вероятен сахарный диабет 2-го типа (11 и более баллов)	19 (45,2%)	10 (23,8%)	13 (31%)	42 (100%)
Всего	110 (51,9%)	60 (28,3%)	42 (19,8%)	212 (100%)

сник FINDRISC оценивает десятилетний риск развития СД2, тогда как мы применяем его для оценки трехлетнего прогноза, что ведет к занижению прогностической ценности опросника.

С учетом полученных данных общая доля предсказанных точных значений в когорте военнослужащих составляет 69,8% для опросника FINDRISC.

Исследование на выбранной когорте военнослужащих опросника ДИАРИСК, созданного для российской популяции, показало, что при сопоставлении балла модели ВЕРАДИВ критерий χ^2 также показал значимость связи между ними ($p < 0,01$). Совпадение результатов наблюдается в 44% случаев. При этом низкая категория верно предсказывается опросником ДИАРИСК в 59,1% случаев. В то же время аналогично опроснику FINDRISC для высокой и очень высокой категорий балл по опроснику ДИАРИСК был занижен (табл. 8).

Так же как и в случае со шкалой FINDRISC, для сравнения предсказательной силы была построена логистическая модель с одной переменной – баллом опросника ДИАРИСК. Это позволило оценить и сравнить его точность (табл. 9).

Для опросника ДИАРИСК общая доля предсказанных точных значений в когорте военнослужащих составила 75%.

ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам проведенного нами исследования была разработана и предложена математическая модель скрининга развития СД2 у военнослужащих – индекс ВЕРАДИВ. Модель выявляет риск развития СД2 на основе данных ежегодной диспансеризации и психологического тестирования. Она позволяет в 91,9% случаев правильно предсказать отсутствие развития СД2 через 3 года и за этот же период вероятность манифестации СД2 в 91,7% случаев.

В рамках данного исследования применены опросники FINDRISC и ДИАРИСК к когорте военнослужащих, которая послужила базой данных для разработки индекса ВЕРАДИВ. Выполнен сравнительный анализ прогностической ценности опросников: общая доля предсказанных точных значений составляет 69,8% для FINDRISC и 75% для опросника ДИАРИСК. Можно заключить, что в отношении изучаемой когорты военнослужащих

- **Таблица 9.** Таблица классификации с оптимальным пороговым значением вероятности 0,025 для опросника ДИАРИСК

- **Table 9.** Classification table with an optimal p-value threshold of 0.025 for the DIARISK questionnaire results

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Диабет через 3 года		Доля правильных, %
		Нет	Да	
Диабет через 3 года	Нет	150	50	75,0
	Да	3	9	75,0
Общая доля, %		–	–	75,0

с повышенной ОТ низкая категория в обоих опросниках предсказывается хорошо, однако остальные категории незначительно уступают индексу ВЕРАДИВ. В обоих случаях предлагаемая модель ВЕРАДИВ значимо связана с результатами других шкал риска. Принимая во внимание вышеприведенные данные о прогностической способности моделей оценки риска развития СД2, а также показатели чувствительности и специфичности, можно сделать вывод, что наиболее высокие прогностические показатели могут быть достигнуты путем применения шкалы к той популяции обследуемых, на которой разработана шкала, а учет специфики профессиональной деятельности может в значительной степени улучшить прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент предикторы возникновения СД2 общеизвестны, и наиболее общепризнанными из них считаются: возраст, ИМТ, ОТ, степень инсулинорезистентности [21–25]. Однако также невозможно отрицать влияние психологического стресса на развитие СД2 и необходимость его учета при прогнозировании патологии. Данный тезис подтверждается проведенным нами исследованием, из которого следует, что большей прогностической ценностью обладает модель, учитывающая влияние данных факторов на когорту лиц, которые подвержены повышенному влиянию психоэмоционального стресса.



Поступила / Received 28.06.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2022
 Принята в печать / Accepted 15.07.2022

Список литературы / References

1. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2019;4(6):13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.
Salukhov V.V., Romashevsky B.V. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;4(6):13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.
4. Турсунов Р.А., Шарипов Ш.З., Бандаев И.С., Алиев С.П., Махрамов З.Х. Факторы риска развития сахарного диабета как важный аспект хронических неинфекционных заболеваний. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):172–181. Режим доступ: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38535388>.
Tursunov R.A., Sharipov Sh.Z., Bandaev I.S., Aliev S.P., Makhramov Z.Kh. Risk factors for the development of diabetes mellitus as an important aspect of chronic non-communicable diseases. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):172–181. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38535388>.
5. Lindström J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–731. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>.
6. Петранков К.В., Салухов В.В., Пугачев М.И., Добровольская Л.М., Степанова Т.В., Излияева Е.А., Шустов С.Б. Прогнозирование развития предиабета и сахарного диабета 2-го типа: современные подходы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):31–42. <https://doi.org/10.17816/mechnikov81188>.
Petrantkov K.V., Salukhov V.V., Pugachev M.I., Dobrovolskaya L.M., Stepanova T.V., Izilyaeva E.A., Shustov S.B. Current possibilities of predicting the development of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):31–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov81188>.
7. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Мустафина С.В., Шербакова Л.В., Малюткина С.К. и др. 15-летний риск развития сахарного диабета 2 типа и его связь с личностной тревожностью, нарушением сна среди мужчин 45–69 лет в России/Сибири (международное эпидемиологическое исследование HAPIEE). *Сахарный диабет*. 2020;23(3):204–209. <https://doi.org/10.14341/DM10073>.
Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Maljutina S.K. et al. 15-year risk of developing type 2 diabetes mellitus and its relationship with personal anxiety, sleep disturbance among men 45–69 years old in Russia/Siberia (international epidemiological study "HAPIEE"). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(3):204–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10073>.
8. Naicker K., Manuel D., Øverland S., Skogen J.C., Johnson J.A., Sivertsen B., Colman I. Population attributable fractions for Type 2 diabetes: an examination of multiple risk factors including symptoms of depression and anxiety. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:84. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0387-5>.
9. Kivimäki M., Virtanen M., Kawachi I., Nyberg S.T., Alfredsson L., Batty G.D. et al. Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222 120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):27–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70178-0).
10. Rotella F., Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):31–37. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07922>.
11. Vancampfort D., Rosenbaum S., Ward P.B., Steel Z., Lederman O., Lamwaka A.V. et al. Type 2 Diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(4):465–473. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000297>.
12. Ефанов А.Ю., Шалаев С.В., Петров И.М., Василькова Т.Н., Ефанова С.А., Исакова Д.Н. и др. Взаимосвязь депрессивных расстройств с артериальной гипертензией, вероятностью ее контроля и другими факторами метаболического риска в популяции мужчин и женщин Тюменской области. Данные исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):4972. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4972>.
Efanov A.Yu., Shalaev S.V., Petrov I.M., Vasilkova T.N., Efanova S.A., Isakova D.N. et al. Relationship of depressive disorders with hypertension, its control and other metabolic risk factors in the Tyumen Oblast population of men and women. Data from the study "Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation" (ESSE-RF). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):4972. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4972>.
13. Крюков Е.В., Фролов Д.В., Куликов А.Г., Макарова М.Р., Луппова И.В. Новые подходы к реабилитации пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(1):38–44. <https://doi.org/10.17816/RMMJ82246>.
Kryukov E.V., Frolov D.V., Kulikov A.G., Makarova M.R., Luppova I.V. New approaches to the rehabilitation of patients with diabetic angiopathy of the lower extremities. *Military Medical Journal*. 2020;341(1):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RMMJ82246>.
14. Кушнарева Ю.Б., Пащенко М.Б., Ойноткина О.Ш. Степень выраженности метаболического синдрома и нарушений липидного обмена у лиц опасных профессий. *Медицина катастроф*. 2016;2(94):19–21. Режим доступа: <https://medkatjorn.ru/journal/nomera/2016/2/MK2-2016.pdf>.
Kushnareva Yu.B., Patsenko M.B., Oinotkina O.Sh. Degree of manifestation of metabolic syndrome and of lipid metabolism disorders in people in hazardous occupations. *Medicina Katastrof*. 2016;2(94):19–21. (In Russ.) Available at: <https://medkatjorn.ru/journal/nomera/2016/2/MK2-2016.pdf>.
15. Собчик Л.Н. Индивидуально-типологический опросник: практическое руководство к традиционному и компьютерному вариантам теста. М.: Боргес; 2010. 59 с.
Sobchik L.N. *Individual typological questionnaire: a practical guide to traditional and computerized test options*. Moscow: Borges; 2010. 59 p. (In Russ.)
16. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. 2-е изд. М.: Институт психотерапии; 2009. 540 с.
Fetiskin N.P., Kozlov V.V., Manuilov G.M. *Socio-psychological diagnostics of personality development and small groups*. 2nd ed. Moscow: Institute of Psychotherapy; 2009. 540 p. (In Russ.)
17. Ануфриев А.Ф., Барабанщикова Т.А., Рыжкова А.Н. Психологические методики изучения личности. М.: Ось-89; 2008. 115 с.
Anufriev A.F., Barabanshchikova T.A., Ryzhkova A.N. *Psychological methods of studying personality*. Moscow: Os-89; 2008. 115 p. (In Russ.)
18. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В., Шербакова Л.В., Воевода М.И. Валидизация финской шкалы риска FINDRISC на европеоидной популяции Сибири. *Сахарный диабет*. 2016;19(2):113–118. <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>.
Mustafina S.V., Rymar O.D., Sazonova O.V., Shcherbakova L.V., Voevoda M.I. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>.
19. Шестакова М.В., Колбин А.С., Галстян Г.Р., Арепьева М.А., Зайцева Е.Л., Майоров А.Ю. и др. «ДИАРИСК» – первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):404–411. <https://doi.org/10.14341/DM12570>.
Shestakova M.V., Kolbin A.S., Galstyan G.R., Arepeva M.A., Zaitseva E.L., Mayorov A.Yu. et al. DIARISK – the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):404–411. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12570>.
20. Петранков К.В., Салухов В.В., Пугачев М.И., Добровольская Л.М., Александрова А.В., Шипилова Д.А., Ливарский П.А. Прогностическая оценка факторов риска сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих молодого возраста. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022;24(2):277–287. <https://doi.org/10.17816/brmma105334>.
Petrantkov K.V., Salukhov V.V., Pugachev M.I., Dobrovolskaya L.M., Alexandrova A.V., Shipilova D.A., Livarsky P.A. Prognostic assessment of risk factors for type 2 diabetes mellitus in young military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):277–287. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma105334>.
21. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A., Minakov A.A. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
22. Салухов В.В., Ильинский Н.С., Васильев Е.В., Сардинов Р.Т., Гладышев Д.В. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета 2-го типа у больных с алиментарным ожирением 1 степени. *Сахарный диабет*. 2018;21(1):15–25. <https://doi.org/10.14341/DM9292>.

- Salukhov V.V., Ilinskii N.S., Vasiliev E.V., Sardinov R.T., Gladyshev D.V. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade 1 alimentary obesity. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9292>.
23. Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Игнатова Ю.С., Белик Е.В., Груздева О.В. и др. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2311. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2311>.
- Khorlampenko A.A., Karetnikova V.N., Kochergina A.M., Ignatova Yu.S., Belik E.V., Gruzdeva O.V. et al. Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(3):2311. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2311>.
24. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Щербакова Л.В. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(2):88–94. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-88-94>.
- Simonova G.I., Mustafina S.V., Nikitin Yu.P., Shcherbakova L.V. Waist circumference as indicator components of metabolic syndrome in the Siberian population. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-88-94>.
25. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
- Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.

Информация об авторах:

Петранков Кирилл Владимирович, аспирант 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; petrnakovk@yandex.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Пугачев Максим Игоревич, к.м.н., майор медицинской службы, преподаватель 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; kenig.max@mail.ru

Information about the authors:

Kirill V. Petrankov, Postgraduate Student of the the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; petrnakovk@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Maxim I. Pugachev, Cand. Sci. (Med.), Major of the Medical Service, Lecturer of the the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; kenig.max@mail.ru

Фебуксостат как эффективный препарат выбора для уратснижающей терапии при подагре (клиническое наблюдение)

И.Б. Башкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

И.В. Мадьянов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

Прогноз при подагре во многом определяется своевременной диагностикой и выбором препарата для эффективной уратснижающей терапии, учитывающей своеобразие течения заболевания у конкретного больного: наличие осложнений, коморбидной патологии и переносимость препарата. В работе представлен клинический случай подагры, дебютировавшей у мужчины в возрасте 30 лет с острого артрита 1-го пальца правой стопы. Диагноз подагры был верифицирован ревматологом только спустя 6 лет после первой атаки. Кроме подагры, у пациента также были диагностированы мочекаменная болезнь, ожирение, артериальная гипертензия, предиабет и дислипотеинемия. Первоначально был назначен аллопуринол, который при дозе 300 мг/сут обеспечил достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК). Однако пациент прием препарата прекратил, участвовавшие подагрические атаки купировал приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Больной повторно обратился к ревматологу через 2 года. Уровень МК в крови составил 744 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 55 мл/мин. Возобновление приема аллопуринола сопровождалось развитием дерматита, поэтому вместо аллопуринола был назначен фебуксостат, который в дозе 120 мг/сут обеспечил достижение нормального уровня МК. В этой дозе пациент принимает препарат в течение последних 3 лет. Переносимость препарата хорошая. На фоне его приема зафиксировано улучшение функции почек (СКФ – 89 мл/мин) и нормализация показателей углеводного обмена. Таким образом, фебуксостат при подагре является эффективным препаратом выбора для уратснижающей терапии. Его назначение особенно оправдано при непереносимости аллопуринола и поражении почек.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Фебуксостат как эффективный препарат выбора для уратснижающей терапии при подагре (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2022;16(14):137–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-137-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Febuxostat as an effective drug of choice for urate-lowering therapy for gout (case report)

Inna B. Bashkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia

³ Institute for the Improvement of Physicians; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia

Abstract

The prognosis for gout is largely determined by its timely diagnosis and the choice of drugs for effective urate-lowering therapy which considers the peculiarity of a particular patient's disease course: the signs of complications, comorbid pathology, and drug tolerability. The report presents a clinical case of gout, which a 30-year-old man with acute arthritis of the right big toe experienced for the first time. The diagnosis of gout was verified by a rheumatologist only 6 years after the first attack. In addition to gout, the patient was also diagnosed with urolithiasis, obesity, hypertension, prediabetes and dyslipoproteinemia. Initially, allopurinol was prescribed, which at a dose of 300 mg/day ensured the achievement of the target level of uric acid. However, the patient stopped taking the drug and eased the frequent gouty attacks by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. He turned to the rheumatologist again 2 years later. The level of uric acid in the blood was 744 μmol/L, the glomerular filtration rate (GFR) was 55 ml/min. The resumption of allopurinol intake was accompanied by the development of dermatitis. Therefore, instead of allopurinol, febuxostat was prescribed, which at a dose of 120 mg/day ensured the achievement of a normal level of uric acid. At this dose, the patient has

been taking the drug for the last 2.5 years. The drug tolerability is good. An improvement in kidney function (GFR – 89 ml/min) and normalization of carbohydrate metabolism were recorded associated with medication intake. Thus, febuxostat for gout is an effective drug for urate-lowering therapy. Its prescription is especially recommended in case of intolerance to allopurinol and kidney damage.

Keywords: gout, uric acid, hyperuricemia, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Bashkova I.B., Madyanov I.V. Febuxostat as an effective drug of choice for urate-lowering therapy for gout (case report). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-137-144>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся вследствие этого воспалением с гиперурикемией (ГУ) [1]. Заболевание чаще встречается среди мужчин (в соотношении 6–7:1), но в пожилом возрасте эта разница становится менее заметной (3:1). Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет [2], тогда как у женщин дебют подагры чаще отмечается на седьмом десятилетии жизни [3].

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости подагрой, что связывают с возрастающим «давлением» на современную популяцию жителей планеты известных факторов риска ГУ, в т. ч. повышенного потребления продуктов питания, богатых пуринами, фруктозосодержащих напитков, алкоголя, гиподинамии и ожирения [4].

Известно, что течение подагры характеризуется чрезвычайной поли- и коморбидностью. К примеру, по данным кластерного анализа, проведенного французскими исследователями, включившего оценку сопутствующих заболеваний у 2 763 пациентов с подагрой, оказалось, что только 12% пациентов имели ограниченное количество нетяжелых сопутствующих заболеваний, тогда как среди остальных больных с разной частотой выявлялись артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), выраженные нарушения липидного обмена, кардиоваскулярная патология и хроническая болезнь почек (ХБП) [5].

Доказано, что ГУ, являясь патогенетической основой подагры, вместе с тем играет немаловажную роль в формировании и прогрессировании ассоциированных с ней заболеваний. Очевидно, что чем длительнее персистирует ГУ, тем выше вероятность развития ее осложнений и формирования коморбидной патологии, поэтому прогноз при подагре во многом определяется своевременной ее диагностикой и выбором препарата для эффективной уратснижающей терапии, учитывающей своеобразие течения заболевания: наличие осложнений, коморбидной патологии и переносимость препарата у конкретного больного.

Для иллюстрации вышесказанного приведем пример из нашей клинической практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 42 года, наблюдается у врача-ревматолога в течение 6 лет (с 2016 г.). Считает себя больным с 2010 г., когда впервые в возрасте 30 лет на фоне полного благополучия развился острый артрит плюснефалангового сустава

1-го пальца правой стопы, который полностью купировался на фоне 5-дневного курса внутримышечных инъекций раствора мелоксикама, рекомендованного участковым терапевтом. Повторный эпизод подобных болей той же локализации повторился через год, далее их частота возросла до 3–4 раз год. Пациент к врачам не обращался, для купирования болей самостоятельно использовал «понравившийся с первого раза» мелоксикам.

В 2014 г. после переохлаждения (зимней рыбалки) у пациента появились субфебрильная температура и интенсивные боли в левом коленном суставе, сопровождавшиеся припуханием, локальной гипертермией и гиперемией кожи над пораженным суставом. Больной обратился к участковому терапевту. При обследовании в анализах крови было зафиксировано повышение острофазовых показателей: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составила 62 мм/ч, концентрация фибриногена А – 6,4 г/л, С-реактивного белка (СРБ) – 87 мг/л. В протеинограмме отмечалась диспротеинемия с повышением альфа-1- и альфа-2-глобулинов (10,3 и 16,7% соответственно). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило картину синовита левого коленного сустава. Учитывая относительно молодой возраст пациента (34 года) и острый моноартрит коленного сустава, было высказано предположение о вероятном реактивном артрите. Пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставно введен раствор глюкокортикостероида (ГКС) и бетаметазона в объеме 1,0 мл, проведен курс антибактериальной (АБ) терапии кларитромицином (10 дней по 1000 мг/сут). На фоне лечения отмечались разрешение синовита и нормализация лабораторных показателей, что было воспринято врачом в качестве подтверждения правильности диагноза и выбранной лечебной тактики.

На протяжении 2014–2015 гг. пациент стал обращать внимание на головные боли, которые сопровождались подъемом артериального давления (АД) с максимальными значениями до 180/110 мм рт. ст. Пациент обратился к участковому терапевту, который выставил диагноз «гипертоническая болезнь» (ГБ) и назначил лизиноприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), бисопролол (селективный β-блокатор) и индапамид (тиазидоподобный диуретик).

В 2015 г. у пациента случился приступ почечной колики, в связи с чем он был экстренно госпитализирован в урологический стационар, где при проведении бесконтрастной компьютерной томографии (КТ) почек и верхних мочевыводящих путей диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ).

В 2016 г. развился рецидив острого артрита левого коленного сустава, вновь сопровождаемый реакцией со стороны острофазовых показателей крови. На рентгенограмме коленных суставов, выполненной в двух проекциях, определялись начальные признаки остеоартрита медиального бедренно-большеберцового и пателлофemorального суставов слева. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) было выявлено скопление синовиальной жидкости в полости сустава, верхних переднем и заднем синовиальных заворотах, а также образование, расцененное как вероятное «хондромное тело». После купирования острой фазы артрита посредством НПВП и ГКС в условиях травматологического стационара пациенту была выполнена артроскопическая синовэктомия и дебридмент левого коленного сустава.

В связи с частыми рецидивами (до 3–4 раз в год) артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы пациент был отправлен травматологом-ортопедом на консультацию к ревматологу (спустя 6 лет после первой суставной атаки).

На момент первичного осмотра врачом-ревматологом в апреле 2016 г. пациент предъявлял жалобы на интенсивные боли (по визуально-аналоговой шкале – 70 мм) в области плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев правой стопы, сохраняющиеся в течение последних 7 дней до обращения и сопровождающиеся выраженной припухлостью и локальными изменениями кожных покровов в виде гиперемии и гипертермии. Пациент имел повышенное питание: при росте 178 см больной имел массу тела до 107 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 33,8 кг/м², окружность талии – 120 см. Обращала на себя внимание припухлость в области 1–2-го пальцев правой стопы, локальная гиперемия и гипертермия, болезненная пальпация в области плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев слева (рис. 1). Имелась незначительная дефигура-

● **Рисунок 1.** Пациент К. Артриты суставов правой стопы
● **Figure 1.** Patient K. Arthritis of the right foot



ция левого коленного сустава. Болезненность при пальпации, ограничение движений в области других периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей был отрицательный с обеих сторон. В легких дыхание везикулярное, хрипов на момент осмотра не было. Перкуторно левая граница относительно тупости сердца была расположена снаружи от срединно-ключичной линии на 1,5 см. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный, граница печени по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При обследовании было обнаружено следующее: в гемограмме уровень лейкоцитов достигал $9,4 \times 10^9/\text{л}$, сдвига лейкоформулы не выявлено, СОЭ – 77 мм/ч. В общем анализе мочи была выявлена незначительная протеинурия (0,04 г/л). Микроскопия мочевого осадка: лейкоциты – 4–5, эритроциты – 2–3 в поле зрения. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 41 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 23 Ед/л, гликемия натощак – 6,3 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки – 8,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,3%, холестерин (ХС) общий – 7,74 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 6,02 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 0,87 ммоль/л, триглицериды – 3,07 ммоль/л, общий белок – 75 г/л, мочевины – 6,9 ммоль/л, креатинин – 98 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – 99 мл/мин, СРБ – 199 мг/л. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), определенный спустя 4 нед. после купирования последнего приступа артрита НПВП, составил 784 мкмоль/л. Изменений иммунологических показателей не зафиксировано (ревматоидный фактор – 1 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – менее 7 Ед/мл), антиген HLA B27 не обнаружен, антитела к *Chlamydia trachomatis* (иммуноглобулины класса М, А и G) не выявлены. При проведении УЗИ мягких тканей стоп диагностирован синовит плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев правой стопы и параартикулярные отложения, предположительно, тофусных масс. На рентгенограмме дистального отдела правой стопы обнаружено уплотнение мягких тканей в области межфалангового и плюснефалангового суставов 1-го пальца правой стопы, кистовидные просветления с ободком склероза (внутрикостные тофусы) в эпифизе проксимальной фаланги 1–2-го пальцев правой стопы (рис. 2). По данным поляризационной микроскопии в пунктате синовиальной жидкости обнаружены кристаллы моноуратов натрия.

Совокупность клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных позволила выставить диагноз основного и сопутствующих заболеваний: Первичная метаболическая подагра (кристалловерифицированная) тяжелого течения, хронический подагрический артрит с преимущественным поражением суставов правой стопы, левого коленного сустава, обострение. МКБ. Хроническая

● **Рисунок 2.** Пациент К. Рентгенограмма дистального отдела правой стопы в прямой проекции

● **Figure 2.** Patient K. Right foot radiograph, anteroposterior view



болезнь почек (ХБП) 1-й стадии. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (ИМТ = 33,8 кг/м²) с абдоминальным перераспределением жира. Артериальная гипертензия (АГ), 2-я стадия, контролируемая, риск 3-й (высокий). Дислипотеидемия (ДЛП). Предибет (сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе).

Для купирования острой фазы артрита пациенту был рекомендован прием нимесулида в гранулированной форме (саше) в суточной дозе 200 мг, распределенной на 2 приема. По мере стихания артрита пациенту в качестве уратснижающего средства был подключен аллопуринол в начальной дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови (<360 мкмоль/л). Также с учетом ГУ была пересмотрена антигипертензивная терапия с отменой индапамида, который пациент принимал ежедневно на протяжении 2 лет, и назначением лозартана и амлодипина. В связи с ДЛП были рекомендованы статины (розувастатин в стартовой дозе 20 мг/сут).

В последующие 2 года пациент на контрольные визиты к ревматологу не являлся. Аллопуринол принимал нерегулярно по 300 мг/сут без должного контроля уровня урикемии. Со временем аллопуринол был самостоятельно отменен. В этот период больной отмечал частые (до 4–5 раз за год) обострения хронического подагрического артрита с вовлечением новых суставов, в частности, плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы, голеностопных суставов. Ввиду недостаточного эффекта от приема нимесулида и для получения более выраженного анальгетического эффекта пациент самостоятельно стал принимать в дополнение к нимесулиду комбинированный препарат, содержащий диклофенак (50 мг) и парацетамол (500 мг), до 3 таблеток в сутки.

В октябре 2018 г. пациент обратился на повторную консультацию к ревматологу. Было зафиксировано повышение МК в крови (744 мкмоль/л), мочевины (9,8 ммоль/л) и креатинина (154 мкмоль/л). СКФ по CKD-EPI составила 55 мл/мин. В связи с этим была возобновлена терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующим постепенным увеличением дозы препарата каждые 2–4 нед. на 100 мг под контролем уровня МК, общего анализа крови и биохимических показателей. Для профилактики приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии пациенту рекомендовался прием колхицина в дозе 0,5 мг/сут. При достижении дозы аллопуринола 300 мг/сут через несколько дней у пациента развился лекарственный дерматит (появились высыпания на коже туловища и конечностей), вследствие чего препарат был отменен. Уровень МК после отмены аллопуринола составил 659 мкмоль/л.

Учитывая развитие нежелательной реакции на аллопуринол, снижение СКФ, соответствующей ХБП 3А стадии, и необходимость продолжения уратснижающей терапии, в качестве препарата выбора был рассмотрен фебуксостат. С конца 2018 г. фебуксостат был назначен в дозе 80 мг/сут при исходном уровне урикемии 659 мкмоль/л. На этой дозе препарата было зафиксировано постепенное снижение уровня МК в крови, однако целевого уровня (<360 мкмоль/л) достигнуто не было: наименьшее значение урикемии составило 452 мкмоль/л. В связи с этим доза фебуксостата была увеличена до 120 мг/сут. Это позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л). Фебуксостат в этой дозе пациент регулярно получает на протяжении последних 3 лет. Переносимость препарата хорошая. Обострений хронического подагрического артрита не наблюдается. Текущий уровень МК в крови больного составляет 317 мкмоль/л. Мониторинг биохимических показателей свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на функциональное состояние печени (АЛТ – 41 Ед/л, АСТ – 38 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 80 Ед/л), об ощутимом улучшении функции почек (креатинин – 103 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 89 мл/мин) и нормализации углеводного обмена (гликемия натощак – 5,4 ммоль/л, через 2 ч после еды – 7,5 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 5,5%). На фоне антигипертензивной (лозартан, амлодипин) и гиполипидемиче-

ской (розувастатин) терапии была достигнута нормализация параметров АД и показателей липидограммы. Приверженность к лечению у пациента хорошая.

В *таблице* для лучшего восприятия истории болезни представлена хронология основных клинических событий у пациента К.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае обозначились некоторые проблемы своевременной диагностики и эффективного лечения подагры. Одна из основных проблем – поздняя диагностика подагры. В рассмотренном случае от первых клинических проявлений заболевания до верификации диагноза прошло 6 лет. Поздняя диагностика отчасти может быть объяснена тем, что дебют заболевания в данном случае пришелся на относительно молодой возраст (30 лет), тогда как укоренилось мнение, что подагра в большей мере характерна для мужчин более старшего (среднего и зрелого) возраста. Отмечено, что подагра, развивающаяся у мужчин молодого возраста, сопровождается более выраженной ГУ и отягощена коморбидной патологией, описываемой в рамках известного метаболического синдрома [6, 7]. К моменту постановки диагноза у нашего пациента имели место все основные компоненты метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, предиабет, АГ и ДЛП, не говоря уже о МКБ, которая часто является проявлением нарушенного обмена МК. Можно утверждать, что в конкретном случае имела место недостаточная настороженность врачей первого контакта в плане наличия подагры у молодого человека, имеющего острый артрит на фоне заболеваний, ассоциированных с ГУ.

Для поздней диагностики подагры, безусловно, имело значение и то, что клиническая манифестация подагры проявилась в анализируемом случае не только типичным, как принято считать, острым подагрическим артритом плюснефалангового сустава 1-го пальца стопы, а поражением другого (в конкретном случае – коленного) сустава. Действительно, как показывает клиническая практика, типичное для подагры развитие острого моноартикулярного поражения с локализацией в первом плюснефаланговом суставе встречается достаточно часто (в 50–65% случаев), оно обусловлено более ранним поражением суставного хряща в этой области, носящим дегенеративно-дистрофический характер, что, в свою очередь, предрасполагает к отложению там уратов. Однако в 15–20% случаев подагра может дебютировать поражением других суставов нижних конечностей: голеностопного, коленного, плюснефаланговых суставов 2–4-го пальцев стоп, у 5% пациентов возможно олиго- или полиартикулярное поражение суставов [8].

Другой проблемой при ведении больных подагрой, с которой мы столкнулись в анализируемом наблюдении, стал выбор рациональной уратснижающей терапии. После верификации подагры в качестве уратснижающего средства ревматологом был назначен аллопуринол. Первоначальный выбор в качестве антигиперурикемиче-

ского препарата именно этого средства представлялся вполне оправданным. Аллопуринол является препаратом первой линии для длительной терапии подагры в условиях нормальной функции почек. Препарат исходно назначается в низкой дозе (чаще 100 мг/сут) с последующим титрованием дозы под контролем сывороточного уровня МК каждые 2–4 нед. до достижения его целевого уровня (<360 мкмоль/л). Однако пациент не проявил должную приверженность к лечению: на контрольные осмотры к ревматологу не являлся, аллопуринол принимал нерегулярно, и вскоре его отменил. Приступы подагрического артрита, которые заметно участились после отмены аллопуринола, больной купировал самостоятельно применением различных НПВП, в т. ч. в комбинациях с другими препаратами и зачастую в повышенных дозах. Как результат, при повторном обращении к ревматологу через 2 года после диагностики подагры у пациента ухудшилась функция почек (СКФ снизился с первоначальных 99 мл/мин до 55 мл/мин), и имела место выраженная ГУ (МК равнялась 744 мкмоль/л).

В этой связи нужно отметить, что ухудшение функции почек в подобных условиях вполне ожидаемо. Общеизвестно, что ГУ способствует развитию и прогрессированию ХБП [9, 10]. Среди вероятных механизмов реализации негативного влияния ГУ на функцию почек обсуждаются иммунное воспаление, индуцируемое кристаллами МК [11], инициированный ГУ и высокой активностью ксантиноксидазы оксидативный стресс [12], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сопутствующая АГ [13], гломерулосклероз и интерстициальный фиброз в исходе пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [14], эндотелиальная дисфункция [15]. С другой стороны, бесконтрольный прием НПВП, используемый для купирования частых подагрических атак в условиях неадекватной уратснижающей терапии, может сам по себе оказывать нефротоксическое действие, вплоть до развития острого повреждения почек [16, 17].

При возобновлении приема аллопуринола у пациента на дозе 300 мг/сут возникли признаки дерматита, что обусловило его отмену. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, в случае развития нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при снижении функций почек, что имело место в нашем случае, целесообразно назначение селективного ингибитора ксантиноксидазы (фебуксостат) [1], что и определило наш выбор. Фебуксостат был назначен в стартовой дозе 80 мг/сут. Однако при этой дозе препарата МК в крови хоть и снизилась (до 452 мкмоль/л), но целевого уровня (<360 мкмоль/л) не достигла, поэтому его доза была увеличена до 120 мг/сут, что позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л). В этом плане наше наблюдение согласуется с результатами исследования М.А. Becker et al. [18], в котором было показано, что пациентам с исходно более высоким уровнем МК (более 480 мкмоль/л) требуется более высокая доза фебуксостата. В случае применения препарата в дозе 80 мг/сут целевой уровень МК достигался у 76% пациентов, тогда как повышение дозы фебуксоста-

- **Таблица.** Хронология основных клинических событий у пациента К.
- **Table.** Chronology of the main clinical events in patient K.

Временные этапы, годы	Клинические события
2010	В возрасте 30 лет возник первый приступ острого артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы, который был купирован внутримышечными (в течение 5 дней) инъекциями раствора мелоксикама, рекомендованного участковым терапевтом.
2011	Повторный приступ артрита той же локализации. Купирован пациентом самостоятельно с помощью инъекций мелоксикама.
2011–2014	Увеличение частоты приступов артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы до 3–4 раз в год. К врачам не обращался, продолжил купировать приступы инъекциями мелоксикама.
2014	После переохлаждения возник острый артрит левого коленного сустава, который был расценен как реактивный. Артрит был купирован после назначения НПВП, внутрисуставных инъекций ГКС и курса АБ терапии.
2014–2015	Выставлен диагноз (ГБ), назначена терапия (ингибиторы АПФ, селективный β -блокатор и тиазидоподобный диуретик).
2015	Приступ почечной колики. Диагностирована МКБ.
2016	Рецидив острого артрита левого коленного сустава. Травматологами была выполнена артроскопическая синовэктомия и дебридмент левого коленного сустава с последующей консультацией ревматолога.
	Ревматологом диагностирована первичная метаболическая подагра тяжелого течения, хронический подагрический артрит. Определена ГУ с уровнем МК в 784 мкмоль/л. Проведен поиск кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии. Кроме диагностированной МКБ, зафиксированы другие сопутствующие состояния: абдоминальное ожирение, предиабет, АГ, ДЛП, ХБП 1-й стадии. Назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут с последующим увеличением до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л).
2016–2018	Нерегулярный прием аллопуринола, вплоть до его отмены. Частые (до 4–5 раз в течение года) обострения подагрического артрита, самостоятельно купируемые бесконтрольным приемом НПВП в различных комбинациях (нимесулид, диклофенак, парацетамол), часто в повышенных дозах.
2018	Повторное обращение к ревматологу. Уровень МК – 744 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 55 мл/мин. Для профилактики приступов назначен колхицин, возобновлен прием аллопуринола в дозе 100 мг/сут с постепенным увеличением под контролем МК. На дозе 300 мг/сут развился дерматит, аллопуринол был отменен, назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут.
2018–2019	На фебуксостате в дозе 80 мг/сут МК в крови снизилась (с 659 до 452 мкмоль/л), но целевого уровня (<360 мкмоль/л) не достигла, поэтому доза была увеличена до 120 мг/сут, что позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л).
с 2019 г. по настоящее время	Продолжение приема фебуксостата в дозе 120 мг/сут. Достигнута стойкая нормализация содержания МК в крови (317–340 мкмоль/л). Уровень креатинина в крови снизился до 103 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI возросла с 55 до 89 мл/мин. Обострений хронического подагрического артрита не наблюдается более 3 лет. Проводится эффективный контроль коморбидной патологии (АГ, ДЛП, предиабет).

та до 120 мг/сут позволило нормализовать МК уже у 94% больных подагрой. Напомним, что исходный уровень МК в крови перед назначением фебуксостата у нашего пациента составлял 659 мкмоль/л. Фебуксостат в дозе 120 мг пациент регулярно получал на протяжении последних 3 лет. За это время обострений хронического подагрического артрита не наблюдалось, уровень урикемии на протяжении длительного периода находится в диапазоне нормальных значений, переносимость препарата хорошая.

Нужно подчеркнуть, что на фоне приема фебуксостата достигнуто не только снижение урикемии, но и улучшение функции почек (СКФ по CKD-EPI возросла с 55 до 89 мл/мин), что предполагает наличие у препарата нефропротективного эффекта.

О положительном влиянии фебуксостата на функцию почек при подагре указывают многие работы [9, 19–23]. В частности, в открытом долгосрочном исследовании FOCUS в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами с подагрой, получавшими ежедневно фебуксостат в дозах 40/80/120 мг/сут, было показано, что уменьшение уровня МК на 1 мг/дл способствует увеличению расчетной СКФ на 1 мл/мин. Это позволило авторам сделать осторожное заключение, что долгосрочная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой в случае наибольшего снижения сывороточного уровня МК может привести к стабилизации функционального состояния почек [21]. Аналогичные результаты были получены и в ходе другого открытого долгосрочного исследования, проводимого в рамках III фазы EXCEL [22].

Не менее обнадеживающими можно считать результаты, которые сравнительно недавно были получены группой корейских исследователей [23]. Под наблюдением в течение 1 года находились 370 пациентов с подагрой, получавших терапию фебуксостатом в дозе 40/80 мг/сут. Был получен статистически значимый мощный уратснижающий эффект фебуксостата спустя 12 мес. лечения (уровень МК составил $533,12 \pm 137,45$ мкмоль/л на «старте» терапии против $290,36 \pm 99,96$ мкмоль/л через год, $p < 0,01$). Примечательно, что у 63 пациентов с ХБП 4–5-й стадий, за исключением пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдался прирост расчетной СКФ ($19,84 \pm 7,08$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $23,49 \pm 16,67$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

в начале приема фебуксостата и через 12 мес. терапии соответственно, $p = 0,13$). Разница в частоте нежелательных явлений среди пациентов с ХБП 1–3-й стадий и пациентов с ХБП 4–5-й стадий, в т. ч. и у диализных больных, не была значимой.

Применительно к нашему клиническому случаю уместно привести также выводы метаанализа, проведенного С. Borghi, F. Perez-Ruiz [24]. Исследователями было показано, что переносимость фебуксостата у пациентов с подагрой и ГУ лучше, по сравнению с аллопуринолом, особенно при наличии ХБП.

Нельзя исключать, что фебуксостат, обеспечив нормализацию уровня МК в крови, тем самым предотвратил у нашего пациента прогрессирование предиабета в манифестную форму заболевания. В исследовании J. Meng et al. было продемонстрировано, что длительный прием (12 и 24 нед.) фебуксостата пациентами с подагрой приводит не только к снижению уровня МК и СРБ, но и к уменьшению инсулинорезистентности: отмечалось статистически значимое снижение индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [25].

Российскими исследованиями, в частности, показана тесная связь между ГУ и СД [26], а также насколько могут быть драматичны последствия сочетания подагры и манифестного СД [27]. На фоне назначения фебуксостата имевшие на момент верификации подагры у нашего больного нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе) в процессе уратснижающей терапии подверглись обратному развитию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фебуксостат при подагре является эффективным препаратом выбора для уратснижающей терапии. Его назначение особенно оправдано при непереносимости аллопуринола и при поражении почек. Есть основания предполагать, что фебуксостат способен оказывать позитивное влияние на углеводный обмен, склонность к нарушениям которого обнаруживают больные подагрой.



Поступила / Received 27.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

1. Елисеев М.С. Подагра. В: Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология: российские клинические рекомендации*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253–265. Eliseev M.S. Gout. In: Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology: Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, pp. 253–265. (In Russ.)
2. Kuo C.-F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
3. Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305–1309. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>.
4. Doherty M., Jansen T.L., Nuki G., Pascual E., Perez-Ruiz F., Punzi L. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765–1770. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201687>.
5. Richette P., Clerson P., Perissin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779>.
6. Zhang Y., Yang Y., Xue L., Wen J., Bo L., Tang M. et al. Clinical characteristics of patients under 40 years old with early-onset hyperuricaemia: a retrospective monocentric study in China. *BMJ Open*. 2019;9(8):e025528. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025528>.
7. Li Y., Piranavan P., Sundaresan D., Yood R. Clinical characteristics of early-onset gout in outpatient setting. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(7):397–402. <https://doi.org/10.1002/acr2.11057>.
8. Шостак Н.А., Логинова Т.К., Хоменко В.В., Рябкова А.А. Подагра – острый подагрический артрит и возможности его лечения. *ПМЖ*. 2003;(23):1296–1299. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_-_ostriy_podagricheskij_artrit_i_vozmoghnosti_ego_lecheniya/.

- Shostak N.A., Loginova T.K., Homenko V.V., Rjabkova A.A. Gout is acute gouty arthritis and the possibilities of its treatment. *RMJ*. 2003;(23): 1296–1299. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_-_ostroy_podagrcheskiy_artrit_i_vozmognosti_ego_lecheniya/.
9. Елисеев М.С. Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(17):16–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46231560>.
Eliseev M.S. Influence of allopurinol and febuxostat on renal function in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(17):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46231560>.
 10. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J., Isakova T., Waikar S.S. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362–370. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.017>.
 11. Braga T.T., Foresto-Neto O., Camara N.O.S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(4):423–431. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000619>.
 12. Yang L., Chang B., Guo Y., Wu X., Liu L. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy. *Ren Fail*. 2019;41(1):616–622. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1633350>.
 13. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N., Murphey L.J., Brown N.J., Williams G.H. et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004;66(4):1465–1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>.
 14. Pan J., Shi M., Ma L., Fu P. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease. *Curr Med Chem*. 2020;27(30):5056–5066. <https://doi.org/10.2174/0929867326666181211094421>.
 15. Zhen H., Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Rep*. 2017;7(4):325–330. <https://doi.org/10.3892/br.2017.966>.
 16. Nash D.M., Markle-Reid M., Brimble K.S., McArthur E., Roshanov P.S., Fink J.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1145–1154. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz062>.
 17. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488–496. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010234>.
 18. Becker M.A., Schumacher Jr H.R., Wortmann R.L., MacDonald P.A., Eustace D., Palo W.A. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–2461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373>.
 19. Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014;37(10):919–925. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.107>.
 20. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология*. 2017;11(3):81–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30047715>.
Eliseev M.S., Shajahmetova R.U. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2017;11(3):81–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30047715>.
 21. Whelton A., Macdonald P.A., Zhao L., Hunt B., Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):7–13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318204a4b4>.
 22. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013;125(1):106–114. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2626>.
 23. Kim S.-H., Lee S.-Y., Kim J.-M., Son C.-N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998–1003. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.423>.
 24. Borghi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):983–992. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010159/>.
 25. Meng J., Li Y., Yuan X., Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299–303. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3612-2>.
 26. Мадьянов И.В. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. *Здравоохранение Чувашии*. 2017;(2):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
Madyanov I.V. Urolithic acid and sugar diabetes. interim results of multi-year research. *Healthcare of Chuvashia*. 2017;(2):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
 27. Башкова И.Б., Мадьянов И.В., Прокопьева Т.В. Подагра и сахарный диабет: синдром взаимоотношения с летальным исходом. *Здравоохранение Чувашии*. 2015;(4):80–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25509575>.
Bashkova I.B., Madyanov I.V., Prokopyeva T.V. Arthragra and diabetes: burdened syndrome with fatal outcome. *Healthcare of Chuvashia*. 2015;(4):80–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25509575>.

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru

Мадьянов Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; igo-madyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia; innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute for the Improvement of Physicians; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia; igo-madyanov@yandex.ru

Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

А.А. Коваленко², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

А.В. Аболешина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Среди белков организма человека на долю коллагена приходится не менее 25–45%. Коллаген является обязательным структурным компонентом скелетных тканей, соединительной ткани внутренних органов (сердца, кишечника, легких печени, почек), а также кровеносных сосудов. Многообразие типов коллагена обусловлено их ролью и функцией. В статье представлены сведения о строении и синтезе коллагена, высокой концентрации глицина, пролина и гидроксипролина в составе альфа-цепей спирали коллагена. Обращается внимание на то, что поперечные связи и ориентация волокон коллагена в направлении вектора действия внешних сил и нагрузок обеспечивают защиту тканям и органам. Клиническое значение коллагена II типа рассмотрено на примере хрящевой ткани суставов и сухожилий. Подчеркивается, что дисбаланс в структуре питания, генетические мутации, дисфункция эндокринной и иммунной системы, особенно в пожилом возрасте, ассоциируются с возникновением одного из наиболее распространенных заболеваний суставов – остеоартрита (ОА). Установлено, что деградация или уменьшение коллагена II типа в матриксе хряща сопровождается прогрессированием этого заболевания. В связи с увеличением распространенности ОА, признаков метаболических нарушений и посттравматических повреждений суставов растет интерес к нефармакологическим и фармакологическим вмешательствам с целью профилактики и лечения остеоартрита. В последние годы появились убедительные доказательства успешного применения препаратов (биологически активных добавок к пище) коллагена при остеоартрите. В статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, метаанализа и систематического обзора, подтверждающие возможность применения этих препаратов (продуктов) в составе комплексной терапии ОА. Возможность использования композиций на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа с включением аскорбиновой кислоты, витамина D, метилсульфонилметана и босвеллиевых кислот способствует синергизму этих веществ, замедлению скорости разрушения хряща, уменьшению проявления боли и воспаления в суставах, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника, синтезу эндогенного коллагена.

Ключевые слова: строение и функция коллагена, коллаген II типа, строение гиалинового хряща, продукты коллагена II типа для лечения остеоартрита, неденатурированный коллаген II типа в комплексном лечении остеоартрита

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В. Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(14):145–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of undenatured collagen for the normalization of the function of the cartilaginous tissue of the joints

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

Aleksandra V. Aboloshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Among the proteins of the human body, collagen accounts for at least 25–45% collagen; it is an essential structural component of skeletal tissues, connective tissue of internal organs (heart, intestines, lungs, liver, kidneys), as well as blood vessels. The variety of types of collagen is due to their role and function. The article presents information about the structure and synthesis of collagen, a high concentration of glycine, proline and hydroxyproline in the alpha chains of the collagen helix. Attention is drawn to the fact that cross-links and orientation of collagen fibers in the direction of the vector of external forces and loads provide protection to tissues and organs. The clinical significance of type II collagen is consid-

ered on the example of the cartilaginous tissue of the joints and tendons. It is emphasized that an imbalance in the structure of nutrition, genetic mutations, dysfunction of the endocrine and immune systems, especially in old age, are associated with the occurrence of one of the most common joint diseases – osteoarthritis (OA). It has been established that the degradation or reduction of type II collagen in the cartilage matrix is accompanied by the progression of this disease. Due to the increasing prevalence of OA, signs of metabolic disorders and post-traumatic joint injuries, there is a growing interest in non-pharmacological and pharmacological interventions for the prevention and treatment of osteoarthritis. In recent years, convincing evidence has emerged of the successful use of drugs (biologically active food supplements) of collagen in osteoarthritis. The article presents the results of experimental and clinical studies, meta-analysis and systematic review, confirming the possibility of using these drugs (products) as part of the complex treatment of OA. The possibility of using compositions based on undenatured (native) collagen type II, with the inclusion of ascorbic acid, vitamin D, methylsulfonylmethane and boswellic acids promotes the synergy of these substances, slows down the rate of cartilage destruction, reduces the manifestation of pain and inflammation in the joints, improves functional joint and spinal conditions, promotes the synthesis of endogenous collagen.

Keywords: collagen structure and function, type II collagen, structure of hyaline cartilage, type II collagen products for the treatment of osteoarthritis, undenatured type II collagen in the complex treatment of osteoarthritis

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A., Aboleshina A.A. The value of undenatured collagen for the normalization of the function of the cartilaginous tissue of the joints. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коллаген — наиболее распространенная форма белка в организме человека, составляет от 25 до 45% всех белков. Коллаген является основным структурным компонентом внеклеточного матрикса, обеспечивает прочность, эластичность, регуляцию и регенерацию соединительной ткани [1]. Белки коллагена присутствуют в матриксе скелета и связанных с ним структур (кости, зубы, сухожилия, хрящи и связки), в соединительной ткани внутренних органов (сердца, кишечника, легких печени, почек) и кровеносных сосудов [2–5]. Около 65–80% сухого веса сухожилий приходится на коллаген. Волокна коллагена в тканях и органах ориентированы в направлении вектора действия основных нагрузок, а поперечные связи коллагена помогают, например, структуре сухожилия выдерживать сопротивление сильным ударным нагрузкам и силам сдвига, снижать риск травм в спорте и на производстве [6, 7].

История изучения коллагена связана с именами нобелевских лауреатов, таких как Лайнус Полинг, Френсис Крик, Ада Йонат и др., которые доказали, что молекула коллагена имеет структуру левозакрученной тройной спирали с определенным и постоянным строением, высокой концентрацией трех аминокислот — глицина, пролина и гидроксипролина [2, 4, 8]. Последовательность аминокислот α -цепи спирали следующая: глицин всегда занимает третью позицию, пролин или лизин — вторую, а первую позицию занимает любая из аминокислот, кроме вышеперечисленных¹ [4]. Установлено, что молекулярная масса коллагена составляет около 300 кДа, длина — 300 нм, а толщина около 1,5 нм. Объединение микрофибрилл коллагена в пучки с образованием коллагеновых волокон обеспечивает прочность ткани. Этот процесс получил название фибриллогенеза, и он играет важную роль в процессе трансплантации и вживления импланта в ткани.

Синтез коллагена — сложный многостадийный процесс, осуществляющийся преимущественно в фибробласте с помощью реакций гидроксилирования, при достаточном обеспечении организма минералами и витаминами, прежде всего аскорбиновой кислотой (витамин С). Дефицит витамина С снижает активность ферментов, катализирующих синтез коллагена, нарушает процесс гидроксилирования, негативно влияет на последующие стадии синтеза, в т. ч. гликозилирование, отщепление N- и C-концевых пептидов и др. Синтез аномального коллагена лежит в основе развития заболеваний, среди которых наиболее известным является цинга [2, 8–11].

Более 28 типов коллагена кодируются не менее чем 42 генами, различаются последовательностью аминокислот, интенсивностью гидроксилирования и гликозилирования, степенью модификации. В организме человека более 90% всего коллагена приходится на коллаген I, II, III и IV типов. Коллаген I типа входит в состав костной ткани, а II типа — в состав хрящевой. Альфа-цепи кодируются геном COL2A1, в случаях альтернативного сплайсинга (вырезание участка молекулы РНК и получение частично тождественных или частично измененных белков) могут синтезироваться изоформы коллагена II типа [12–14]. Мутации в гене COL2A1 сопровождаются возникновением патологических состояний (синдром Книста и синдром Стиклера, ахондроплазия и внутриматочная гибель плода, ранние формы ОА и др.). У пациентов с ОА вследствие переключения может обнаруживаться экспрессия проколлагена IIA, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща [15, 16]. В здоровой хрящевой ткани синтез изоформы коллагена IIA не происходит.

Волокна коллагена в хряще связаны друг с другом прочными межмолекулярными связями, образующими полимерные сети, благодаря которым обеспечивается форма, прочность и способность хряща к растяжению. Физико-химические свойства хрящевой ткани соответ-

¹ Режим доступа: <https://xumuk.ru/encyklopedia/2062.html>.

ствуют гелю, в котором содержится около 70–80% воды, 4–7% минеральных солей и 10–15% органических веществ. От 50 до 70% сухого вещества хряща составляет коллаген. Периодическое давление и ослабление нагрузки на хрящ являются постоянно действующими факторами, которые способствуют диффузии растворенных в воде или в синовиальной жидкости питательных веществ, продуктов метаболизма и гормонально-гуморальных регуляторов.

Три вида хрящевой ткани (волокнистая, эластическая и гиалиновая) отличаются между собой структурно-функциональными и морфологическими признаками, соотношением волокон коллагена и эластина в межклеточном пространстве [2, 3].

Гиалиновая, или стекловидная (от *греч.* *hyalos* – стекло), хрящевая ткань покрывает поверхности костей во всех суставах. Эластическая хрящевая ткань содержится в органах, где хрящевая основа подвергается изгибам (ушная раковина, хрящи гортани). Волокнистая хрящевая ткань преобладает в межпозвоночных дисках, в связках и сухожилиях, в малоподвижных сочленениях, движения в которых ограничены и сопровождаются сильным натяжением. Параллельно направленные толстые пучки коллагена в межклеточном веществе волокнистой хрящевой ткани могут постепенно разрыхляться и переходить в гиалиновый хрящ [4, 17].

СТРОЕНИЕ, РЕГУЛЯЦИЯ И ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИАЛИНОВОМ ХРЯЩЕ

В состав гиалинового хряща суставов входят хондроциты и хондробласты (хрящевые клетки), а также большое количество гидрофильного межклеточного вещества (матрикса), обеспечивающего его упругость, диффузию питательных веществ и солей. Собственно, хрящевая ткань не содержит кровеносных сосудов и нервов, поэтому питательные вещества хрящ получает из синовиальной жидкости или из глубокой зоны, прилегающей к субхондральной кости, в которую проникают кровеносные сосуды. На поверхности гиалинового хряща, обращенной в полость сустава, надхрящница, обычно богатая сосудами, отсутствует [17, 18]. В структуре матрикса большую роль играет хондронектин (гликопротеин), соединяющий хрящевые клетки между собой, с коллагеном и гликозаминогликанами. Пространство между пучками и фибриллами коллагена заполнено протеогликанами [17, 18].

Хрящ состоит из трех зон (базальной, промежуточной и поверхностной). В поверхностной зоне расположены мелкие малоспециализированные хондроциты, в промежуточной — более крупные клетки, метаболически очень активные, они обеспечивают образование протеогликанов и гликозаминогликанов. В базальной зоне имеется разделение на некальцинирующийся и кальцинирующийся слои, которые прилегают к субхондральной кости. Межклеточный матрикс базальной зоны хряща содержит матриксные везикулы диаметром от 30 нм до 1 мкм, аналогичные обнаружены в костной ткани и в предентине. Они образуются благодаря взбуханию участка плазмо-

леммы хондроцита, остеобласта или одонтобласта в хрящевой, костной или в предентине соответственно. Затем везикулы «отпочковываются» от поверхности клетки, распределяются локально и инициируют минерализацию скелетных тканей [17, 18].

Физиологическая регенерация хрящевой ткани происходит очень медленно, а скорость посттравматической регенерации зависит от глубины травмы. При неглубоком повреждении в регенерации принимают участие хондроциты, расположенные в изогенных группах, при глубоком — камбиальные клетки субхондральной кости. В обоих случаях в области травмы хряща происходят дистрофические (некротические) процессы. Регенерация хряща в первые один-два месяца сопровождается образованием грануляционной ткани (в ней преобладают фибробласты). Грануляционная ткань постепенно замещается хрящеподобной (хондроидной) тканью, которая синтезирует протеогликанов и коллаген II типа. Через 3–6 мес. появляется сходство этого участка с молодым гиалиново-фиброзным хрящом [17, 18].

Старение организма сопровождается снижением гидрофильности хряща из-за уменьшения концентрации протеогликанов, замедлением процессов формирования и роста молодых хондроцитов, снижением активности ферментов. В матриксе хряща отмечается отложение солей кальция, он теряет прозрачность и эластичность, становится мутным, приобретает шероховатость и хрупкость [17, 18].

Регулируют метаболизм хрящевой ткани нервная, эндокринная и иммунная системы. Негативное влияние на хрящ оказывают интенсивная механическая нагрузка (спортивная и профессиональная) и избыточная масса тела, в то время как периодическое умеренное давление и ослабление нагрузки на хрящ, например при ходьбе, способствуют диффузии растворенных в синовиальной жидкости или в воде продуктов питания, метаболизма и гормонально-гуморальной регуляции.

Циторецепторы к гормонам расположены на поверхности хондроцитов и передают сигналы, регулирующие обмен в хряще. Так, гормоны щитовидной и парашитовидной железы (кальцитонин и паратгормон), гормоны гипофиза (соматотропин и пролактин) способствуют активации и стимулируют процессы роста, но не созревания хрящевой ткани. Инсулин (гормон поджелудочной железы), так же как тироксин и трийодтиронин (гормоны щитовидной железы), ускоряет цитодифференцировку хондроцитов и клеток скелетной мезенхимы. С гормонами коры надпочечников (глюкокортикоидами), женским половым гормоном (эстрогеном) ассоциируется ингибирование синтеза коллагена и гликозаминогликанов. Высокая концентрация этих гормонов способствует старению и деструкции хряща. Тестостерон (мужской половой гормон) стимулирует синтез несulfатированных гликозаминогликанов, что сопровождается снижением скорости созревания хрящевой ткани [18].

В целом реактивность хондроцитов определяет не только эндокринный статус организма (норма, дефицит или избыток гормонов), но и структурно-функциональное

состояние самих хондроцитов. Форма, количество и синтетическая активность последних, в свою очередь, зависят от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина (Wnt – wingless type), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), костного морфогенетического белка (BMP) и др., от продукции провоспалительных субстанций: циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), цитокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ (ММП), оксида азота и др. [19–21].

Увеличение возраста пациентов сопровождается дисфункцией эндокринной системы, генетической и геномной нестабильностью, накоплением продуктов окислительного повреждения клеток, признаков апоптоза, что приводит к снижению способности клеток к пролиферации, к увеличению продуктов, разрушающих хрящ, снижению количества коллагена, усилению чувствительности клеток к катаболическим стимулам. Следствием этого является возникновение возраст-ассоциированных болезней, среди которых наиболее распространенным является ОА. Необходимость поиска персонализированного подхода при выборе профилактики и лечения ОА является актуальной задачей медицины [22, 23].

Мнение о том, что ведущую роль в патогенезе ОА играет хроническое воспаление низкой интенсивности, подтверждено результатами многочисленных исследований [23–25]. Установлено, что деградация или уменьшение коллагена II типа в матриксе хряща сопровождается не только возникновением, но и прогрессированием ОА. Важную роль в развитии ОА играют коллагеназы, синтезируемые хондроцитами, которые разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты по $\frac{3}{4}$ и $\frac{1}{4}$ от общей длины [26, 27]. С-телопептид коллагена II типа (CTX-II) рассматривается как один из важнейших маркеров деструкции хряща [28]. По принципу обратной связи молекула коллагена II типа служит внеклеточной сигнальной молекулой, регулирующей пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [29].

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

В связи с увеличением распространенности ОА, травматических повреждений суставов при занятиях спортом и на производстве растет интерес к нефармакологическим и фармакологическим вмешательствам с целью поддержания здоровья суставов. Обоснована и подтверждена целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для контроля боли и воспаления, препаратов SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) с доказанным симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим действием, определено место для введения глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты, назначения центральных анальгетиков, хирургического лечения [30, 31]. Неудовлетворенность существующими способами лечения побуждает исследователей к поиску новых биологических и генно-инженерных лекарственных интервенций. Кроме того, заслуживает внимания факт того, что веще-

ства, необходимые для синтеза эндогенного коллагена и протеогликанов, поступают с пищей, однако дисбаланс в структуре питания пожилых (уменьшение содержания в суточном рационе белков, витаминов и минералов, увеличение доли жиров и углеводов) не восполняет существующие потребности [32].

В последние годы появилось большое количество публикаций о роли и значении экзогенного коллагена для организма человека и благополучия суставов [33–37]. Опубликованы систематические обзоры и метаанализы, подтверждающие возможность применения препаратов (продуктов), содержащих коллаген при ОА. В систематическом обзоре литературы представлены доказательства того, что производные коллагена безопасны при применении и хорошо переносятся [34]. Представлены убедительные доказательства того, что экзогенное введение коллагена ингибирует распад костного коллагена и облегчает симптомы боли, связанные с дегенеративными состояниями суставов [35]. Сделан вывод о том, что экзогенный коллаген можно использовать в качестве безопасной терапевтической добавки для контроля симптомов боли на фоне ОА и остеопороза [36]. Опубликованы положительные результаты исследования, включающие специальные комплексы физических упражнений в сочетании с приемом коллагена [38]. Основанием для инициации этого исследования послужила гипотеза о «механической трансдукции», которая предполагает, что механическая нагрузка на ткани сухожилий во время упражнений создает сигнальный каскад в клетках этих тканей, увеличивает выработку белков матрикса и последующую гипертрофию сухожилий, что в сочетании с экзогенным коллагеном создает дополнительные преимущества [39].

Рассматривается возможность использования комбинированных средств на основе коллагена II типа неденатурированного (нативного) и денатурированного (пептидные комплексы), включение этих средств в профилактику и комплексную терапию ОА. По интенсивности гидролиза и молекулярной массе производные коллагена можно разделить на неденатурированный коллаген, желатин и гидролизат коллагена. Неденатурированный коллаген характеризуется сохранением третичной белковой структуры (интактных эпитопов) и самой высокой молекулярной массой 300 кДа, в то время как молекулярная масса гидролизата коллагена самая низкая и составляет от 2 до 9 кДа [40].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА

Присутствие на поверхности молекул неденатурированного коллагена интактных эпитопов способствует безопасной переносимости веществ в полости рта. После приема внутрь эпитопы неденатурированного коллагена II типа взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками двенадцатиперстной кишки и стимулируют развитие специфической толерантности по отношению к таким антигенам, что в конечном счете ведет к ослаблению системного ответа Т-клеток на продукты деструкции коллагена II типа, в т. ч. в составе хряща.

Механизм действия неденатурированного коллагена II типа ассоциирован с феноменом оральной толерантности (форма периферической иммунологической толерантности) [41]. Лимфоидная ткань кишечника, т. н. GALT-система (Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы, мезентеральные лимфатические узлы), является основным участком формирования оральной толерантности [42]. Способность иммунной системы слизистой активно подавлять развитие системного иммунного ответа на антигены, поступающие с пищей, используется для лечения некоторых хронических воспалительных и аутоиммунных состояний [43]. Аутоиммунные реакции возникают вследствие нарушения равновесия между воздействием патогена и ответом организма. Механизм оральной толерантности направлен на предотвращение развития повреждения собственных тканей [44, 45].

Впервые феномен оральной толерантности был описан Wells и Osborne в 1911 г. Ученые показали, что у морских свинок, предварительно получавших кукурузу, не развивался анафилактический шок в ответ на введение белка кукурузы – зеина [46]. Позднее было установлено, что часть антигенов, поступающих с пищей, остаются интактными. Эти антигены с помощью М-клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, поступают в собственную пластинку слизистой оболочки, где фагоцитируются CD103+-дендритными клетками (ДК), которые затем поступают в мезентеральные лимфатические узлы. Под действием CD103+ДК наивные Т-клетки дифференцируются в Т-регуляторные клетки (Т-reg). Под действием ретиноевой кислоты, синтезированной ДК, на Т-reg-клетках индуцируется экспрессия хоминговых кишечных рецепторов. Т-reg мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют пролиферацию Т-клеток и образование провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать системное действие при поступлении в кровоток [47–53]. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевых аллергий и целиакии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА

В экспериментах на мышах с коллагеновым артритом было показано, что пероральное введение коллагена II типа ведет к снижению экспрессии Т-клетками CD4+-лиганда рецептора – активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), который является остеокластогенным медиатором и связан с ИЛ-17 [54, 55].

В эксперименте на крысиной модели ОА были отмечены некоторые полезные эффекты применения неденатурированного коллагена II типа, включая сохранение способности пораженной задней конечности выдерживать весовую нагрузку и целостность губчатого костного вещества, предотвращение прогрессирования разрушения суставного хряща [56].

В другом исследовании на крысиной модели ОА было изучено действие свиного нативного коллагена II типа,

который вводили перорально на протяжении 13 дней. Действие вещества оценивали при помощи теста на сдавливание задней конечности и теста с электронными стимулами по методу фон Фрея. Оценивали боль в пораженных суставах, концентрацию С-телопептида коллагена II типа (СТХ-II) в плазме крови и в моче. Было показано, что свиной нативный коллаген II типа предотвращал изменение болевого порога, индуцированное монойодацетатом натрия. Отмечено снижение СТХ II в плазме и моче. Облегчение боли при введении низких доз нативного коллагена II типа указывало на его защитное действие на хрящ [54].

В другом эксперименте на крысах (Sprague-Dawley) изучали реакции острой и субхронической токсичности при введении неденатурированного коллагена II типа в комбинации с хондроитином сульфата и гиалуроновой кислотой. При изучении острой токсичности доза исследуемого продукта составляла 5000 мг/кг массы тела животного, длительность наблюдения 14 дней. При изучении признаков субхронической токсичности препарат вводился в дозе 30, 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. При завершении эксперимента не было выявлено гибели животных и значимых изменений массы тела, отсутствовали признаки острой и субхронической токсичности, а также изменения внутренних органов при гистопатологическом исследовании² [57].

Действие неденатурированного коллагена II типа на состояние сустава было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 55 здоровых добровольцев, испытывавших боль в колене после физической активности. Целью исследования была оценка изменения функции сустава, облегчения боли и переносимости неденатурированного коллагена II типа [58]. 27 здоровых добровольцев применяли неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг/сут на протяжении четырех месяцев, другие 28 участников получали плацебо. По изменению амплитуды сгибания и разгибания коленного сустава оценивали эффективность лечения, время до возникновения боли и время до облегчения боли в суставе после физической нагрузки. По завершении исследования установлено, что у пациентов, получавших неденатурированный коллаген II типа, статистически значимо увеличилась амплитуда разгибания коленного сустава в сравнении с пациентами из группы плацебо ($81,0 \pm 1,3$ vs $74,0 \pm 2,2^\circ$; $p = 0,011$); отмечено статистически значимое улучшение разгибания коленного сустава в сравнении с исходными показателями ($81,0 \pm 1,3$ vs $73,2 \pm 1,9^\circ$; $p = 0,002$); амплитуда разгибания коленного сустава в сравнении с исходными показателями также достоверно улучшилась ($p = 0,045$). В группе плацебо не отмечено статистически значимых изменений изучаемых параметров. После приема неденатурированного коллагена II типа на протяжении четырех месяцев отмечалось значимое увеличение промежутка времени до возникновения чувства дискомфорта в суставе в сравнении с исходными показателями ($2,8 \pm 0,5$ vs $1,4 \pm 0,2$ мин; $p = 0,019$) [58].

² Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01. Available at: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf>.

В исследовании была использована пищевая добавка неденатурированного коллагена II типа, которую получают по запатентованной технологии, в основе которой длительная экстракция в щадящих условиях без использования ферментов и при пониженных температурах неденатурированной (нативной) формы коллагена из хряща куриной грудины. При этой технологии сохраняются иммуногенные участки (эпитопы) молекулы коллагена. Пищевая добавка хорошо переносилась добровольцами, не было отмечено нежелательных явлений, связанных с ее применением. Результаты, полученные в данном исследовании, указывают на потенциал применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с ОА коленного сустава [58].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

D. Crowley et al. сравнили эффективность и безопасность применения пищевых добавок неденатурированного коллагена II типа и комбинации глюкозамина (Гл) и хондроитина (Х) (группа препарата сравнения) в течение трех месяцев для лечения ОА коленного сустава [59]. Исследователи включили 52 пациентов, из которых 26 получали неденатурированный коллаген II типа, остальные – препарат сравнения. В группе пациентов, получавших неденатурированный коллаген II типа, показатель оценки по шкале WOMAC снизился на 33%, а в группе препарата сравнения – на 14%. Было показано, что лечение неденатурированным коллагеном II типа вело к статистически значимому улучшению показателей по шкале WOMAC после одного, двух и трех месяцев лечения (во всех трех временных точках $p < 0,005$), в то время как при приеме комбинации Гл и Х улучшение наблюдалось только через один ($p < 0,005$) и два месяца ($p < 0,5$). Аналогично в группе неденатурированного коллагена II типа оценка боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) снизилась на 40%, в то время как в группе препарата сравнения – на 15,4%. При лечении неденатурированным коллагеном II типа статистически значимое снижение оценки боли наблюдалось через два и три месяца (в обеих временных точках $p < 0,05$), а при применении препарата сравнения значимое улучшение отмечено только после первого месяца лечения ($p < 0,05$). Функциональный индекс Лекена (оценка боли во время повседневной активности) в группе неденатурированного коллагена II типа снизился на 20%, в группе препарата сравнения – на 6%. Прием неденатурированного коллагена II типа сопровождался значительным улучшением самочувствия при повседневной деятельности и, как следствие, качества жизни. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах, различия между группами по характеру и структуре нежелательных явлений отсутствовали. Согласно общим результатам данного исследования сделано заключение, что при приеме пищевых добавок на протяжении трех месяцев неденатурированный коллаген II типа был более эффективным, чем комбинация глюкозамина и хондроитина [59].

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании длительно – шесть месяцев принимал участие 191 пациент с ОА коленного сустава [60]. Цель исследования – изучение эффективности и переносимости неденатурированного коллагена II типа (40 мг/сут) в сравнении с плацебо и комбинацией глюкозамина гидрохлорида (1 500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1 200 мг/сут) (группа ГХ). Первичной конечной точкой исследования было изменение общей оценки по индексу WOMAC. В группе неденатурированного коллагена II типа наблюдалось статистически значимое изменение общей оценки по шкале WOMAC в сравнении с двумя другими группами (плацебо -551 в сравнении с -414; 95% ДИ: от -232 до -42; $p = 0,002$; группа ГХ -551 в сравнении с -454; 95% ДИ: от -190 до -3; $p = 0,04$). В группе неденатурированного коллагена II типа в сравнении с группой плацебо статистически значимое снижение показателей наблюдалось по всем трем подшкалам WOMAC («боль», «тугоподвижность суставов» и «физическая функция»), а в сравнении с группой ГХ – по подшкалам «боль» и «тугоподвижность». Анализ средней оценки боли по ВАШ в конце исследования выявил значимое снижение показателя в группе неденатурированного коллагена в сравнении с двумя другими группами (плацебо $p = 0,002$ и группа ГХ $p = 0,025$). Исследователи показали, что между группой плацебо и группой ГХ не было отмечено статистически значимых различий оценки боли по ВАШ.

Исследователи оценили изменение содержания олигомерного матричного белка хряща (ОМБХ) в сыворотке крови и показали, что более выраженное снижение общей оценки по шкале WOMAC наблюдалось у пациентов, получавших лечение неденатурированным коллагеном II типа, у которых начальный уровень ОМБХ составлял не менее 285 нг/мл. Терапия хорошо переносилась пациентами, не было отмечено каких-либо неблагоприятных событий, связанных с приемом пищевых добавок [60].

Благодаря результатам экспериментальных и клинических исследований, доказательствам эффективности и безопасности неденатурированного коллагена II типа Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) зарегистрировало в США неденатурированный коллаген II типа, получаемый из хряща грудины цыплят (BioCell Collagen II), как биологически активную пищевую добавку (БАД) для профилактики или в составе комплексного лечения ОА коленных суставов.

Отечественная компания «Петровакс» зарегистрировала в России БАД Артнео (ARTNEO), содержащую пять активных компонентов, которые способствуют уменьшению дискомфорта и отечности суставов, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника. В состав Артнео входит неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг, метилсульфонилметан (МСМ) 300 мг, стандартизированный экстракт босвеллии (65% босвеллиевых кислот) 50,05 мг, витамин С (аскорбиновая кислота) 80 мг, витамин D3 (холекальциферол) 400 МЕ. Препарат выпускается в капсулах, удобных для приема внутрь.

Рекомендуемый прием по 1 капсуле в сутки в течение двух месяцев с возможностью повторения курса. В составе Артнео: неденатурированный коллаген II типа 40 мг, метилсульфонилметан (МСМ) 300 мг, стандартизированный экстракт босвеллии (65% босвеллиевых кислот) 50,05 мг, аскорбиновая кислота (витамин С) 80 мг, холекальциферол (витамин D3) 400 МЕ. Препарат выпускается в капсулах, удобных для приема внутрь. Рекомендуемый прием по 1 капсуле в сутки в течение двух месяцев в виде монотерапии с возможностью повторения курса.

Действие босвеллиевых кислот в указанной дозе, согласно исследованию Sengupta, ассоциируется с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием благодаря способности подавлять активность 5-липоксигеназы и снижать образование лейкотриенов [61]. Применение экстракта босвеллии усиливает действие других компонентов. В свою очередь, МСМ, известный также как кристаллический ДМСО, не только является источником органической серы, которая входит в состав белков соединительной ткани (коллагена, эластина и кератина), но и обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, способствует уменьшению припухлости, дискомфорта и напряжения в области суставов и позвоночника, улучшает их подвижность. МСМ эффективно работает в комбинации с неденатурированным коллагеном II типа, босвеллиевыми кислотами и витамином D. Присутствие в Артнео витаминов С и витамина D способствует восполнению дефицита поступления этих витаминов с продуктами питания или вследствие снижения абсорбции витамина D в кишечнике, образования его в коже. Восполнение дефицита витаминов способствует нормализации обмена фосфора, кальция и железа в организме, сопровождается нормализацией синтеза эндогенного коллагена II типа, улучшает ремоделирование и метаболизм костной и хрящевой ткани, способствует усилению антиоксидантных реакций, ингибирует разрушительное действие провоспалительных цитокинов. Благодаря инновационному составу препарат Артнео отвечает самым высоким требованиям, предъявляемым к профилактике ОА, может быть рекомендован в составе комплексной терапии этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в области изучения патогенеза социально значимых заболеваний, таких как ОА, предполагают использование средств патогенетического лечения. Однако терапия, которая могла бы остановить возникно-

вание и прогрессирование этого заболевания, пока недоступна. Эксперты обосновали целесообразность применения нефармакологических и фармакологических средств (контроль массы тела, лечебная физкультура, аквааэробика, ношение наколенников, супинаторов и других ортопедических приспособлений), назначения НПВП, препаратов SYSADOA, глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, центральных анальгетиков и способов хирургического лечения. Уменьшение боли, нормализация функции, замедление прогрессирования повреждения хряща, улучшение качества жизни пациентов – основные цели лечения ОА.

В последние годы появилось большое количество публикаций о роли и значении препаратов неденатурированного (нативного) коллагена II типа при ОА. Метаанализы, данные систематического обзора и результаты сравнительных исследований свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения этих препаратов (продуктов) при ОА. Установлено, что экзогенное введение неденатурированного (нативного) коллагена II, в отличие от коллагена гидролизата, ингибирует разрушение эндогенного коллагена, облегчает болезненные симптомы, связанные с дегенеративными состояниями суставов. Экзогенный неденатурированный коллаген можно использовать в качестве безопасной терапевтической добавки, помогающей справиться с симптомами боли. Специальные комплексы физических упражнений в сочетании с приемом такого коллагена способствуют «механической трансдукции», которая предполагает, что механическая нагрузка на ткани сухожилий во время упражнений создает сигнальный каскад в клетках этих тканей, увеличивает выработку белков матрикса и последующую гипертрофию сухожилий, что в сочетании с экзогенным коллагеном создает дополнительные преимущества.

Возможность использования композиций на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа с включением метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, аскорбиновой кислоты и витамина D способствует синергизму этих веществ, замедлению скорости разрушения хряща, уменьшению проявления боли и воспаления в суставах, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника, синтезу эндогенного коллагена. По мнению специалистов, стратегия, связанная с изменением образа жизни и пищевой коррекцией, в т. ч. с помощью БАД, позволит стать основой профилактики ОА. 

Поступила / Received 12.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2022

Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

1. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010;123(24):4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>.
2. Eyre D.R. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(Suppl. 427):118–122. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000144855.48640.b9>.
3. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. 6-е изд. М.: Лаборатория знаний; 2019. 509 с. Режим доступа: https://fileskachat.com/view/86936_3503420597d489017b4e0aa52a541352.html.
4. Кюльман Я., Роehm К.-Г. *Color atlas of biochemistry*. 3rd ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2013. (In Russ.) Available at: https://fileskachat.com/view/86936_3503420597d489017b4e0aa52a541352.html.
5. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016;(1–2):87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
6. Potekhina Y.P. Collagen Structure and Function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016;(1–2):87–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.

5. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x>.
6. Goes R.A., Lopes L.R., Cossich V.R.A., de Miranda V.A.R., Coelho O.N., do Carmo Bastos R. et al. Musculoskeletal injuries in athletes from five modalities: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3141-8>.
7. León-López A., Morales-Peñaloza A., Martínez-Juárez V.M., Vargas-Torres A., Zeugolis D.I., Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*. 2019;24(22):4031. <https://doi.org/10.3390/molecules24224031>.
8. Eyre D.R. The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(Suppl. 2):2–11. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90035-x](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90035-x).
9. Paxton J.Z., Grover L.M., Baar K. Engineering an in vitro model of a functional ligament from bone to bone. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(11):3515–3525. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0039>.
10. Firestein G., Budd R., Gabriel S., McInnes I., O'Dell J. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 2-volume set, 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 2288 p. Available at: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/44/6/964.full.pdf>.
11. Poole A.R., Kobayashi M., Yasuda T., Laverty S., Mwale F., Kojima T. et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):78–81. http://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii78.
12. McAlinden A., Traeger G., Hansen U., Weis M.A., Ravindran S., Wirthlin L. et al. Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the $\alpha 1(\text{IIA})$ collagen isoform. *Matrix Biol*. 2014;34(1):105–113. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.09.006>.
13. McAlinden A. Alternative splicing of type II procollagen: IIB or not IIB? *Connect Tissue Res*. 2014;55(3):165–176. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.908860>.
14. McAlinden A., Johnstone B., Kollar J., Kazmi N., Hering T.M. Expression of two novel alternatively spliced COL2A1 isoforms during chondrocyte differentiation. *Matrix Biol*. 2008;27(3):254–266. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2007.10.002>.
15. Vikkula M., Metsäranta M., Ala-Kokko L. Type II collagen mutations in rare and common cartilage diseases. *Ann Med*. 1994;26(2):107–114. <https://doi.org/10.3109/07853899409147337>.
16. Kannu P., Bateman J., Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(2):38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01979.x>.
17. Данилов Р.К. (ред.). *Руководство по гистологии*. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2010. Т. 1, 831 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00421-2/978-5-299-00421-2.pdf>. Danilov R.K. (ed.). *Histology Guide*. 2nd ed., revised and extended. St Petersburg: Speclit; 2010. Vol. 1, 831 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00421-2/978-5-299-00421-2.pdf>.
18. Афанасьев Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. (ред.). *Гистология, цитология и эмбриология*. 6-е изд. М.: Медицина; 2004. 768 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/afanasev-yu-i-kuznecova-s-l-yurina-n-a-gistologiya-citologiya-i-embriologiya_fee03898307.html. Afanasyev Y.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A. (eds.). *Histology, cytology and embryology*. 6th ed. Moscow: Meditsina; 2004. 768 p. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/afanasev-yu-i-kuznecova-s-l-yurina-n-a-gistologiya-citologiya-i-embriologiya_fee03898307.html.
19. Akiyama H., Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(4):390–395. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0273-9>.
20. Wang W., Rigueur D., Lyons K.M. TGF β signaling in cartilage development and maintenance. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(1):37–51. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21058>.
21. Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):307–314. <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1026965>.
22. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. *РМЖ*. 2020;28(7):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associrovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit. Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;28(7):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associrovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit.
23. Yuan G.H., Masuko-Hongo K., Kato T., Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):602–611. <https://doi.org/10.1002/art.10768>.
24. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q., Raghu H., Mao R., Lindstrom T.M., Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–592. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>.
25. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>.
26. Henrotin Y., Pesesse L., Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20–34. <https://doi.org/10.1177/1759720X13514669>.
27. Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cell Mater*. 2006;12:57–63. <https://doi.org/10.22203/ecm.v012a07>.
28. Charni-Ben Tabassi N., Desmarais S., Bay-Jensen A.C., Delaissé J.M., Percival M.D., Garner P. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(10):1183–1191. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.008>.
29. Серов В.В., Шехтер А.Б. *Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология)*. М.: Медицина; 1981. 312 с. Режим доступа: <https://booksee.org/book/478636>. Serov V.V., Shekhter A.B. *Connective tissue. Functional morphology and General pathology*. Moscow: Meditsina; 1981. 312 p. (In Russ.) Available at: <https://booksee.org/book/478636>.
30. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
31. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653>. Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.S., Bugrova O.V., Dydykina I.S., Dubikov A.I. et al. The European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641–653. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653>.
32. McNulty A.L., Miller M.R., O'Connor S.K., Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523–533. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.597902>.
33. Clifford T., Ventress M., Allerton D.M., Stansfield S., Tang J.C.Y., Fraser W.D. et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids*. 2019;51(4):691–704. <https://doi.org/10.1007/s00726-019-02706-5>.
34. Van Vijven J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., van Osch G.J.V.M., Kloppenburg M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809–821. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.04.008>.
35. García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omana R.E., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531–538. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5>.
36. Bello A.E., Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2221–2232. <https://doi.org/10.1185/030079906X148373>.
37. Дыдыкина И.С., Дибров Д.Л., Нурбаева К.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики. *Современная ревматология*. 2020;14(2):131–137. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-131-137>. Dydykina I.S., Dibrov D.A., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-131-137>.
38. Khatri M., Naughton R., Clifford T., Harper L., Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids*. 2021;53(10):1493–1506. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03072-x>.
39. Svensson R.B., Heinemeier K.M., Couppe C., Kjaer M., Magnusson S.P. Effect of aging and exercise on the tendon. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(6):1237–1246. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00328.2016>.
40. Van Vijven J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., van Osch G.J.V.M., Kloppenburg M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review.

- Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809–821. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.04.008>.
41. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20–34. <https://doi.org/10.1177/1759720X13514669>.
 42. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):241–259. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x>.
 43. Kraus T.A., Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(6):692–696. <https://doi.org/10.1097/O1.mog.0000182862.88798.28>.
 44. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.09.003>.
 45. Broere F, Wieten L, Koerkamp E.I.K., van Roon J.A.G., Guichelaar T., Lafeber F.P.J.G. Oral or nasal antigen induces regulatory T cells that suppress arthritis and proliferation of arthritogenic T cells in joint draining lymph nodes. *The J Immunol*. 2008;181(2):899–906. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.899>.
 46. Rezende R., Weiner H. History and mechanisms of oral tolerance. *Seminars in Immunology*. 2017;30:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.004>.
 47. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012;5(3):232–239. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.4>.
 48. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J.L. et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008;205(9):2139–2149. <https://doi.org/10.1084/jem.20080414>.
 49. Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B., Bouladoux N., Oukka M., Mora J.R., Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3⁺ T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2004;197(11):1775–1785. <https://doi.org/10.1084/jem.20070602>.
 50. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., Kagechika H., Kato C., Song S.Y. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*. 2004;21(4):527–538. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.011>.
 51. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 2016;351(6275):858–863. <https://doi.org/10.1126/science.aac5560>.
 52. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol*. 2015;850:93–118. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15774-0_8.
 53. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018;55(2):107–117. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8680-5>.
 54. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:228. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-228>.
 55. Ju J.H., Cho M.L., Jhun J.Y., Park M.J., Oh H.J., Min S.Y. et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4⁺ T cells in collagen-induced arthritis. *Immunol Lett*. 2008;117(1):16–25. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.09.011>.
 56. Bagi C.M., Berryman E.R., Teo S., Lane N.E. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(12):2080–2090. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.013>.
 57. Schauss A.G., Merkel D.J., Glaza S.M., Sorenson S.R. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(2):315–321.
 58. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C., Molina J.P.L., Pakdaman M.N., Shamie A.N., Udani J.K. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Society Sports Nutr*. 2013;10(1):48. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-48>.
 59. Crowley D.C., Lau F.C., Sharma P., Evans M., Guthrie N., Bagchi M. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6(6):312–321. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.312>.
 60. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>.
 61. Sengupta K., Alluri K.V., Satish A.R., Mishra S., Golakoti T., Sarma K.V. et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. <https://doi.org/10.1186/ar2461>.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Абоleshina Александра Вадимовна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; abolyoshina@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of Laboratory of Rheumatoid Arthritis Evolution, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Laboratory of Antirheumatic Drug Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the University Clinical Hospital No. 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru

Aleksandra V. Aboloshina, Resident Doctor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; abolyoshina@yandex.ru

Структура репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста в Тюменской области

Е.А. Матейкович^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

В.А. Новикова^{3,4}, <http://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

В.Е. Радзинский⁵, <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

М.С. Матейкович^{5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-3113-3191>, m.s.matejkovich@utmn.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1

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

⁴ ООО «Эйч-клиник»; 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр. 1

⁵ Второй кассационный суд общей юрисдикции; 121357, Россия, Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 34

⁶ Тюменский государственный университет; 625003, Россия, Тюмень, ул. Семакова, д. 10

Резюме

Введение. Репродуктивный опыт женщин репродуктивного возраста численно превосходит аналогичный опыт девушек-подростков. Остаются крайне неизученными структура репродуктивных потерь подростков, их идентичность с женщинами репродуктивного возраста или отличие от них.

Цель исследования – сравнить структуру репродуктивных потерь подростков и женщин репродуктивного возраста на примере Тюменской области.

Материалы и методы. Выполнено ретропроспективное аналитическое исследование. Период исследования – 2016–2021 гг. Включены девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста с оконченной беременностью.

Результаты и обсуждение. В Тюменской области репродуктивные потери по частоте приближаются к родам (42,83 и 57,17% соответственно) и преимущественно представлены медицинским аборт (59,98%). Доля оконченных беременностей девушек-подростков (1,14%) уступает женщинам репродуктивного возраста (98,86%). Для девушек-подростков характерны завершение беременности родами (ОШ = 1,68) и большая частота медицинского аборта (ОШ = 1,71). Репродуктивные потери до 12 нед. отличают оконченные беременности женщин репродуктивного возраста (ОШ = 1,68); неудачная попытка аборта, криминальный и неуточненный вид аборта до 12 нед. и другие аномальные продукты зачатия после 12 нед. – их исключительные маркеры. Окончание беременности ассоциировано с возрастом: у девушек-подростков – медицинский аборт до (ОШ = 1,71) и после 12 нед. (ОШ = 2,01); у женщин репродуктивного возраста – другие аномальные продукты зачатия (ОШ = 1,64) и внематочная беременность (ОШ = 6,15). Репродуктивные потери ассоциированы со сроком беременности до/после 12 нед.: у девушек-подростков – самопроизвольный аборт после 12 нед. (ОШ = 2,55); у женщин репродуктивного возраста – другие виды аборта (ОШ = 20,37), медицинский аборт (ОШ = 1,93), другие аномальные продукты зачатия (ОШ = 1,89) до 12 нед. и самопроизвольный аборт (ОШ = 5,42) после 12 нед.

Заключение. В Тюменской области репродуктивные потери по частоте конкурируют с родами. Дополнено представление об абортно-контрацептивном поведении современного общества установленной сопряженностью медицинского аборта с девушками-подростками. Структура репродуктивных потерь ассоциирована с возрастным периодом женщины и сроком беременности.

Ключевые слова: оконченная беременность, репродуктивная потеря, роды, медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная беременность, пузырный занос, другие аномальные продукты зачатия, девушки-подростки, репродуктивный возраст

Для цитирования: Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Матейкович М.С. Структура репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста в Тюменской области. *Медицинский совет*. 2022;16(14):154–163. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-154-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structure of reproductive losses of adolescent girls and women of reproductive age in the Tyumen

Elena A. Mateykovich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

Vladislava A. Novikova^{3,4}, <http://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky⁵, <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

Maxim S. Mateykovich^{5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-3113-3191>, m.s.matejkovich@utmn.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

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

⁴ H-Clinic; 6A, Bldg. 1, 8th March St., Moscow, 127083, Russia

⁵ Second Cassation Court of General Jurisdiction; 29, Bldg. 34, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia

⁶ Tyumen State University; 10, Semakov St., Tyumen, 625003, Russia

Abstract

Introduction. The reproductive experience of women 18–44 years of age is quantitatively superior to adolescent girls. The structure of reproductive losses of adolescents, its identity or difference in comparison with women of reproductive age is extremely unexplored.

Aim. To compare the structure of reproductive losses of adolescents and women of reproductive age on the example of the Tyumen region.

Materials and methods. A retro-prospective analytical study carried out. Study period – 2016–2021. Adolescent girls and women of reproductive age with completed pregnancies included.

Results and discussion. In the Tyumen region, the frequency of reproductive losses approaches childbirth (42.83% and 57.17%), mainly represented by medical abortion (59.98%). The proportion of completed pregnancies among adolescent girls (1.14%) is inferior to women of reproductive age (98.86%). Adolescent girls are characterized by the completion of pregnancy by childbirth (OR = 1.68), a high frequency of medical abortion (OR = 1.71). Reproductive losses up to 12 weeks distinguish completed pregnancies in women of reproductive age (OR = 1.68); unsuccessful abortion attempt, criminal and unspecified types of abortion before 12 weeks and other abnormal products of conception after 12 weeks are their exclusive markers. The pregnancy outcome is associated with age: with adolescents – medical abortion before (OR = 1.71) and after 12 weeks (OR = 2.01); with reproductive age – other abnormal products of conception (OR = 1.64) and ectopic pregnancy (OR = 6.15). Reproductive losses are associated with gestational age before/after 12 weeks: with adolescents – spontaneous abortion after 12 weeks (OR = 2.55); with reproductive age – other types of abortion (OR = 20.37), medical abortion (OR = 1.93), other abnormal products of conception (OR = 1.89) before 12 weeks and spontaneous abortion (OR = 5.42) after 12 weeks.

Conclusion. In the Tyumen region, reproductive losses in frequency compete with childbirth. Augmented the concept of the abortion-contraceptive behavior of modern society based on the association of medical abortion with adolescent girls that we have identified. The structure of reproductive losses is associated with a woman's age period and gestational age.

Keywords: completed pregnancy, reproductive loss, childbirth, medical abortion, spontaneous abortion, ectopic pregnancy, hydatidiform mole, molar pregnancy, other abnormal products of conception, adolescent girls, reproductive age

For citation: Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E., Mateykovich M.S. Structure of reproductive losses of adolescent girls and women of reproductive age in the Tyumen. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):154–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-154-163>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Способность к репродукции – недооцененный современным обществом дар. Существующая модель репродуктивного поведения драматически отклонилась от естественной. Женщине предоставлены репродуктивные права¹ [1–3], которыми она распоряжается крайне нерационально. Современное общество озаменовано противоречием – неконтролируемой заведомо рискованной фертильностью девушек-подростков и обдуманной отсрочкой материнства (искусственным прерыванием беременности и контрацепцией) женщин репродуктивного возраста. Незрелость репродуктивной функции подростков [4, 5] и накопление возрастных репродуктивных рисков (естественное снижение фертильности, отягощенный репродуктивный опыт, гинекологическая, соматическая и другая заболеваемость, эпигенетические и иные факторы) формируют риски репродуктивных потерь [6–9].

Термин «репродуктивные потери» объединяет широкий спектр неблагоприятных исходов беременности – любую потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода, внематочную беременность в том числе [4]. Имеющиеся демографические данные² не позволяют составить полное представление о репродуктивных исходах в различных возрастных группах. Основной информационный массив посвящен родам и абортam. Примечательно, что при оценке суммарного коэффициента рождаемости в Российской Федерации (РФ), как и во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³, возраст 15 лет рассматривается как начало репродуктивного периода. Число детей, родившихся живыми у девушек-подростков 15–17 лет, в сотни раз уступает их числу у женщин репродуктивного возраста (18–44 лет) (табл. 1).

В РФ последняя декада демонстрирует тренд стабильного снижения родов у девушек-подростков (рис. 1a): коэффициент линейной аппроксимирующей функции

¹ Regional consultation on the development of the European action plan for sexual and reproductive health and rights (SRHR) 2017–2021. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/30012/Regional-consultation-development-EAP-SRHR-20172021-report.pdf.

² Демографический ежегодник России – 2021: стат. сб. М.; 2021. 256 с.

³ ВОЗ. Женщины и здоровье. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/women-s-health>.

отрицательный – $-0,1466,4$; величина достоверности аппроксимации очень близка к 1,0, $R^2 = 0,9491$), но не у женщин репродуктивного возраста: коэффициент отрицательный, но величина достоверности аппроксимации далека от 1,0, $R^2 = 0,504$).

По данным ВОЗ, в 2011–2020 гг. показатель подростковой рождаемости (на 1000 женщин в возрасте 15–19 лет) крайне вариателен в странах и регионах. В РФ он составил 21,5, что оказалось сопоставимо с регионом Юго-Восточной Азии (26,1), двукратно ниже общемирового уровня (42,5), регионов Америки (49,9) и Восточного Средиземноморья (46,5), многократно ниже африканского региона (102,1), но выше европейского в целом (17,1) и более всего – западно-тихоокеанского (14,4) регионов⁴.

В отличие от рождаемости, проблема репродуктивных потерь в мире освещена с акцентом на репродуктивный возраст [10, 11]. Подростковая проблематика еще практически отсутствовала в 2010 г. в Глобальной стратегии охраны здоровья женщин и детей, но уже в 2015 г. оказалась в центре внимания в обновленной Стратегии [2]. В систематическом анализе исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease), посвященном неинфекционным заболеваниям подростков в возрасте 10–24 лет в Европейском союзе в 1990–2019 гг., репродуктивный опыт упущен вовсе. Отражена гинекологическая заболеваемость, но в совокупной группе других неинфекционных заболеваний – врожденные пороки развития, мочевые заболевания; гемоглобинопатии и гемолитические анемии; эндокринные, метаболические, кроветворные и иммунные нарушения; расстройства полости рта [12].

В вопросах охраны сексуального и репродуктивного здоровья в мире подростков относят к уязвимым группам [13, 14], формат которых зачастую отражает колоссальные контрверсионные перемены толерантности общества. Например, в руководстве Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) по сохранению женской фертильности подростки наравне с трансгендерами-мужчинами отнесены к специфичным группам пациентов (specific patient groups) [8]. В руководстве ВОЗ по абортam от 2022 г. подростки отнесены к группам риска по препятствию на пути к получению медицинской помощи наравне с жителями сельской местности, не состоящими в браке, лицами с финансовыми трудностями или ограниченным доступом к образованию, трансгендерами или небинарными индивидами, ВИЧ-инфицированными⁵.

Проблема подростковой беременности широко освещена в мире [15–20]. Правда, в глобальной информационной базе репродуктивные потери девушек-подростков представлены преимущественно абортами, число которых в мире за один год достигает многомиллионных величин – 5,6 млн, 3,9 млн из которых угрожают жизни (ВОЗ)⁶. Согласно статистическим данным о сексуальном и репро-

дуктивном здоровье молодых женщин развивающихся регионов (Африки, Азии, Латинской Америки и Карибского бассейна), в 2016 г. из 20 700 беременностей девушек-подростков 15–19 лет родами закончились чуть более 1/2 (12 100 – 58,45%), а остальные – абортами (5600 – 27,05%) и выкидышами (3000 – 14,50%) [21]. Снижение в США с 1985 по 2013 г. доли абортов от закончившихся беременностей у девушек 15–19 лет с 46 до 29% не искоренило высокую частоту среди 14-летних и младше – 52% [22]. 24 марта 2022 г. ВОЗ впервые в истории опубликовала оценку показателей нежелательной беременности и абортов на уровне стран, где отражено сохраняющееся в мире неравенство доступа к услугам в области охраны сексуального и репродуктивного здоровья, включая контрацепцию и помощь с прерыванием беременности⁷.

В РФ число абортов у девушек-подростков в 2016–2020 гг. заметно отличалось от их числа у женщин репродуктивного возраста: до 15 лет составило 0,3–0,4 тыс. (0,1 на 1000 женщин), 15–17 лет – 3,9–7,2 тыс. (1,8–3,7 на 1000 женщин), в репродуктивном возрасте (18–44 года) возрастало в тысячи раз – до 542,4–819,5 тыс. (20,1–27,2 на 1000 женщин). В период 2016–2020 гг. число абортов динамично снизилось в возрастных группах 18–44 года и 15–17 лет, но не у девушек-подростков до 15 лет (рис. 1б).

Современные клинко-статистические исследования убеждают в численном превосходстве репродуктивного опыта женщин репродуктивного возраста в сравнении с девушками-подростками. Однако спектр и структура репродуктивных потерь подростков, их идентичность с женщинами репродуктивного возраста или отличие от них остаются крайне неизученными вопросами. Отсутствие региональных представлений о возраст-ассоциированных особенностях репродуктивных потерь препятствует адаптации профилактических мер к реальному контингенту женщин, медицинским, экономическим и другим ресурсам.

Цель исследования – сравнить структуру репродуктивных потерь подростков и женщин репродуктивного возраста на примере Тюменской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретропроспективное аналитическое исследование. Период исследования – 2016–2021 гг. *Критерии включения* в исследовательскую когорту: окончание беременности; причастность к одному из двух возрастных периодов – девушки-подростки (до 18 лет)⁸ и женщины репродуктивного возраста (18–44 года) [23].

Анализировали данные медицинской документации – формы №13 (утверждена приказом Росстата от 30.12.2020 №863).

Статистический анализ данных выполняли при помощи компьютерной программы STATISTICA 12.0, пакета анализа данных Microsoft Excel 2013. Значимость разли-

⁴ World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>.

⁵ World Health Organization. Abortion care guideline. 2022. Available at: http://www.ru486.ru/docs/2022_who_acg.pdf.

⁶ ВОЗ. Подростковая беременность. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>.

⁷ ВОЗ. Подростковая беременность. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>.

⁸ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74840123/#friends>.

● **Таблица 1.** Число детей, родившихся живыми, по возрасту матери в РФ в 2010–2020 гг.

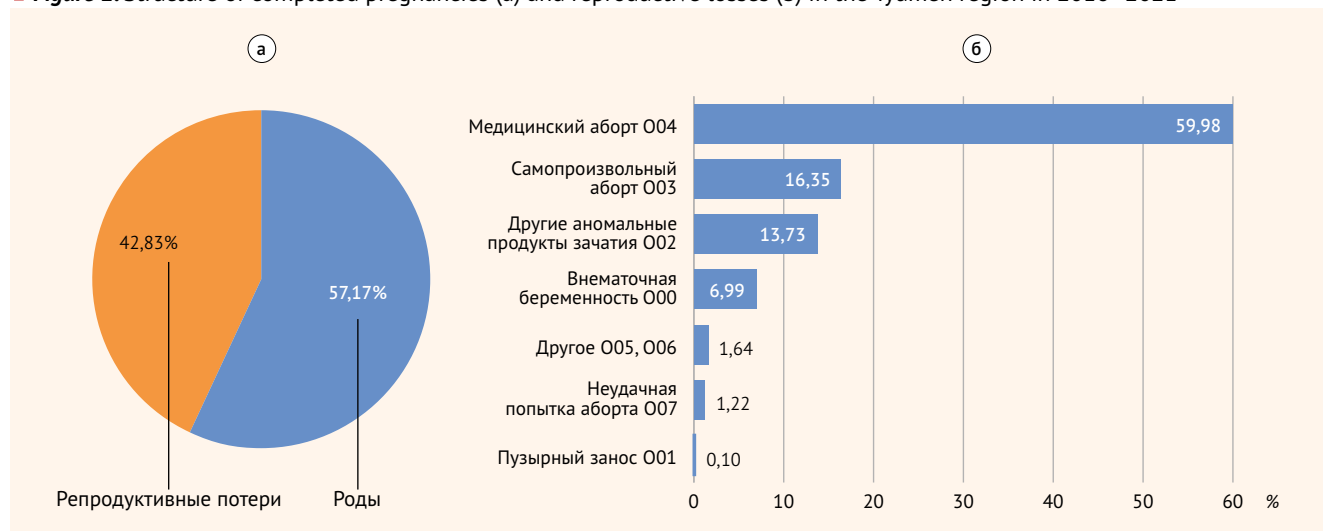
● **Table 1.** Number of live births by mother's age in Russia in 2010–2020

Год	Возраст матери, лет							Всего 18–44	15–17/ 18–44
	15–17	18–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44		
2010	23 595	90 254	526 894	590 205	370 891	155 228	28 128	1761600	0,013
2011	22 458	81 426	510 184	603 791	379 884	165 364	30 221	1770870	0,013
2012	22 336	76 588	502 826	658 266	419 089	185 816	33 914	1876499	0,012
2013	20 712	71 120	458 930	667 897	439 075	197 952	36 965	1871939	0,011
2014	20 007	68 363	426 191	689 937	477 955	215 434	41 498	1919378	0,010
2015	17 987	61 616	390 760	695 743	504 738	222 817	43 498	1919172	0,009
2016	15 543	55 109	347 203	666 445	522 258	232 158	46 623	1869796	0,008
2017	12 191	48 885	301 383	565 484	487 498	224 873	46 625	1674748	0,007
2018	11 361	43 086	277 345	504 937	483 062	232 317	48 551	1589298	0,007
2019	11 247	39 399	256 769	437 792	451 084	231 890	49 116	1466050	0,008
2020	11 190	38 953	246 752	406 096	439 673	238 545	51 395	1421414	0,008

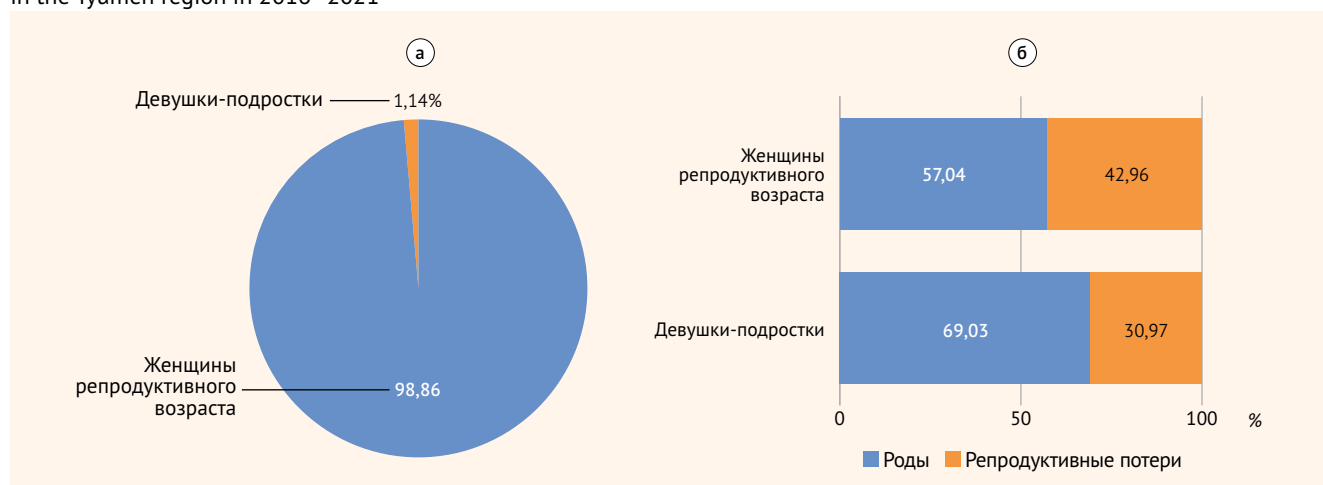
● **Рисунок 1.** Число родов в 2010–2020 гг. (а) и абортс в 2016–2020 гг. (б) в РФ в возрастных группах 14–17 лет и 18–44 года
 ● **Figure 1.** The number of births in 2010–2020 (a) and abortions in 2016–2020 (b) in the Russian Federation in age groups 14–17 and 18–44 years old



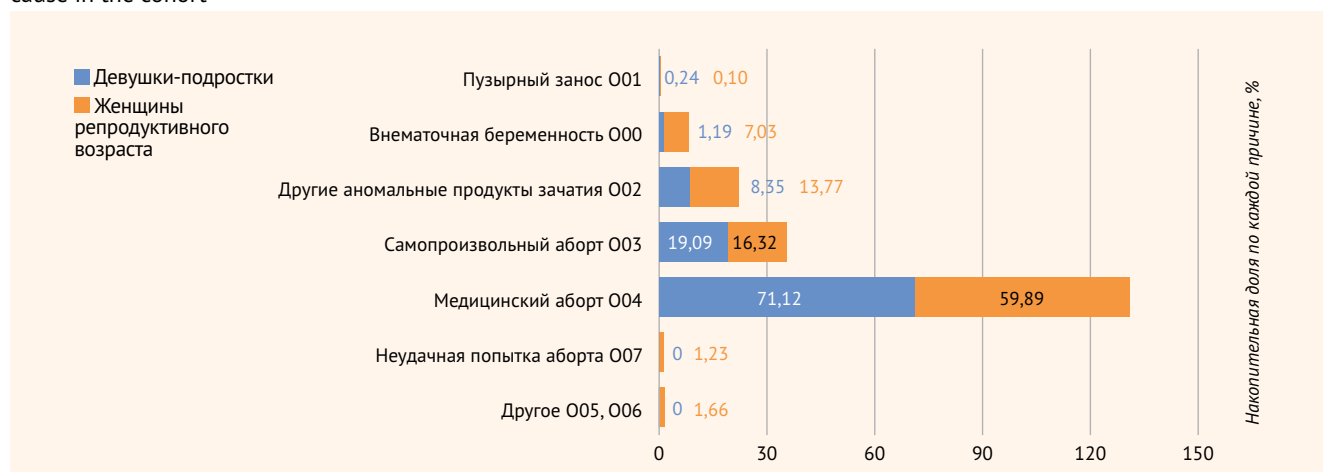
● **Рисунок 2.** Структура оконченных беременностей (а) и репродуктивных потерь (б) в Тюменской области в 2016–2021 гг.
 ● **Figure 2.** Structure of completed pregnancies (a) and reproductive losses (b) in the Tyumen region in 2016–2021



● **Рисунок 3.** Количество оконченных беременностей (а) и их исходы (б) у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста Тюменской области в 2016–2021 гг.
 ● **Figure 3.** The number of completed pregnancies (a) and their outcomes (b) for adolescent girls and women of reproductive age in the Tyumen region in 2016–2021



● **Рисунок 4.** Соотношение частоты (%) репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста по каждой причине в когорте
 ● **Figure 4.** Ratio of the frequency (%) of reproductive losses among adolescent girls and women of reproductive age for each cause in the cohort



чий относительных величин (p) определяли на основании критерия χ^2 . Для оценки вероятности одного из исходов вычисляли отношение шансов (ОШ) и его верхний и нижний 95%-й доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемый период общее число оконченных беременностей в Тюменской области составило $\Sigma = 118\,741$. Доля родов немногим превышала репродуктивные потери (57,17 и 42,83% соответственно, *рис. 2а*), основную структуру репродуктивных потерь (более 1/2) определила потенциально управляемая причина – медицинский аборт (*рис. 2б*).

Одновременно с данными по РФ в целом доля оконченных беременностей у девушек-подростков (1,14%; $\Sigma = 1353$) почти в 10 раз уступала доле оконченных беременностей у женщин репродуктивного возраста (98,86%; $\Sigma = 117\,388$) (*рис. 3а*). Установлена возраст-ассоциированная сопряженность исходов беременности. Вероятность завершения беременности родами оказалась значимо выше у девушек-подростков (ОШ = 1,68 (1,50–1,89)), а репродуктивных потерь – соответственно у женщин репродуктивного возраста (*рис. 3б*).

Структуру репродуктивных потерь в Тюменской области в соответствии с Международной классификацией

болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) определяли 6 основных причин (*рис. 2б*): другие аномальные продукты зачатия (О02), самопроизвольный аборт (О03), медицинский аборт (О04), внематочная беременность (О00), пузырный занос (О01), неудачная попытка аборта (О07). Другие виды абортов (криминальный (О05), неуточненный (внебольничный) (О06)) по причине крайне низкой численности были объединены в одну группу причин – другое.

Представленная нормированная линейчатая диаграмма с накоплением (*рис. 4*) позволяет составить общее представление о соотношении девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста при репродуктивных потерях по конкретной причине. Медицинский (О04) и самопроизвольный (О03) аборты в равной степени представлены у женщин обеих возрастных групп, пузырный занос (О01) – преимущественно у девушек-подростков, другие аномалии продуктов зачатия (О02) и внематочная беременность (О00) – у женщин репродуктивного возраста. Криминальный (О05) и неуточненный (внебольничный) (О06) аборты среди девушек-подростков отсутствовали.

Установлена сопряженность структуры репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста со сроком беременности до и после 12 нед. в общем ракурсе оконченных беременностей (*табл. 2*).

Репродуктивные потери до 12 нед. беременности оказались характерным маркером женщин репродуктивного

● **Таблица 2.** Исходы оконченных беременностей у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста
● **Table 2.** Outcomes of completed pregnancies in adolescent girls and women of reproductive age

Исход беременности	Девушки-подростки (число оконченных беременностей $\Sigma = 1353$)		Репродуктивный возраст (число оконченных беременностей $\Sigma = 117\,388$)		Значимость различий	
	n	%	n	%		
Роды	934	69,03	66 954	57,04	$\chi^2 = 78,60, p < 0,001$	ОШ = 1,68 (1,50–1,89)
Репродуктивные потери	419	30,97	50 434	42,96		
Из них:						
До 12 нед.	382	28,23	47038	40,07	$\chi^2 = 376,91, p < 0,001$	ОШ = 1,68 (1,50–1,89)
В том числе:	$(\Sigma = 382)$		$(\Sigma = 47038)$		–	–
• другие аномальные продукты зачатия (О02);	35	9,16	6673	14,19	$\chi^2 = 7,88, p = 0,006$	ОШ = 1,64 (1,16–2,32)
• самопроизвольный аборт (О03);	67	17,54	6633	14,10	$\chi^2 = 3,69, p = 0,06$	–
• медицинский аборт (О04);	274	71,73	28 685	60,98	$\chi^2 = 18,40, p < 0,001$	ОШ = 1,71 (1,37–2,14)
• внематочная беременность (О00);	5	1,31	3548	7,54	$\chi^2 = 21,25, p < 0,001$	ОШ = 6,15 (2,54–14,88)
• пузырный занос (О01);	1	0,26	49	0,10	$\chi^2 = 0,89, p = 0,35$	–
• неудачная попытка аборта (О07);	–	–	618	1,31	$\chi^2 = 3,84, p = 0,03$	–
• другое (другие виды аборта – криминальный (О05), неуточненный (внебольничный) (О06))	–	–	832	1,77	$\chi^2 = 6,88, p = 0,009$	–
После 12 нед.	37	2,73	3396	2,89	$\chi^2 = 0,12, p = 0,73$	–
В том числе:	$(\Sigma = 37)$		$(\Sigma = 3396)$		–	
• другие аномальные продукты зачатия (О02);	–	–	273	8,04	$\chi^2 = 3,23, p = 0,07$	–
• самопроизвольный аборт (О03);	13	35,14	1599	47,08	$\chi^2 = 2,10, p = 0,15$	–
• медицинский аборт (О04);	24	64,86	1521	44,79	$\chi^2 = 5,96, p = 0,02$	ОШ = 2,01 (1,32–4,04)
• другое (другие виды аборта – криминальный (О05), неуточненный (внебольничный) (О06))	–	–	3	0,09	$\chi^2 = 0,03, p = 0,86$	–

возраста: диагностированы чаще в сравнении с девушками-подростками (ОШ = 1,68 (1,50–1,89)). После 12 нед. частота потери беременности у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста значимо не различалась (2,73 и 2,89% соответственно, $p = 0,73$).

Детальный анализ структуры репродуктивных потерь показал, что внематочная беременность, пузырный занос и неудачная попытка аборта относятся к беременности сроком не позднее 12 нед. Неудачная попытка аборта, криминальный и неуточненный (внебольничный) виды аборта до 12 нед. и другие anomальные продукты зачатия (O02) после 12 нед. явились исключительным маркером женщин репродуктивного возраста, а у девушек-подростков отсутствовали.

Возраст-ассоциированными маркерами окончания беременности явились только три причины репродуктивных потерь: другие anomальные продукты зачатия (O02), медицинский аборт (O04) и внематочная беременность (O00). С репродуктивным возрастом оказались сопряжены другие anomальные продукты зачатия (O02) и внематочная беременность (O00) (соответственно ОШ = 1,64 (1,16–2,32) и ОШ = 6,15 (2,54–14,88)). С девушками-подростками оказался более сопряжен медицинский аборт (O04), причем независимо от срока беременности – как до 12 нед. (ОШ = 1,71 (1,37–2,14)), так и после (ОШ = 2,01 (1,32–4,04)).

Сопряженность причин репродуктивных потерь со сроком беременности до или после 12 нед. девушек-подростков резко контрастировала с женщинами репродуктивного возраста (табл. 3). У девушек-подрост-

ков репродуктивные потери после 12 нед. были представлены только двумя причинами: самопроизвольным абортом (O03), вероятность которого оказалась значимо выше после 12 нед. (ОШ = 2,55 (1,23–5,26)), и медицинским абортом (O04), частота которого была сопоставимой до и после 12 нед. ($p = 0,38$).

В репродуктивном возрасте срок беременности до 12 нед. повышал вероятность других видов аборта (криминального (O05) и неуточненного (внебольничного) (O06)): ОШ = 20,37 (6,55–63,31), медицинского аборта (O04): ОШ = 1,93 (1,80–2,07) и других anomальных продуктов зачатия (O02): ОШ = 1,89 (1,67–2,15). Женщин репродуктивного возраста от девушек-подростков отличал более широкий спектр репродуктивных потерь после 12 нед., представленный четырьмя причинами: другими anomальными продуктами зачатия (O02), самопроизвольным абортом (O03), медицинским абортом (O04), другими видами аборта (криминальным (O05) и неуточненным (внебольничным) (O06)). Большая сопряженность со сроком беременности выше 12 нед. установлена для единственной причины – самопроизвольного аборта (O03): ОШ = 5,42 (5,04–5,83), как и у девушек-подростков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что в Тюменской области репродуктивный опыт девушек-подростков, безусловно, отличается от женщин репродуктивного возраста, но не ограничен родами, абортами и выкидышем.

● **Таблица 3.** Репродуктивные потери до и после 12 нед. девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста
● **Table 3.** Reproductive losses before and after 12 weeks of adolescent girls and women of reproductive age

Исход беременности	До 12 нед.		После 12 нед.		Значимость различий	
	п	%	п	%		
Девушки-подростки (число оконченных беременностей $\Sigma = 1353$)						
Репродуктивные потери	382	28,23	37	2,73	–	–
В том числе:	–	–	–	–	–	–
• другие аномальные продукты зачатия (O02);	35	9,16	–	–	$\chi^2 = 3,70, p = 0,06$	–
• самопроизвольный аборт (O03);	67	17,54	13	35,14	$\chi^2 = 6,64, p = 0,01$	ОШ = 2,55 (1,23–5,26)
• медицинский аборт (O04);	274	71,73	24	64,86	$\chi^2 = 3,84, p = 0,38$	–
• внематочная беременность (O00);	5	1,31	–	–	$\chi^2 = 0,49, p = 0,48$	–
Пузырный занос (O01)	1	0,26	–	–	$\chi^2 = 0,10, p = 0,76$	–
Репродуктивный возраст (число оконченных беременностей $\Sigma = 117\ 388$)						
Репродуктивные потери	47038	40,07	3396	2,90	–	–
В том числе:	–	–	–	–	–	–
• другие аномальные продукты зачатия (O02);	6673	14,19	273	8,04	$\chi^2 = 100,80, p < 0,001$	ОШ = 1,89 (1,67–2,15)
• самопроизвольный аборт (O03);	6633	14,10	1599	47,09	$\chi^2 = 2522,86, p < 0,001$	ОШ = 5,42 (5,04–5,83)
• медицинский аборт (O04);	28685	60,98	1521	44,79	$\chi^2 = 345,81, p < 0,001$	ОШ = 1,93 (1,80–2,07)
• внематочная беременность (O00);	3548	7,54	–	–	$\chi^2 = 275,59, p < 0,001$	–
Пузырный занос (O01);	49	0,10	–	–	$\chi^2 = 3,54, p = 0,06$	–
Неудачная попытка аборта (O07);	618	1,31	–	–	$\chi^2 = 45,17, p < 0,001$	–
Другое (другие виды аборта – криминальный (O05), неуточненный (внебольничный) (O06))	832	1,77	3	0,09	$\chi^2 = 61,08, p < 0,001$	ОШ = 20,37 (6,55–63,31)

● **Таблица 4.** Данные о судимости за незаконное проведение искусственного прерывания беременности в Российской Федерации в 2016–2021 гг.

● **Table 4.** Data on convictions for illegal abortion in Russian Federation in 2016–2021

Состав преступления	Количество осужденных по годам, п					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Проведение искусственного прерывания беременности лицом, не имеющим высшего медицинского образования соответствующего профиля (ч. 1 ст. 123 УК РФ)	0	1	0	0	0	0
То же деяние, если оно повлекло по неосторожности смерть потерпевшей либо причинение тяжкого вреда ее здоровью (ч. 3 ст. 123 УК РФ)	0	0	1	1	0	1

Принципиально важным аспектом является высокая вероятность завершения беременности родами у девушек-подростков в сравнении с женщинами репродуктивного возраста, несмотря на их социальную уязвимость, возможную физиологическую незрелость. Данный результат может свидетельствовать о высокой социальной и общественной поддержке девушек-подростков в сложной жизненной ситуации, достойной мотивации на рождение ребенка. Однако при нежеланной беременности вероятность медицинского аборта у девушек-подростков выше (ОШ = 1,71 (1,37–2,14)), хотя их частота у девушек-подростков (71,73%) и у женщин репродуктивного возраста (60,98%) в структуре репродуктивных потерь подтверждает абортно-контрацептивное поведение современного общества [24].

Спектр репродуктивных потерь девушек-подростков по разнообразию уступает женщинам репродуктивного возраста, но не умаляет остроту проблемы и серьезность рисков. Низкая по сравнению с женщинами репродуктивного возраста частота внематочной беременности у девушек-подростков Тюменской области (1,31 и 7,54% соответственно, $p < 0,001$) подтверждает основной этиологический фактор внематочной беременности – длительно текущий (хронический) воспалительный процесс [25], который в подростковом возрасте с учетом недостаточного временного фактора (продолжительности) не успевает привести к облитерации труб. Вызывает опасение высоковероятная неосведомленность девушек-подростков о существовании данного заболевания и его симптомах, необходимости немедленного обращения за помощью, что чревато несвоевременной диагностикой и запоздалым предотвращением угрожающего жизни состояния.

Сопоставимая частота самопроизвольного аборта у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста, как до 12 нед. (17,54 и 14,10% соответственно, $p = 0,06$), так и после (35,14 и 47,08% соответственно, $p = 0,15$), заставляет задуматься о его генезе, не сопряженном с возрастом и отягощенном репродуктивным опытом, осознать необходимость персонализированной профилактики репродуктивных потерь, начиная с подросткового возраста.

В рамках настоящей работы лишь фрагментарно рассмотрены случаи криминального и внебольничного абортов. В целом по стране, по данным Судебного департамента при Верховном Суде Российской Федерации, реги-

стрируются единичные случаи привлечения граждан к уголовной ответственности за незаконное проведение искусственного прерывания беременности (табл. 4).

Небольшое количество уголовных дел, рассмотренных судами по ст. 123 УК РФ, объясняется высокой латентностью криминальных абортов [26], раскрываемость которых обычно обусловлена наступлением смерти женщины или причинением тяжкого вреда ее здоровью, а также декриминализацией, по сравнению с советским уголовным законодательством, аборта, проведенного с нарушением закона врачом – акушером-гинекологом.

При этом отсутствие у девушек-подростков таких причин репродуктивных потерь, как неудачная попытка аборта и другие виды аборта (криминальный и неуточненный (внебольничный)), свидетельствует о высоком уровне оказания медицинской помощи в Тюменской области, доступности безопасных абортов в данной возрастной группе.

Полученные результаты перекликаются с имеющимися мировыми данными [27], подкрепляют убеждение в том, что эффективное сдерживание подростковой беременности следует рассматривать как ключевой приоритет программы общественного здравоохранения и социальных изменений: необходимо начинать с момента зачатия, что требует создания стабильной и безопасной среды, а именно – улучшения экономического и социального равенства. Подростковая беременность усугубляет и увековечивает социальное неравенство внутри поколений и между ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Тюменской области, как и во всем мире, охрана сексуального и репродуктивного здоровья женщин несовершенна. Репродуктивные потери по частоте конкурируют с родами. Доминирование медицинского аборта – потенциально управляемой причины репродуктивных потерь – свидетельствует о недостаточной продуктивности региональных мер по предотвращению нежелательной беременности. Отсутствие эффективной контрацепции обуславливает репродуктивный опыт, не всегда планируемый не только девушками-подростками, но и женщинами репродуктивного возраста. Репродуктивные потери у девушек-подростков в Тюменской области исключают неудачную попытку аборта, криминальный и внебольнич-

ный аборт, но сопоставимы по частоте пузырного заноса до 12 нед. и самопроизвольного аборта до и после 12 нед. с женщинами репродуктивного возраста. Медицинский аборт, к сожалению, является прерогативой девушек-подростков в сравнении с женщинами репродуктивного возраста и составляет 71,12% репродуктивных потерь в дан-

ной возрастной группе. Очевидна чрезвычайная необходимость охраны сексуального и репродуктивного здоровья женщин с раннего возраста.



Поступила / Received 20.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / Accepted 21.06.2022

Список литературы / References

- Sen G, Govender V. Sexual and reproductive health and rights in changing health systems. *Glob Public Health*. 2015;10(2):228–242. <https://doi.org/10.1080/17441692.2014.986161>.
- Chandra-Mouli V, Ferguson BJ, Plesons M, Paul M, Chalasani S, Amin A. et al. The political, research, programmatic, and social responses to adolescent sexual and reproductive health and rights in the 25 years since the International conference on population and development. *J Adolesc Health*. 2019;65(6S):S16–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.09.011>.
- Plesons M, Cole C.B., Hainsworth G., Avila R., Va Eceéce Biaukula K., Husain S. et al. Forward, together: a collaborative path to comprehensive adolescent sexual and reproductive health and rights in our time. *J Adolesc Health*. 2019;65(6S):S51–S62. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.09.009>.
- Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011;(6). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>. Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2011;(6). (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>.
- Барегамян А.О., Барсегян А.А., Бегларян Г.А. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков. *Акушерство и гинекология*. 2021;(8): 166–174. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>. Baryegamyan A.O., Barsseghyan A.A., Beglaryan G.A. The state of reproductive health of adolescent girls. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(8):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>.
- Liu K., Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1165–1175. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35087-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35087-3).
- Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Логвинов С.В. Современный взгляд на естественную фертильность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(2):4–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>. Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrova M.S., Logvinov S.V. The current view of natural fertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>.
- Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I. et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633–634. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
- Ogundele O.J., Pavlova M., Groot V. Inequalities in reproductive health care use in five West-African countries: A decomposition analysis of the wealth-based gaps. *Int J Equity Health*. 2020;19(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01167-7>.
- Beaer J.M., Popinchalk A., Beavin C., Ganatra B., Moller A.B., Tunçalp Ö. et al. Country-specific estimates of unintended pregnancy and abortion incidence: a global comparative analysis of levels in 2015–2019. *BMJ Glob Health*. 2022;7(3):e007151. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007151>.
- Armocida B., Monasta L., Sawyer S., Bustreo F., Segafredo G., Castelpietra G. et al. Burden of non-communicable diseases among adolescents aged 10–24 years in the EU, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Diseases Study 2019. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(6):367–383. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00073-6).
- Murray Horwitz M.E., Pace L.E., Ross-Degnan D. Trends and disparities in sexual and reproductive health behaviors and service use among young adult women (aged 18–25 years) in the United States, 2002–2015. *Am J Public Health*. 2018;108(S4):S336–S343. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304556>.
- Amjad S., MacDonald I., Chambers T., Osornio-Vargas A., Chandra S., Voaklander D., Ospina M.B. Social determinants of health and adverse maternal and birth outcomes in adolescent pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(1):88–99. <https://doi.org/10.1111/ppe.12529>.
- Azevedo W.F., Diniz M.B., Fonseca E.S., Azevedo L.M., Evangelista C.B. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(4):618–626. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3127>.
- Sedgh G., Finer L.B., Bankole A., Eilers M.A., Singh S. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends. *J Adolesc Health*. 2015;56(2):223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.09.007>.
- Liang M., Simelane S., Fortuny Fillo G., Chalasani S., Weny K., Salazar Canelos P. et al. The state of adolescent sexual and reproductive health. *J Adolesc Health*. 2019;65(6S):S3–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.09.015>.
- Tung I., Beardslee J., Pardini D., Chung T., Keenan K., Hipwell A.E. Adolescent childbirth, miscarriage, and abortion: associations with changes in alcohol, marijuana, and cigarette use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(1):104–111. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13112>.
- Guthold R., Moller A.B., Adebayo E., Carvajal L., Ekman C., Fagan L. et al. Priority areas for adolescent health measurement. *J Adolesc Health*. 2021;68(5):888–898. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.12.127>.
- Newby H., Marsh A.D., Moller A.B., Adebayo E., Azzopardi P.S., Carvajal L. et al. A scoping review of adolescent health indicators. *J Adolesc Health*. 2021;69(3):365–374. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.04.026>.
- Daroch J.E., Woog V., Bankole A., Ashford L.S. *Adding it up: costs and benefits of meeting the contraceptive needs of adolescents*. New York: Guttmacher Institute; 2016. 83 p. Available at: https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report_pdf/addingitup2014-estimation-methodology.pdf.
- Kost K., Maddow-Zimet I., Arpaia A. Pregnancies, births and abortions among adolescents and young women in the United States, 2013: national and state trends by age, race and ethnicity. New York: Guttmacher Institute; 2017. 71 p. Available at: https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report_pdf/us-adolescent-pregnancy-trends-2013.pdf.
- Сибирская Е.В., Адамьян Л.В., Колтунов И.Е., Короткова С.А., Полякова Е.И., Геворгян А.П., Пахомова П.И. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. *Проблемы репродукции*. 2017;23(6):60–65. <https://doi.org/10.17116/repro201723660-65>. Sibirskaya E.V., Adamyan L.V., Koltunov I.E., Korotkova S.A., Poliakova E.I., Gevorgyan A.P., Pakhomova P.I. Analysis of gynecological morbidity in girls and adolescents. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(6):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201723660-65>.
- Ростовская Т.К., Шабунцова А.А. (ред.). *Демографическое самочувствие регионов России. Национальный демографический доклад-2020*. М.: Перспектива; 2021. 414 с. Rostovskaya T.K., Shabunova A.A. (eds.). *Demographic well-being of Russian regions. National population report 2020*. Moscow: Perspektiva; 2021. 414 p. (In Russ.)
- Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Козаченко А.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В. и др. *Внематочная (эктопическая) беременность: клинические рекомендации*. М.; 2021. 60 с. Режим доступа: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Внематочная%20\(эктопическая\)%20беременность.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Внематочная%20(эктопическая)%20беременность.pdf). Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kozachenko A.V., Protsenko D.N., Pyregov A.V. *Ectopic (ectopic) pregnancy: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 60 p. Available at: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Внематочная%20\(эктопическая\)%20беременность.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/2021/07/Внематочная%20(эктопическая)%20беременность.pdf). (In Russ.)
- Казакова В.А. *Проблемы квалификации преступлений против здоровья*. М.: РУСАЙНС; 2018. 436 с. Kazakova V.A. *Problems of qualification of crimes against health*. Moscow: RUSAINS; 2018. 436 p. (In Russ.)
- Rowlands A., Juergensen E.C., Prescivalli A.P., Salvante K.G., Nepomnaschy P.A. Social and Biological Transgenerational Underpinnings of Adolescent Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):12152. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212152>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е.

Написание текста – Матейкович Е.А.

Обзор литературы – Матейкович Е.А.

Перевод на английский язык – Матейкович Е.А.

Анализ материала – Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Матейкович М.С.

Статистическая обработка – Матейкович Е.А., Новикова В.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova, Viktor E. Radzinsky

Text development – Elena A. Mateykovich

Translation into English – Elena A. Mateykovich

Literature review – Elena A. Mateykovich

Material analysis – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova, Viktor E. Radzinsky, Maxim S. Mateykovich

Statistical processing – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova

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. Давудельная, д. 1; lena-mat777@yandex.ru

Новикова Владислава Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач – акушер-гинеколог, ООО «Эйч-клиник»; 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр. 1; vladislavan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kafedra-aig@mail.ru

Матейкович Максим Станиславович, д.ю.н., председатель судебного состава, Второй кассационный суд общей юрисдикции; 121357, Россия, Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 34; профессор, Тюменский государственный университет; 625003, Россия, Тюмень, ул. Семакова, д. 10; m.s.matejkovich@utmn.ru

Information about the authors:

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; lena-mat777@yandex.ru

Vladislava A. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Obstetrician-Gynecologist, H-Clinic; 6A, Bldg 1, 8th March St., Moscow, 127083, Russia; vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky, Corr. Member RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kafedra-aig@mail.ru

Maxim S. Mateykovich, Dr. Sci. (Law), Chairman of the Judiciary, Second Cassation Court of General Jurisdiction; 29, Bldg. 34, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia; Professor, Tyumen State University; 10, Semakov St., Tyumen, 625003, Russia; m.s.matejkovich@utmn.ru

Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Л.С. Трейвиш³, <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru

Е.В. Телина³, urology-avicenna@mail.ru

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

Резюме

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) регистрируются у 150–250 млн человек в год по всему миру. Ежегодные прямые и косвенные затраты на ИМП для всех пациентов оцениваются в размере от 2,4 до 3,5 млрд долл. США. Наиболее частой причиной ИМП является уропатогенная *Escherichia coli*, которая способна колонизировать уротелий, персистировать в эпителиальных клетках и образовывать покоящиеся биопленки. Этот бактериальный резервуар может быть как источником устойчивости бактерий, так и причиной рецидивов ИМП. Кроме того, рецидивирующие ИМП могут быть вызваны транслокацией других бактерий из желудочно-кишечного тракта или повторными инфекциями из внешних источников. Менопауза и беременность рассматриваются как осложняющие факторы ИМП. Среди немедикаментозных методов профилактики рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе в руководстве Европейской ассоциации урологов упоминается пероральная вакцина OM-89 и D-манноза. Обоснование использования D-маннозы для профилактики ИМП основано на ее конкурентном ингибировании прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа, экспрессируемых на бактериях. Экзогенная D-манноза абсорбируется, но не метаболизируется организмом человека и выводится в неизмененном виде с мочой. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали способность маннозоподобных молекул уменьшать бактериальную нагрузку в мочевыводящих путях в 2 раза и более после 4 внутримочевых инстилляций. Клинические исследования также продемонстрировали высокую эффективность шестимесячного перорального курса D-маннозы в профилактике ИМП.

Ключевые слова: менопауза, урогенитальный синдром, цистит, хронический цистит, D-манноза, урогенитальные инфекции

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Телина Е.В. Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;16(14):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish³, <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina³, urology-avicenna@mail.ru

¹ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia

Abstract

Worldwide, urinary tract infections (UTIs) are reported in 150–250 million people per year. Annual direct and indirect costs of UTIs for overall patients are estimated to be from \$2.4 billion to \$3.5 billion. Uropathogenic *Escherichia coli* is the most common cause of UTIs. These bacteria have the ability to colonize urothelium, persist in epithelial cells, and form quiescent biofilms. This bacterial reservoir may provide a source for bacterial persistence and UTIs recurrence. Besides, recurrent UTIs may be caused by the translocation of other bacteria which originate from the gastrointestinal tract or reinfections due to external sources. Menopause and pregnancy are considered as complicating factors that predispose to UTIs. Oral vaccine OM-89 and D-mannose are specified in the European Urological Association guidelines among non-pharmacological methods for the prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women. The rationale to the use of D-mannose in UTI prophylaxis is based on its competitive inhibition of bacterial adherence to urothelial cells due to binding of type 1 fimbriae expressed on the bacteria. Exogenous D-mannose is absorbed, but not metabolized by the human body and it is excreted intact in urine. *In vivo* and *in vitro* studies showed the ability of mannose-like molecules to provide a 2-fold reduction of bacterial load in the urinary tract after 4 intravesical instillations. Clinical studies also demonstrated a high efficacy of the six months course of oral mannose in the prevention of UTIs.

Keywords: menopause, urogenital syndrome, cystitis, chronic cystitis, D-mannose, urogenital infections

For citation: Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Telina E.V. Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мир непрерывно меняется. Когда Теодор Эшерих впервые описал кишечную палочку, которая впоследствии была названа его именем, она была относительно безобидным микроорганизмом, легко вымываемым из мочевых путей током мочи. В ходе эволюции у *Escherichia coli* (*E. coli*) закрепился ряд полезных (с точки зрения бактерии) признаков: у палочки появились фимбрии, которыми она может плотно сцепляться с уротелием, тем самым образуя биопленку. Также *E. coli* приобрела возможность внутриклеточной персистенции, и, конечно, произошла селекция резистентных штаммов – вплоть до «супербактерии». Об этом предупреждал первооткрыватель антибиотиков Александр Флеминг. Но возможности антибиотиков были столь впечатляющи, что трудно было удержаться и врачам, и населению от их широкого (зачастую неоправданно широкого) применения. Именно антибиотикам и химиопрепаратам мы обязаны обузданию эпидемии туберкулеза [1, 2], не вакцине, как в случае с оспой или полиомиелитом, а именно противотуберкулезной терапии.

Изменились и люди. У Льва Толстого в «Войне и мире» мы читаем: «В гостиную вошла струха 38 лет». Александр Пушкин о 35-летней Прасковье Лариной, матери Ольги и Татьяны, писал: «А кстати, Ларина проста, но очень милая старушка». Старухе процентщице из романа Федора Достоевского было 42 года. Сегодня первые роды в таком возрасте воспринимаются как нечто само собой разумеющееся.

Еще одни приметы времени – избыточная масса тела и метаболические нарушения у большей части населения. Если раньше человек непременно голодал (по крайней мере, периодически) или по причине нищеты, или из-за аскезы, или во время поста, то сейчас ожирение приобретает характер эпидемии.

Итак, из вышеуказанного можно сделать следующие выводы:

1. Человек живет дольше, дольше остается молодым, хочет поддерживать высокое качество жизни и в глубокой старости.
2. В течение долгой жизни у человека накапливаются заболевания и метаболические нарушения.
3. Микроорганизмы тоже живут дольше и добиваются этого закреплением полезных признаков: способностью к адгезии, персистенцией и резистентностью к антибактериальным препаратам.

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ НА МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

В любой период зрелой жизни женщина хочет быть здоровой и привлекательной. Но природа неумолима, и с прекращением репродуктивной функции наступают

изменения физиологии и функций многих клеток. Мы рассмотрим мочеполовую систему, а точнее – мочевой пузырь и влагалище, имеющие единую онто-филогенетическую природу и зависимость от эстрогенов [3–5]. Что происходит с мочевым пузырем в менопаузу? Уротелий становится более подвержен адгезии микроорганизмов, истончается глюкозаминогликановая выстилка, защищающая слизистую оболочку мочевого пузыря. Уретра становится более широкой, ее наружное отверстие опускается. Все это создает предпосылки к колонизации мочевого пузыря бактериальной флорой и при неблагоприятных условиях может привести к развитию цистита. Следует отметить, что сам факт бактериурии у женщин в менопаузе ни в коей мере не является показанием к назначению антибиотиков [6].

Именно в силу описанных выше изменений менопауза считается осложняющим фактором при цистите. Если у женщин в репродуктивном возрасте к факторам риска развития цистита относят сексуальную активность, использование спермицидов и смену сексуальных партнеров [6, 7], то у более взрослых женщин ведущими факторами в патогенезе цистита являются эстрогеновая недостаточность и, как следствие, атрофия слизистой влагалища, опущение его стенок, цистоцеле.

Как поступать в случае появления у женщины в менопаузе жалоб на учащенное болезненное мочеиспускание и обнаружения в моче повышенного числа лейкоцитов, эритроцитов, бактериурии? Прежде всего следует провести влагалищное исследование. Если будет выявлена вульвовагинальная атрофия, необходимо принять все меры к ее устранению или уменьшению ее выраженности. На согласительной комиссии было принято решение называть вульвовагинальную атрофию генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС), в основном по этическим соображениям [8]. Это довольно распространенная, но замалчиваемая проблема. Миллионы женщин в постменопаузе страдают от симптомов, вызванных атрофией вульвы, влагалища и мочевыводящих путей вследствие дефицита эстрогена, и не обращаются за необходимым лечением. Мочеполовой синдром менопаузы поражает от 27 до 84% женщин в постменопаузе и может значительно ухудшить здоровье, сексуальную функцию и качество жизни [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 21-й пациентки, которые обратились в МЦ «Авиценна» (г. Новосибирск) в период с февраля по июнь 2021 г. с жалобами на дискомфорт, зуд, жжение в области вульвы и влагалища. У каждой пятой пациентки

была вульводиния. Средний возраст пациенток составил 61,1 год, средний срок менопаузы – 14,0 лет. Две трети пациенток имели избыточный вес, средний индекс массы тела больных составил 27,3 (колебания от 19,0 до 44,7). В лечении преобладала местная заместительная гормональная терапия. Среди мер терапевтического воздействия присутствовали также ультразвуковая кавитационная терапия, плазмолифтинг влагалища, акупунктура мэлсмон, лубриканты, фитоэстрогены, что в комплексе значительно улучшило состояние слизистой влагалища. Однако детальное обследование выявило также у 85,7% женщин изменения в анализах мочи, бактериурию. Детальный опрос показал, что у всех пациенток были те или иные нарушения мочеиспускания, которые они рассматривали как «возрастные», и не обращались по этому поводу к врачу.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТОУРИНАРНЫМ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Женщинам с ГУМС необходимо выполнить общий анализ мочи и посев ее на микрофлору с определением чувствительности выявленных патогенов к антибиотикам. Если для больных хроническим циститом женщин в возрасте до 40 лет этого может быть достаточно, то женщины старше 40 лет в случае рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей подлежат углубленному обследованию. Напомним, что рецидивирующей ИМП считают неосложненную или осложненную инфекцию с частотой обострений не менее 3 раз в год или 2 раз за последние 6 мес., а менопауза рассматривается как осложняющий фактор [6, 10]. Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря позволит выявить ретенцию и наличие остаточной мочи.

Наличие дизурии, бактериурии и пиурии является безусловным показанием к назначению антибактериальных препаратов (фосфомицин, фуразидин, в качестве альтернативы возможно назначение цефиксима) [6], нестероидных противовоспалительных средств кратким курсом, фитотерапии. По мере восстановления мочеиспускания с целью профилактики рецидива назначают ОМ-89 на 3 мес. и/или D-маннозу по 2–3 г в сутки сроком на 6 мес. Одновременно проводятся системная или локальная заместительная гормональная терапия, и другие методы воздействия на слизистую влагалища.

Согласно Руководству Европейской ассоциации урологов, изданному в 2021 г., рекомендуется начинать профилактику рецидивов ИМП с беседы с пациенткой [6]. Больной нужно рекомендовать изменить некоторые поведенческие и личные гигиенические меры (мочиться после полового сношения, подмываться после дефекации, направляя струю душа спереди назад, ограничить ношение окклюзионного белья и т. д.). Согласно этому руководству, при частых рецидивах допускается длительное применение нитрофуранов (только после коитуса в случае посткоитального цистита). Однако по возможности следует предпочесть методы неантибактериальной

профилактики. Среди этих методов в Руководстве перечислены пероральная вакцина ОМ-89 и D-манноза. По поводу пробиотиков (*Lactobacillus spp.*) и экстракта клюквы получены противоречивые данные.

ИМП регистрируются ежегодно у 150–250 млн человек в мире [11]. Ежегодные прямые и косвенные затраты на ИМП для всех пациентов оцениваются в размере от 2,4 до 3,5 млрд долл. США [12–14]. ИМП влияют на производительность труда пациентов, личные и семейные обязанности, качество жизни и сексуальное благополучие [14–16].

Наиболее частой причиной ИМП является уropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), которая способна колонизировать уротелий, вторгаться в эпителиальные клетки и образовывать покоящиеся биопленки [17]. Этот бактериальный резервуар может быть как источником устойчивости бактерий, так и рецидивов ИМП [18]. Кроме того, рецидивирующие ИМП могут быть вызваны транслокацией других бактерий из желудочно-кишечного тракта [19] или повторными инфекциями из внешних источников (например, сексуальная активность и катетеризация) [20], т. е. в патогенезе рецидивирующей ИМП возможны как реинфекция, так и суперинфекция.

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЦИСТИТОМ

Стандартной практикой лечения ИМП и профилактики ее рецидивов является антибактериальная терапия, в т. ч. самостоятельная, без назначения врача. Принимая во внимание неумолимый рост устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире, Европейская комиссия приложила огромные усилия для сокращения ненадлежащего и бесплатного использования антибиотиков пациентами¹. В этом контексте необходимы альтернативные подходы, которые могут снизить потребление антибиотиков, противодействуя возникновению резистентности микрофлоры [21].

Перспективным терапевтическим подходом является использование антиадгезионных агентов, таких как D-манноза [10, 14, 17, 21, 22]. Термин «манноза» происходит от библейского термина «манна» [23]. Согласно Библии, манна – некая сладкая субстанция, которую израильтяне получали во время передвижения по Синайскому полуострову [22]. D-манноза – природный сахар альдогексоза, отличающийся от глюкозы инверсией одного из 4 хиральных центров молекулы: атома углерода во втором положении. Этот сахар физиологически присутствует в организме человека, участвует в иммунорегуляции [23] и играет другие важные биологические роли, такие как гликозилирование многих белков [24]. Было обнаружено еще одно свойство D-маннозы: она ингибирует бактериальную адгезию к уротелию [25]. Подчеркиваем, что речь идет об экзогенной D-маннозе, т. к. хотя D-манноза представляет собой простой сахар, при введении извне он не метабо-

¹ Communication from the commission to the council and the european parliament. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR). European Commission (2017). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A52017DC0339>.

лизируется в организме человека [25, 26–29]. Фармакокинетические исследования показали, что по крайней мере 90% принятой внутрь D-маннозы эффективно всасывается в верхних отделах кишечника и быстро выводится из кровотока. Период полувыведения в плазме составляет от 30 мин до нескольких часов. Большое количество вещества выводится в неизменном виде с мочой в течение 30–60 мин, остаток выводится в течение следующих 8 ч [25]. За это время не происходит значительного повышения уровня глюкозы в крови, и D-манноза обнаруживается в тканях только в следовых количествах [24, 26–29].

Обоснование использования D-маннозы для профилактики ИМП основано на ее конкурентном ингибировании прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа, экспрессируемых на бактериях [25, 30, 31]. UPEC может адгезироваться и, следовательно, колонизировать уротелий, используя взаимодействие между фимбриями 1-го типа и гликопротеинами, экспрессируемыми эпителиальными клетками [32–35]. Фимбрии 1-го типа обладают сильным сродством к терминальным эпитопам маннозы уроплакина Ia, высокоманнозилированного мембранного белка, который покрывает поверхностные эпителиальные зонтичные клетки мочевыводящих путей [36]. Фимбрии 1-го типа были обнаружены также у других членов семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [14, 37, 38]. Многие из них являются этиологическим фактором рецидивирующих ИМП. Более того, было продемонстрировано, что фимбрии играют ключевую роль и в транслокации *E. coli* через эпителий кишечника [39]. D-манноза может связывать адгезин FimH, который расположен на кончике фимбрии 1-го типа UPEC и является фактором вирулентности бактерии [25, 40]. «Покрывание» участков связывания FimH-адгезина D-маннозой происходит за счет обратимых гидрофобно-гидрофильных взаимодействий (например, водородных связей, сил Ван-дер-Ваальса) без изменения конформации белка [41]. D-манноза может устанавливать до 12 прямых водородных связей с основными и боковыми цепями адгезина FimH [40, 42].

D-манноза не оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект. Это очень положительный момент в свете растущей резистентности бактерий, поскольку применение D-маннозы позволяет избегать селекции устойчивых штаммов уропатогенов. У D-маннозы принципиально иной механизм действия: образование комплекса D-манноза-бактерий способствует вымыванию микроорганизмов во время мочеиспускания, не позволяя им прикрепиться к уротелию и сформировать биопленку, не говоря о персистенции, требующей длительного контакта бактерии с клеткой. Если моча содержит свободную D-маннозу в достаточной концентрации, то адгезин FimH UPEC блокируется, бактерии не могут сцепиться с эпителиальными клетками и вымываются под действием сдвигающих сил из-за потока мочи [43, 44]. Это свойство D-маннозы позволяет рекомендовать ее в качестве неан-

тибактериальных методов профилактики как острых, так и рецидивирующих ИМП [45–51].

Подчеркиваем, что ингибирование адгезии бактерий D-маннозой основано на инертных физических взаимодействиях. Экзогенная D-манноза выводится через мочевыводящие пути в неизменном виде [29, 52], не превращается в гликоген, следовательно, не накапливается в организме [53]. В процессе эволюции *E. coli* выработала особый фактор вирулентности, называемый FimH, в основном ответственный за адгезию бактериальной клетки к уротелию. Свободная D-манноза может связывать фимбрии 1-го типа UPEC, образуя физическую «оболочку», которая не опасна для бактерий, но предотвращает их связывание с уротелием и, следовательно, начало заболевания [54]. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали способность маннозоподобных молекул уменьшать бактериальную нагрузку в мочевыводящих путях в 2 раза и более после 4 внутривезикулярных инстилляций [55].

Американские коллеги провели систематический обзор и метаанализ, который подтвердил, что D-манноза защищает от рецидивирующей ИМП (по сравнению с плацебо) с такой же эффективностью, как и антибиотики. В целом D-манноза хорошо переносится пациентами и имеет минимальные побочные эффекты (в единичных случаях развивалась диарея) [14]. В настоящее время в Великобритании проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование MERIT (D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections) по применению D-маннозы для профилактики обострения хронического цистита с целью получения доказательной базы высокого уровня [56].

В исследование было включено 308 женщин, больных рецидивирующим циститом в стадии обострения, которое было купировано антибактериальной терапией. Затем пациентки были рандомизированы в 3 группы. С целью профилактики рецидива больные 1-й группы получали по 2,0 г D-маннозы ежедневно, 2-й группы – по 50 мг нитрофурантоина ежедневно, а пациентки 3-й группы служили контролем и никакого профилактического лечения не получали. Через 6 мес. оказалось, что в 1-й группе заболевание рецидивировало в 14,6% случаев, а во 2-й – в 20,4%. В 3-й группе более половины (60,8%) женщин отмечали обострение цистита в течение полугода. Исследование показало неоспоримое преимущество профилактического лечения, причем D-манноза оказалась более эффективной, чем нитрофурантоин. Результаты этого исследования позволили Европейскому руководству в 2021 г. включить D-маннозу в перечень рекомендуемых препаратов при лечении рецидивирующего цистита [45]. В ряде других исследований также подтвердилась эффективность D-маннозы при хроническом рецидивирующем цистите [56–58].

В другом исследовании проводился курс лечения по поводу обострения хронического цистита D-маннозой по следующей схеме: пациенты принимали препарат 2 раза в день в течение 3 дней, а затем 1 раз в день

в течение 10 дней. Схема терапии также оказалась высокоэффективной: частота симптомов уменьшилась с высокой степенью достоверности. Продолжение ежедневного приема D-маннозы в течение полугода позволило статистически значимо уменьшить частоту рецидивов ИМП: обострение цистита возникло лишь у 4,5% пациенток, в то время как среди пациенток, отказавшихся от профилактики D-маннозой, заболевание рецидивировало у каждой третьей больной [51].

Также проводилось исследование по оценке эффективности D-маннозы в комплексной терапии у беременных с обострением хронического цистита. В исследовании было включено 40 беременных женщин на сроке до 27 недель. 20 пациенток принимали фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или амоксицилина клавуланат в дозе 875 мг 3 раза в день в течение 5 дней и D-маннозу в интермиттирующем режиме вплоть до родоразрешения, другим 20 больным проводили

монотерапию антибактериальным препаратом. У пациентов, получавших D-маннозу, было зафиксировано шестикратное снижение числа рецидивов по сравнению со 2-й группой [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературы показал высокую эффективность шестимесячного профилактического приема D-маннозы у пациентов с рецидивирующим циститом. Сегодня на рынке существует много биологически активных добавок, содержащих D-маннозу. Также женщинам в постменопаузе с ГУМС наряду с лечением и профилактикой рецидивов ИМП рекомендуется проводить санацию половых путей.



Поступила / Received 12.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / 21.06.2022

Список литературы / References

1. Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внепочечный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(2):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
2. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89–94. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x>.
3. Hardy C.C., Keilich S.R., Harrison A.G., Knight B.E., Baker D.S., Smith P.P. The aging bladder phenotype is not the direct consequence of bladder aging. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(8):2121–2129. <https://doi.org/10.1002/nau.24149>.
4. Hardy C.C., Al-Naggar I.M., Kuo C.-L., Kuchel G.A., Smith P.P. Aging changes in bladder hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels are associated with increasing heterogeneity of adrenergic/mucosal influence on detrusor control in the mouse. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(7):1153–1160. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab070>.
5. Кульчавеня Е.В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 168 с.
Kulchavenya E.V. *Infections and sex: tuberculosis and other infections of the urogenital tract as a cause of sexual dysfunctions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 168 p. (In Russ.)
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Koves S. et al. *EAU guidelines on urological infections*. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands; 2020. 65 p. Available at:

- of urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2020;11:1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509>.
22. Hu X., Shi Y., Zhang P., Miao M., Zhang T., Jiang B. D-Mannose: properties, production, and applications: An overview. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2016;15(4):773–785. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
 23. Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R. et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med.* 2017;23(9):1036–1045. <https://doi.org/10.1038/nm.4375>.
 24. Alton G., Hasilik M., Niehues R., Panneerselvam K., Etchison J.R., Fana F., Freeze H.H. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 1998;8(3):285–295. <https://doi.org/10.1093/glycob/8.3.285>.
 25. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H., Van Gerven N., Slättegård R., Hernalsteens J.-P. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS ONE.* 2008;3(4):e2040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002040>.
 26. Alton G., Kjaergaard S., Etchison J.R., Skovby F., Freeze H.H. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med.* 1997;60(2):127–133. <https://doi.org/10.1006/bmme.1997.2574>.
 27. Durán J.M., Cano M., Peral M.J., Ilundáin A.A. D-mannose transport and metabolism in isolated enterocytes. *Glycobiology.* 2004;14(6):495–500. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwh059>.
 28. Sharma V., Ichikawa M., Freeze H.H. Mannose metabolism: more than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;453(2):220–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.021>.
 29. Wei Z., Huang L., Cui L., Zhu X. Mannose: Good player and assister in pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110420. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110420>.
 30. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):527–537. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.008>.
 31. Schaeffer A.J., Amundsen S.K., Jones J.M. Effect of carbohydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 1980;30(2):531–537. <https://doi.org/10.1128/iai.30.2.531-537.1980>.
 32. Altarac S., Papeš D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.* 2014;113(1):9–10. <https://doi.org/10.1111/bju.12492>.
 33. Zhou G., Mo W.J., Sebbel P., Min G., Neubert T.A., Glockshuber R. et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro fimH binding. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt_22):4095–4103. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.22.4095>.
 34. Cusumano C.K., Pinkner J.S., Han Z., Greene S.E., Ford B.A., Crowley J.R. et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(109):109ra115. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003021>.
 35. Aydin A., Ahmed K., Zaman I., Khan M.S., Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26(6):795–804. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>.
 36. Kalas V., Pinkner J.S., Hannan T.J., Hibbing M.E., Dodson K.W. et al. Evolutionary fine-tuning of conformational ensembles in FimH during host-pathogen interactions. *Sci Adv.* 2017;3(2):e1601944. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601944>.
 37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T., Canonica F., Navarra G., Ernst B. et al. Binding of the bacterial adhesin fimbria to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc.* 2019;141(2):936–944. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b10736>.
 38. Pan Y.T., Xu B., Rice K., Smith S., Jackson R., Elbein A.D. Specificity of the high-mannose recognition site between *Enterobacter cloacae* pili adhesin and HT-29 cell membranes. *Infect Immun.* 1997;65(10):4199–4206. <https://doi.org/10.1128/iai.65.10.4199-4206.1997>.
 39. Jones C.H., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Nicholes A.V., Abraham S.N., Hultgren S.J. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(6):2081–2085. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.6.2081>.
 40. Poole N.M., Green S.I., Rajan A., Vela L.E., Zeng X.-L., Estes M.K., Maresso A.W. Role for FimH in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion and translocation through the intestinal epithelium. *Infect Immun.* 2017;85(11):e00581–e00587. <https://doi.org/10.1128/IAI.00581-17>.
 41. Mydock-McGrane L.K., Hannan T.J., Janetka J.W. Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(7):711–731. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1331216>.
 42. Ohman L., Magnusson K.E., Stendahl O. Effect of monosaccharides and ethyleneglycol on the interaction between *Escherichia coli* bacteria and Octyl-Sepharose. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B.* 1985;93(2):133–138. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1985.tb02864.x>.
 43. Feenstra T., Thøgersen M.S., Wieser E., Peschel A., Ball M.J., Brandes R. et al. Adhesion of *Escherichia coli* under flow conditions reveals potential novel effects of FimH mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):467–478. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2820-8>.
 44. Ofek I., Goldhar J., Eshdat Y., Sharon N. The importance of mannose specific adhesins (lectins) in infections caused by *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1982;33:61–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6755335/>.
 45. Schwartz D.J., Kalas V., Pinkner J.S., Chen S.L., Spaulding C.N., Dodson K.W., Hultgren S.J. Positively selected FimH residues enhance virulence during urinary tract infection by altering FimH conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(39):15530–15537. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315203110>.
 46. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
 47. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(2):101–103. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
 48. Pugliese D., Acampora A., Porreca A., Schips L., Cindolo L. Effectiveness of a novel oral combination of D-Mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics in the treatment of acute cystitis in women. *Arch Ital Urol Androl.* 2020;92(1):34–38. <https://doi.org/10.4081/aiua.2020.1.34>.
 49. Phé V., Pakzad M., Haslam C., Gonzales G., Curtis C., Porter B. et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurol Urodyn.* 2017;36(7):1770–1775. <https://doi.org/10.1002/nau.23173>.
 50. Parrino B., Schillaci D., Carnevale I., Giovannetti E., Diana P., Cirrincione G., Cascioferro S. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *Eur J Med Chem.* 2019;161:154–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.036>.
 51. Mainini G., Passaro M., Schiattarella A., Francis P., Donna M.C.D., Trezza G. Prevention and treatment of cystitis during menopause: efficacy of a nutraceutical containing D-mannose, inulin, cranberry, bearberry, *Olea europaea*, *Orthosiphon* and *Lactobacillus acidophilus*. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(3):130–134. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.99567>.
 52. Domenici L., Monti M., Bracchi C., Giorgini M., Colagiovanni V., Muzii L., Panici P.B. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2920–2925. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424995/>.
 53. Alton G., Hasilik M., Niehues R., Panneerselvam K., Etchison J.R., Fana F., Freeze H.H. Direct manipulation of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 2001;8(3):285–295. <https://doi.org/10.1093/glycob/8.3.285>.
 54. Davis J.A., Freeze H.H. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1528(2–3):116–126. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(01\)00183-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00183-0).
 55. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M., De Genst E., Cools L., Wührer M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol.* 2005;55(2):441–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x>.
 56. Lopez A.I., Kumar A., Planas M.R., Li Y., Nguyen T.V., Cai C. Biofunctionalization of silicone polymers using poly(amidoamine) dendrimers and a mannose derivative for prolonged interference against pathogen colonization. *Biomaterials.* 2011;32(19):4336–4346. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.056>.
 57. Franssen M., Cook J., Robinson J., Williams N., Glogowska M., Yang Y. et al. D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections (MERIT): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(1):e037128. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037128>.
 58. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность комбинированной антибактериально-пребиотической терапии в сочетании с D-маннозой у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей. *Урология.* 2019;6(3):38–43. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.6.38-43>.
 59. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Efficacy of combined anti-bacterial-prebiotic therapy in combination with D-mannose in women with uncomplicated lower urinary tract infection. *Urologiya.* 2019;6(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2019.6.38-43>.
 60. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2021;3(3):5–12. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
 61. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya.* 2021;3(3):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
 62. Тетерина Т.А., Ищук М.П., Аполихина И.А. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивирующих циститов у беременных с применением D-маннозы: результаты проспективного рандомизированного клинического исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(9):6–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennye_podkhody_k_terapii_i_profilaktike_retsidiviruyushchikh_tsistitov_u_beremennykh_s_primene.html.
 63. Тетерина Т.А., Ищук М.П., Аполихина И.А. Modern approaches to the recurrent cystitis treatment and prevention in pregnant women using d-mannose: results of a prospective randomized clinical trial. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(9):6–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremennye_podkhody_k_terapii_i_profilaktike_retsidiviruyushchikh_tsistitov_u_beremennykh_s_primene.html.

Информация об авторах:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urotub@yandex.ru

Трейвиш Любовь Степановна, врач акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; ms.lubov_tr@mail.ru

Телина Елена Владимировна, врач акушер-гинеколог, генеральный директор, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Gynecological Department, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina, Obstetrician-Gynecologist, General Director, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; urology-avicenna@mail.ru

Особенности лечения бактериального вагиноза при беременности

В.Л. Тютюнник[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

О.И. Михайлова, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Д.Д. Мирзабекова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Частота распространения бактериального вагиноза (БВ) в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. В 37–40% данное заболевание выявляется у беременных.

Цель – оценить эффективность лечения БВ при беременности.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 женщины на сроке беременности от 22 до 30 нед., разделенные две группы: основная состояла из 30 беременных с диагностированным БВ, в контрольную входили 13 беременных с нормальным микробиоценозом влагалища. С целью определения антимикробной активности эпителия влагалища исследовали образцы вагинального отделяемого. Лечение проводилось клиндамицином по схеме 100 мг вагинально 1 раз в день на ночь в течение 3 дней.

Результаты. По результатам исследования было выявлено, что наиболее высокая активность антимикробных пептидов (АМП) обнаружена в группе здоровых беременных, что соответствует 79,1%. У беременных с БВ уровень антимикробной активности достоверно снижался по сравнению с группой здоровых беременных по мере нарастания тяжести заболевания, составляя 44,5% у женщин с легкой формой, 36,4% – со средней степенью тяжести и 33,6% – с тяжелым течением БВ. Уровень антимикробной активности в группе беременных с БВ, получивших лечение клиндамицином, достоверно повышался почти в два раза от исходных значений и составлял 86,1% у женщин с легкой формой, 78,5% – со средней степенью тяжести и 76,9% – с тяжелым течением БВ.

Выводы. Продукция эндогенных антибиотиков – АМП – обеспечивает адекватную защиту от инфекционных агентов. После проведения курса терапии клиндамицином 100 мг вагинально на ночь в течение 3 дней отмечалась нормализация уровня АМП уже через 2 нед. после лечения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, микробиоценоз влагалища, антимикробные пептиды, клиндамицин

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Особенности лечения бактериального вагиноза при беременности. *Медицинский совет.* 2022;16(14):171–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-171-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the treatment of bacterial vaginosis during pregnancy

Victor L. Tyutyunnik[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

Olga I. Mikhailova, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of bacterial vaginosis (BV) in the population ranges from 12 to 80% and depends on the cohort of examined women. Of the total confirmed cases, 37–40% are pregnant women.

Aim. To assess the effectiveness of the treatment of bacterial vaginosis (BV) in pregnant women.

Materials and methods. The study included 43 women at 22 to 30 weeks' gestation, divided into two groups: the treatment group consisted of 30 pregnant women diagnosed with BV, the control group comprised 13 pregnant women with normal vaginal microbiocenosis. To determine the antimicrobial activity of vaginal epithelium, samples of vaginal discharge were examined. The treatment was carried out using clindamycin according to the following regimen: 100 mg intravaginally per day at bedtime for 3 days.

Results. The study results showed that the highest activity of antimicrobial peptides (AMP) was found in the group of healthy pregnant women, which accounted for 79.1%. In pregnant women with BV, the level of antimicrobial activity significantly decreased as compared with the group of healthy pregnant women as the severity of the disease increased, amounting to 44.5% in women with mild BV, 36.4% in women with moderate BV and 33.6% in women with severe BV. The level of antimicrobial activity

in the group of pregnant women with BV, who received treatment with clindamycin significantly increased by almost two times from the baseline values and amounted to 86.1% in women with mild BV, 78.5% in women with moderate BV and 76.9% in women with severe BV.

Conclusion. The production of endogenous antibiotics, AMP, provides adequate protection against infectious agents. After a course of therapy with clindamycin 100 mg intravaginally at bedtime for 3 days, the AMP level normalized 2 weeks after treatment.

Keywords: bacterial vaginosis, pregnancy, antimicrobial peptides, vaginal microbiocenosis, clindamycin

For citation: Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Features of the treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):171–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-171-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее часто встречающихся патологий у женщин репродуктивного возраста является бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся нарушением микрофлоры влагалища и ассоциированный с неблагоприятными исходами беременности [1].

БВ – заболевание, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микробиоты микроаэрофильными и облигатно-анаэробными микроорганизмами. В норме микрофлора влагалища представлена разного вида лактобактериями (*Lactobacillus spp.*) аэробного и анаэробного происхождения, занимающими более 95% микрофлоры влагалища, бифидобактериями и коринебактериями, а также грамотрицательными кокками рода *Veillonella* и анаэробными грамотрицательными палочками рода *Fusobacterium*. Бифидобактерии совместно с лактобактериями защищают слизистую оболочку влагалища от воздействия патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [2, 3].

Lactobacillus обладают адгезивными свойствами, стимулируют работу иммунной системы, вследствие чего повышается выработка нейтрофилов и макрофагов, секреция интерферонов и иммуноглобулинов. Перерабатывая гликоген, содержащийся в эпителиальных клетках женщин, в молочную кислоту, лактобактерии повышают кислотность влагалища, также они продуцируют перекись водорода и лизоцим. В результате кислая среда влагалища и перекись водорода, подавляя рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, стрептококков, стафилококков, анаэробных бактерий, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), выявляемых в небольшом количестве у женщин в норме, являются мощным естественным барьером против патогенных бактерий, защищающим верхний отдел полового тракта женщины. В случае снижения уровня лактобацилл во влагалище женщины они замещаются условно-патогенной микрофлорой, в первую очередь *Gardnerella vaginalis* [4–6].

Таким образом, БВ – это невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалища и сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов в сочетании с резким снижением количества или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [7, 8].

Частота распространения БВ в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных жен-

щин. В 37–40% данное заболевание выявляется у беременных [3]. Обширные эпидемиологические исследования этого заболевания привели к выделению различных факторов риска, связанных с БВ. Социально-экономические факторы риска являются экзогенными и включают нарушение гигиены половых органов, спринцевания, наличие нескольких половых партнеров, использование внутриматочной спирали, контрацептивов, курение, наркоманию, ранний возраст начала половой жизни, заболевания, передающиеся половым путем, или иммунодефицитные состояния, такие как вирус иммунодефицита человека, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, лекарственную (антибактериальными, антимикотическими, цитостатическими, глюкокортикоидными препаратами) и лучевую терапию [7–9].

К эндогенной группе факторов риска развития БВ относятся нарушение состава вагинальной микрофлоры, уменьшение количества лактобацилл и, как следствие, снижение кислотности в вагинальной среде, гипотрофия и атрофия слизистой оболочки влагалища, гормональные изменения, наличие полипов и кист влагалища, нарушения рецепторной функции вагинального эпителия [10].

Помимо общих факторов риска, среди главных причин, которые приводят к развитию БВ у беременных, является гормональная перестройка организма, которая обычно сопровождает беременность. Гормональный дисбаланс, который нередко наблюдается в гестационный период, изменяет секрецию шейной слизи, что повышает уровень pH. Это и становится причиной нарушения нормальной микрофлоры влагалища и размножения условно-патогенных микроорганизмов, которые характерны для нормы, но при увеличении их популяции и в условиях повышенной нагрузки для женского организма способны привести к развитию заболевания [1, 10, 11].

Клиническая картина заболевания проявляется только у 50% женщин с диагностированным БВ и характеризуется беловато-серыми однородными выделениями из половых путей, распределенными по стенке влагалища, «рыбным» запахом, pH влагалища > 4,5, зудом, жжением, при этом воспалительная реакция отсутствует [8, 12].

БВ диагностируется либо по критериям Amsel, либо по шкале Nugent. Критерии Amsel чаще используются в клинической практике, поскольку они быстрее и доступнее, чем диагностика по шкале Nugent, которая была внедрена в 1991 г. как более чувствительный метод, называемый системой подсчета баллов по шкале Nugent (NSS), он

основан на окрашивании по Граму. Вагинальная микрофлора наблюдается под микроскопом, оценивается по балльной шкале, в соответствии с которой идентифицируют БВ. Показатель *Lactobacillus spp.* равен 0–4. *Gardnerella vaginalis spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* отмечены 4–6 баллами, в то время как аномальная микрофлора, содержащая большое количество анаэробных бактерий без лактобактерий, оценивается как 7–10 баллов [9, 10, 12, 13].

Для постановки диагноза БВ с учетом критериев Amsel должны присутствовать три из следующих критериев:

- выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
- значение pH вагинального отделяемого > 4,5;
- положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10%-м раствором гидроксида калия в равных пропорциях);
- обнаружение ключевых клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

Помимо нормальной микрофлоры, обладающей защитными свойствами, обязательной составной частью микроэкосистемы влагалища являются антимикробные пептиды (АМП), образуемые эпителием барьерных тканей и клетками крови (нейтрофилами). АМП обладают антимикробным действием, предотвращают колонизацию экзогенными микроорганизмами, формируя приобретенный иммунитет и участвуя в регуляции воспаления. В научной литературе можно встретить и другое название АМП – натуральные антибиотики, общее количество которых в микробиоценозе влагалища насчитывается более 500 видов [14, 15].

Помимо АМП, в формировании защитного экологического барьера участвуют и антимикробные субстанции лактобацилл, которые вместе препятствуют колонизации несвойственными данному биотопу видами микроорганизмов. Несмотря на это, до 87% женщин репродуктивного возраста имеют БВ, а частота встречаемости у беременных оценивается до 40%. По данным проведенных исследований известно, что уровень концентрации АМП имеет обратную корреляцию со степенью тяжести БВ: чем тяжелее заболевание, тем ниже уровень АМП. Учитывая снижение активности АМП, эпителий влагалища имеет меньшую способность противостоять колонизации патогенными микроорганизмами, что приводит к количественному росту факультативной микрофлоры и усугубляет течение заболевания, наблюдается его более выраженное клиническое течение [14, 15].

БВ не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска развития осложнений беременности: преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита, рождения детей с низкой массой тела, развития эндометрита после кесарева сечения, самопроизвольных аборт, преждевременных родов, что подтверждается многочисленными проведенными исследованиями по данной теме [16–18]. Так, V. Bhakta et al. (2021) оценивали распространенность БВ у беременных и риск сопутствующих осложнений. Было проведено ретроспективное исследование беременных женщин,

у которых в период с января 2018 г. по июль 2019 г. был взят мазок из влагалища на БВ, диагностированный по шкале Nugent. Из 217 женщин, включенных в исследование, у 44 был диагностирован БВ, распространенность которого составила 20,3%. БВ был в значительной степени связан с преждевременными родами, преждевременным разрывом плодных оболочек, выкидышем, асфиксией и низкой массой тела при рождении плода, госпитализацией новорожденных в отделение интенсивной терапии. Исследование подтвердило данные о том, что беременные женщины с БВ подвергаются гораздо более высокому риску неблагоприятных исходов для матери и плода [19].

Необходимость терапии БВ во время беременности не поддается сомнению, отмечается, что лечение приводит к снижению гестационных и перинатальных осложнений. Кроме того, известно, что формирование микрофлоры у новорожденных в первые часы жизни происходит за счет микрофлоры родовых путей матери. Если заселение кишечника будет происходить патогенными микроорганизмами, то будет во многом нарушена колонизационная резистентность, что скорее всего приведет к нарушению функции кишечника и снизит адаптационные возможности новорожденного и ухудшит его состояние здоровья [9, 20].

Проведено большое количество исследований, анализирующих эффективность различных методов лечения БВ и возможности их применения у беременных [21, 22]. Международные рандомизированные исследования показали, что метронидазол, противопротозойный препарат с антимикробной активностью, и клиндамицин, антибиотик широкого спектра действия из группы линкозамидов, – два стандарта, обеспечивающие индивидуальный подход к терапии БВ у беременных. Метронидазол при БВ применяется в дозах от 500 мг 3 р/сут в течение 5–7 дней. Излечение наступает у 90% пациенток. Клиндамицин имеет преимущество в виде более высокой адсорбции из кишечника и эффективнее подавляет облигатно-анаэробные микроорганизмы. Препарат назначают по 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней перорально. Клиническое излечение наступает у 91% пациенток с БВ [23, 24].

Однако вместе с высокой эффективностью перорального применения антибиотиков наблюдаются вызванные ими побочные реакции: наиболее часто у беременных развиваются диспепсические явления. Преимуществом же местной терапии являются:

- наименьшая частота возникновения побочных явлений в связи со сниженной адсорбцией препарата в системный кровоток;
- непосредственная активность препарата в очаге инфекции;
- возможность применения малых доз лекарственного средства [25].

Учитывая преимущества, местная терапия активно используется во II и III триместре беременности. В случае тяжелого течения БВ интравагинальное применение разрешено даже в I триместре беременности с учетом принципа, что предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода [26].

К наиболее безопасным местным препаратам относится клиндамицин фосфат. Механизм его действия связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом. Препарат оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов – бактерицидное, обладает широким спектром действия. Он активен в отношении микроорганизмов, вызывающих БВ: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus spp.* Несомненно, большим преимуществом является кратность и длительность терапии клиндамицином, по сравнению с пероральными препаратами, – 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней [27–30].

Учитывая вышеизложенное, интерес представляет способность восстановления активности АМП эпителием влагалища на фоне лечения БВ, что будет являться маркером эффективности местной антибактериальной терапии.

Цель исследования – оценить эффективность лечения БВ у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 43 женщины на сроке беременности от 22 до 30 нед., сформировано две группы: основная состояла из 30 беременных с диагностированным БВ, контрольная – из 13 беременных с нормальным микробиоценозом влагалища. Основная группа была разделена на 3 подгруппы в соответствии с тяжестью течения БВ: легкая, средняя и тяжелая.

Наличие и тяжесть БВ оценивали при помощи количественной шкалы Nugent (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis, 1991) (табл. 1). От 0 до 3 баллов считается показателем нормального микробиоценоза влагалища, оценка от 4 до 6 баллов является промежуточным типом микробиоценоза, 7 баллов и более – критерий БВ.

При микроскопическом исследовании мазков после окрашивания по Граму визуально оценивали наличие и обилие лактобацилл, бактероидов, грамположительных кокков и гарднерелл. Обилие выражали в баллах по 4-балльной шкале, где 0 – отсутствие данной группы микроорганизмов, 1 – единичные клетки в поле зрения, 2 – умеренное количество клеток, 3 – обилие клеток.

Тяжесть БВ оценивается с учетом клинических симптомов с использованием балльной шкалы: характер и количество выделений, зуд, воспаление и отечность перианальной зоны и стенок влагалища, жжение, боли при мочеиспускании, диспареуния.

Уровень антимикробной клеточной активности оценивали по концентрации АМП, исследуя образцы вагинального отделяемого, и определяли до лечения, затем исследование повторяли через 2 нед. после лечения одновременно с пациентками группы сравнения. Противомикробную активность определяли следующим образом: клетки трехсуточной тест-культуры *Escherichia coli* инкубировали при 32 °С и соотношении 40 мкл вагинального отделяемого с 10 мкл бактериальной суспензии 10⁴ КОЕ/мл. Далее производили посевы

● **Таблица 1.** Наличие и тяжесть бактериального вагиноза у обследованных пациенток по шкале Nugent

● **Table 1.** The presence and severity of bacterial vaginosis in the examined patients according to the Nugent scale

Баллы	Количество морфотипов		
	A – <i>Lactobacilli</i>	B – <i>Gardnerella</i>	C – <i>Mobiluncus</i>
0	Более 30	Нет	Нет
1	5–30	1	1
2	1–4	1–4	1–4
3	1	5–30	5–30
4	Нет	Более 30	Более 30

Примечание. А – лактобациллы – большие грампозитивные палочки (*Lactobacillus acidophilus*); В – вагинальная гарднерелла и бактероиды – мелкие грамвариабельные и грамотрицательные кокки (*Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides species*); С – мобилункус – изогнутые грамвариабельные палочки (*Mobiluncus species*).

из данной смеси сразу после смешивания и инкубации в течение 2 ч. Результат вычисляли выражением процента клеток, убитых в процессе инкубации. Разделение белков в образцах вагинального отделяемого проводили методом SDS-электрофореза в градиенте 5–20%-го полиакриламидного геля.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы SPSS Statistics 22.0 for Windows. Для определения статистической значимости различий применяли точный двусторонний критерий Фишера и U-тест Манна – Уитни для несвязанных совокупностей. Отношение шансов приведено с 95%-м доверительным интервалом.

С учетом описанных преимуществ (высокая биодоступность, антибактериальная активность, меньшая частота побочных явлений) лечение проводилось клиндамицином по схеме 100 мг вагинально 1 раз в день на ночь в течение 3 дней. Уровень антимикробной активности у беременных с БВ оценивался через 2 нед. после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После отбора пациенток и проведения клинико-лабораторного обследования был оценен характер микрофлоры. Выявленные микроорганизмы были условно разделены на две группы: облигатная микрофлора (лактобациллы и бактероиды) и факультативная микрофлора (кокки и гарднереллы). Результаты комплексной оценки представлены в табл. 2.

Представленные в таблице данные показывают, что наиболее высокие баллы по облигатной микрофлоре отмечались в группе беременных с нормоценозом влагалища и, наоборот, самые низкие – у беременных с тяжелой формой БВ. Наименьший показатель факультативной микрофлоры соответствовал группе здоровых беременных, при тяжелом БВ данный показатель был наибольшим. В связи с этим был сделан вывод, что облигатная и факультативная микрофлора находилась в обратной и тесной корреляционной взаимосвязи во всех группах беременных, при этом обилие факультативной микро-

флоры положительно коррелировало с тяжестью БВ, тогда как обилие облигатной микрофлоры имело обратную корреляционную связь.

Учитывая, что группе здоровых беременных соответствует обилие лактобацилл во влагалищной микрофлоре, а показатель pH является результатом метаболизма молочнокислых бактерий, самый низкий показатель pH был обнаружен в данной группе, в то время как наибольшее значение pH характеризовало пациенток с тяжелым течением БВ. Таким образом, показатели pH влагалищной среды напрямую зависели как от тяжести клинического течения БВ, так и от количественной оценки микрофлоры.

По результатам исследования было выявлено, что наиболее высокая активность АМП обнаружена в группе здоровых беременных, что соответствует 79,1%. У беременных с БВ уровень антимикробной активности достоверно снижался, по сравнению с группой здоровых беременных, по мере нарастания тяжести заболевания, составляя 44,5% у женщин с легкой формой БВ, 36,4% – со средней степенью тяжести и 33,6% – с тяжелым течением БВ ($p < 0,05$) (рис. 1). Коэффициент корреляции между противомикробной активностью АМП и степенью выраженности симптомов заболевания выявляет отрицательную связь ($r = -0,935$).

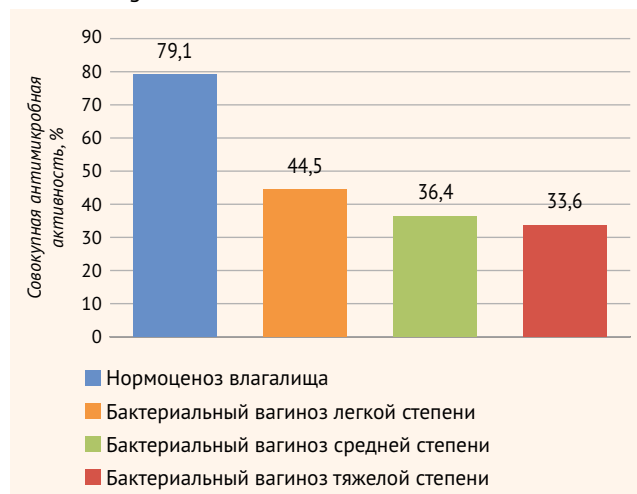
Уровень антимикробной активности в группе беременных с БВ, получивших лечение клиндамицином, достоверно повышался почти в два раза от исходных значений и составлял 86,1% у женщин с легкой формой, 78,5% – со средней степенью тяжести и 76,9% – с тяжелым течением БВ. Активность АМП в группе здоровых беременных оставалась практически неизменной по прошествии 2 нед. и составляла 78,9% (рис. 2).

ВЫВОДЫ

БВ – давно известное патологическое состояние женской половой сферы с хорошо разработанными критериями клинической диагностики (Amsel, Nugent). У беременных с БВ выявляется достоверное снижение концентраций АМП в отделяемом влагалища. Снижение антимикробной активности приводит к количественному возрастанию факультативной микрофлоры влагалища и истощению облигатной микрофлоры, что способствует более выраженному клиническому течению БВ. Таким образом, продукция эндогенных антибиотиков –

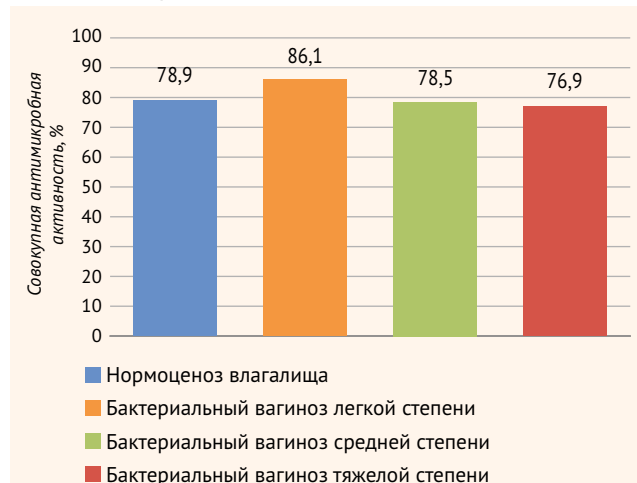
● **Рисунок 1.** Антимикробная активность вагинального отделяемого у беременных в зависимости от тяжести течения бактериального вагиноза

● **Figure 1.** Antimicrobial activity of vaginal discharge in pregnant women depending on the severity level of bacterial vaginosis



● **Рисунок 2.** Антимикробная активность вагинального отделяемого у беременных в зависимости от тяжести течения бактериального вагиноза через 2 недели после лечения клиндамицином

● **Figure 2.** Antimicrobial activity of vaginal discharge in pregnant women depending on the severity level of bacterial vaginosis 2 weeks after clindamycin therapy



● **Таблица 2.** Комплексные показатели вагинального отделяемого у пациенток с бактериальным вагинозом и нормальной вагинальной микрофлорой

● **Table 2.** Composite indicators of vaginal discharge in patients with bacterial vaginosis and in patients with normal vaginal microflora

Группа беременных	Число беременных	Тяжесть течения БВ, сумма баллов	Микрофлора, баллы		pH влагалищной среды
			Облигатная	Факультативная	
Нормоценоз	13	0	5,66 ± 0,43	1,41 ± 0,43	4,22 ± 0,25
БВ легкой степени	10	7	3,01 ± 0,42	4,62 ± 0,51	4,89 ± 0,33
БВ средней степени	8	11	3,00 ± 0,78	4,35 ± 0,89	4,85 ± 0,24
БВ тяжелой степени	12	15	2,66 ± 0,97	4,93 ± 0,62	5,13 ± 0,32

Примечание. БВ – бактериальный вагиноз.

АМП – обеспечивает адекватную защиту от инфекционных агентов. После проведения курса терапии клиндамицином 100 мг вагинально на ночь в течение 3 дней отмечалась нормализация уровня АМП уже через 2 нед. после лечения, и эти значения превосходили уровень концентрации АМП у изначально здоровых женщин.

Данные результаты отображают клиническую эффективность клиндамицина, значимость которого в лечении БВ не вызывает сомнений.



Поступила / Received 24.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022
Принята в печать / Accepted 15.07.2022

Список литературы / References

- Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):133–139. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.4.133-139>.
- Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. A new paradigm. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(4):133–139. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2016.4.133-139>.
- Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA*. 2017;30(12):15–21. <http://doi.org/10.1097/01JAA.0000526770.60197.f>.
- Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2019;131(1):8–18. <http://doi.org/10.1080/00325481.2019.1546534>.
- Redelinghuys M.J., Ehlers M.M., Dreyer A.W., Kock M.M. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(3):352–363. <http://doi.org/10.3109/1040841X.2014.954522>.
- Yudin M.H., Money D.M. No. 211-Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(8):e184–e191. <http://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.018>.
- Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223–238. <http://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>.
- Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J., Caspers M.P., de Kat Angelino-Bart A., Schuren F.H. et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. *BMC Infect Dis*. 2016;16:180. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1513-3>.
- Jayaram P.M., Mohan M.K., Konje J. Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:220–224. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.009>.
- Jin J. Screening for bacterial vaginosis during pregnancy. *JAMA*. 2020;323(13):1324. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.3690>.
- Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016;3:4. <http://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>.
- Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>.
- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. Режим доступа: https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf. *Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed. Moscow: Delovoy ekspres; 2016. 768 p. (In Russ.) Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
- Hoffman M.K., Bellad M.B., Charantimath U.S., Kavi A., Nagmoti J.M., Nagmoti M.B. et al. A comparison of colorimetric assessment of vaginal pH with Nugent score for the detection of bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;1040984. <http://doi.org/10.1155/2017/1040984>.
- Беженар В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В., Мезников А.А., Галиуллина Л.А., Зосимовский А.Ю., Позняк А.Л. Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию ципрофлоксацина – орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. *Медицинский совет*. 2021;(13):207–215. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-207-215>.
- Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Kukes I.V., Meznikov A.A., Galiullina L.A., Zosimovskiy A.Yu., Poznyak A.L. The effectiveness of a monopreparation containing a combination of ciprofloxacin – ornidazole in the treatment of infectious-inflammatory and dysbiotic vagina diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(13):207–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-207-215>.
- Mitchell C., Gottsch M.L., Liu C., Fredricks D.N., Nelson D.B. Associations between vaginal bacteria and levels of vaginal defensins in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):132.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.019>.
- Brabant G. Vaginose bactérienne et prématurité spontanée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1247–1260. <http://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.014>.
- Hu C.Y., Li F.L., Hua X.G., Jiang W., Zhang X.J. Longitudinal trajectory of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and bacterial vaginosis during pregnancy as well as the impact on pregnancy outcomes: a preliminary study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(21):3612–3617. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1469125>.
- Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. *Anaerobe*. 2016;42:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.09.001>.
- Bhakta V., Aslam S., Aljaghawani A. Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. *Afr J Reprod Health*. 2021;25(1):49–55. <https://doi.org/10.29063/ajrh.2021.25i1.6>.
- Cavera V.L., Volski A., Chikindas M.L. The natural antimicrobial subtilosin a synergizes with lauramide arginine ethyl ester (LAE), e-poly-L-lysine (polylysine), clindamycin phosphate and metronidazole, against the vaginal pathogen *Gardnerella vaginalis*. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(2):164–171. <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9183-1>.
- Sheehy O., Santos F., Ferreira E., Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):170–179. <https://doi.org/10.2174/157488631002150515124548>.
- Subtil D., Brabant G., Tilloy E., Devos P., Canis F., Fruchart A. et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2171–2179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31617-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31617-9).
- Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018;1(2):174–177. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177>.
- Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(2):174–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177>.
- Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *PMЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):307–313. Режим доступа: https://wchjournal.com/en/articles/akusherstvo/bakterialnyy_vaginoz_novye_aspekty_etiopatogeneza_i_vybora_teraevicheskikh_strategiy_307-313/. Dikke G.B. Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):307–313. (In Russ.) Available at: https://wchjournal.com/en/articles/akusherstvo/bakterialnyy_vaginoz_novye_aspekty_etiopatogeneza_i_vybora_teraevicheskikh_strategiy_307-313/.
- Haahr T., Ersbøll A.S., Karlsen M.A., Svare J., Sneider K., Hee L. et al. Appreciable uncertainty regarding benefits and risks in the treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(2):251–252. <https://doi.org/10.1111/aogs.13076>.
- Catallozzi M., Fraiz L.D., Hargreaves K.M., Zimet G.D., Stanberry L.R., Ratner A.J. et al. Pregnant women's attitudes about topical microbicides for the prevention and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Int J STD AIDS*. 2017;28(9):881–886. <https://doi.org/10.1177/0956462416679067>.
- Lamont R.F., Keelan J.A., Larsson P.G., Jørgensen J.S. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics and Gynecology guideline group's clinical recommendations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(2):139–143. <https://doi.org/10.1111/aogs.13065>.
- Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза. *PMЖ. Мать и дитя*. 2020;3(1):39–43. Режим доступа: https://wchjournal.com/articles/akusherstvo/problemy_differentsialnoy_dagnostiki_i_lecheniya_bakterialnogo_vaginoza_39-43/.
- Chilova R.A., Proklova G.F., Goncharenko N.V. Differential diagnosis and treatment for bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):39–43. (In Russ.) Available at: https://wchjournal.com/en/articles/akusherstvo/problemy_differentsialnoy_dagnostiki_i_lecheniya_bakterialnogo_vaginoza_39-43/.
- Каралетян Т.Э., Арзуманян В.Г., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Каныкина А.А. Бактериальный вагиноз и антимикробная активность во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):85–90. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.85-90>.
- Karapetyan T.E., Arzumanyan V.G., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Kanyukina A.A. Bacterial vaginosis and antimicrobial activity during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):85–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.85-90>.
- Летяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(2):100–104. <https://doi.org/10.17116/rosakush201919021100>.
- Letyaeva O.I. Bacterial vaginosis: current opportunities and prospects for long-term control. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(2):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201919021100>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.
 Написание текста – Тютюнник В.Л., Михайлова О.И.
 Сбор и анализ материала – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д.
 Статистическая обработка – Мирзабекова Д.Д.
 Обзор литературы – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.
 Перевод на английский язык – Мирзабекова Д.Д.
 Редактирование – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Contribution of authors:

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan
 Text development – Victor L. Tyutyunnik, Olga I. Mikhailova
 Material collection and analysis – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Dzhamilia D. Mirzabekova
 Statistical processing – Dzhamilia D. Mirzabekova
 Literature review – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik
 Translation into English – Dzhamilia D. Mirzabekova
 Editing – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Researcher ID: B-2364-2015; SPIN-код: 1963-1359; Authors ID: 213217; Scopus Author ID: 56190621500; tioutiunnik@mail.ru

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; omikhaylova@gmail.com

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Researcher ID: B-2370-2015; SPIN-код: 5378-8437; Authors ID: 624900; Scopus Author ID: 57008835600; kan-med@mail.ru

Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Jamilya1705@yandex.ru

Information about the authors:

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Center for Scientific and Clinical Research of the Department for Organization of Scientific Activities, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Researcher ID: B-2364-2015; Authors ID: 213217; Scopus Author ID: 56190621500; tioutiunnik@mail.ru

Olga I. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; omikhaylova@gmail.com

Natalya E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; Scopus Author ID: 57008835600; kan-med@mail.ru

Dzhamilya D. Mirzabekova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита

А.А. Одыванова✉, lina6345@yandex.ru, Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская, А.Е. Донников, А.Т. Уруймагова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова, Э.Р. Довлетханова, К.И. Гусаков, М.А. Кепша

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В настоящее время цервициты неспецифической этиологии являются одной из актуальных проблем современной гинекологии в связи с крайне высокой частотой их встречаемости, склонностью к хроническому рецидивирующему течению, негативным влиянием на репродуктивное здоровье, риском развития целого ряда осложнений. Убедительно показана роль нарушений влагалищного микробиоценоза и локального иммунного статуса в развитии хронического неспецифического цервицита (ХНЦ). Замещение лактобацилл преимущественно анаэробными микроорганизмами (*Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus spp.* и *Bacteroides spp.*), характерное для бактериального вагиноза, крайне часто выявляется у пациенток с ХНЦ. Особое значение с точки зрения уточнения патофизиологических механизмов развития и разработки новых диагностических и прогностических маркеров, а также персонализации терапии ХНЦ имеет изучение цитокинового статуса. Для цервицитов и других воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей характерно увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов с одновременным угнетением образования противовоспалительных цитокинов. Выявлены значительные разнонаправленные изменения баланса содержания про- и противовоспалительных цитокинов при активном и хроническом вялотекущем цервиците. Следует отметить, что несмотря на разнообразие предложенных подходов к терапии ХНЦ, в настоящее время эта проблема крайне далека от своего решения. Одним из перспективных направлений является персонализация терапии ХНЦ на основании молекулярно-генетических маркеров (полиморфизмы генов цитокинов, Toll-like рецепторов, генов системы детоксикации). Применение такого персонализированного подхода может позволить значительно повысить эффективность лечения ХНЦ и снизить риск развития рецидивов заболевания.

Ключевые слова: хронический цервицит, неспецифический хронический цервицит, микробиота влагалища, влагалищный микробиоценоз, бактериальный вагиноз

Для цитирования: Одыванова А.А., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Донников А.Е., Уруймагова А.Т., Абакарова П.Р., Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Кепша М.А. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита. *Медицинский совет.* 2022;16(14):178–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-178-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis

Angelina A. Odyvanova✉, lina6345@yandex.ru, Elena A. Mezhevitinova, Vera N. Prilepskaya, Andrey E. Donnikov, Ada T. Uruymagova, Patimat R. Abakarova, Niso M. Nazarova, Elmira R. Dovletkhanova, Kirill I. Gusakov, Maria A. Kepshe

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Currently, cervicitis of nonspecific etiology is one of the urgent problems of modern gynecology due to the extremely high frequency of their occurrence, a tendency to a chronic relapsing course, a negative impact on reproductive health, and the risk of developing a number of complications. The role of violations of vaginal microbiocenosis and local immune status in the development of CNC has been convincingly shown. The replacement of lactobacilli with predominantly anaerobic microorganisms (*Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus spp.* and *Bacteroides spp.*), characteristic of bacterial vaginosis, is extremely often detected in patients with CNC. Of particular importance from the point of view of clarifying the pathophysiological mechanisms of development and the development of new diagnostic and prognostic markers, as well as the personalization of CNC therapy, is the study of the cytokine status. Cervicitis and other inflammatory diseases of the lower genital tract are characterized by an increase in the expression of pro-inflammatory cytokines with simultaneous inhibition of the formation of anti-inflammatory cytokines. Significant multidirectional changes in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines were revealed in active and chronic sluggish cervicitis. It should be noted that, despite the variety of proposed approaches

to CNC therapy, this problem is still far from being solved to date. One of the promising directions is the personalization of CNC therapy based on molecular genetic markers (polymorphisms of cytokine genes, Toll-like receptors, genes of the detoxification system). The use of such a personalized approach can significantly increase the effectiveness of CNC treatment and reduce the risk of disease recurrence.

Keywords: chronic cervicitis, nonspecific chronic cervicitis, vaginal microbiota, vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis

For citation: Odyvanova A.A., Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N., Donnikov A.E., Uruymagova A.T., Abakarova P.R., Nazarova N.M., Dovletkhanova E.R., Gusakov K.I., Kepsha M.A. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-178-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, что связано с высокой частотой их встречаемости, негативным влиянием на репродуктивную функцию и качество жизни пациенток [1–7]. Несмотря на достижения в области разработки новых методов диагностики и лечения ВЗОМТ, до настоящего времени их распространенность остается крайне высокой. По разным данным, ВЗОМТ выявляются у 50–65% пациенток репродуктивного возраста [8]. Однако не менее значимы и актуальны исследования, затрагивающие нижние отделы генитального тракта.

Среди воспалительных заболеваний нижних отделов органов репродуктивной системы первостепенное значение по распространенности занимают цервициты – воспалительные заболевания шейки матки (ШМ), вызванные в большинстве случаев условно-патогенной микрофлорой [9–13]. В последние годы убедительно показана роль хронического воспалительного процесса в ШМ в инициации канцерогенеза и развитии рака ШМ (РШМ) [14]. Хроническое воспаление является важным фактором развития интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia (CIN)), т. к. оно нарушает нормальное обновление клеточного пласта эпителия. В связи с этим наличие хронического цервицита, особенно у пациенток, инфицированных онкогенными вирусами папилломы человека, имеет большое значение в плане риска развития РШМ [15].

По характеру течения цервициты подразделяются на острые и хронические. С клинической точки зрения, большое значение имеет разделение цервицитов по этиологии. Выделяют специфические цервициты (являются следствием инфекций, передаваемых половым путем) и неспецифические (обуславливаются условно-патогенной микрофлорой) [4]. Специфические цервициты развиваются при гонорее, хламидиозе, трихомонозе, туберкулезе, вирусных заболеваниях. Среди возбудителей хронических неспецифических цервицитов (ХНЦ) ведущее значение имеют кишечная палочка, протей, клебсиелла, стрептококки и стафилококки, бактероиды и др. условно-патогенные возбудители, которые нередко выявляются в ассоциации. На долю ХНЦ приходится до 90% случаев хронических цервицитов [16], хотя в некото-

рых работах получены и более низкие значения. В исследовании S.N. Taylor et al., опубликованном в 2013 г., при скрининге 577 пациенток цервицит был выявлен в 23% случаев, при этом в 61% случаев после исключения инфекций, передаваемых половым путем, был диагностирован неспецифический цервицит.

Большое значение в развитии ХНЦ имеют нарушения нормальной микрофлоры влагалища и местного иммунного гомеостаза [17, 18]. Основными клиническими проявлениями ХНЦ являются зуд, жжение, диспареуния, выделения из половых путей. Данные о частоте встречаемости бессимптомных и скрытых форм в литературе весьма противоречивы, что, вероятно, связано с особенностью обследованных групп пациентов. Примерно у трети пациенток с ХНЦ отмечается болевой синдром. В то же время в группе пациенток с неактивным ХНЦ доля пациенток с субъективно бессимптомным течением составляет около 50%. Следует отметить, что на частоту субъективных жалоб пациенток с ХНЦ, по-видимому, влияет наличие сопутствующей патологии (вульвовагинит, сальпингоофорит, цистит и др.).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА. РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ

В качестве этиологических факторов развития ХНЦ в большинстве случаев выступает условно-патогенная микрофлора: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Aerobic vaginitis* и др. Известно, что воспалительный процесс имеет определенную этапность и включает стадии альтерации, экссудации и пролиферации. При развитии цервицита на стадии альтерации наблюдается повреждение поверхностного эпителия ШМ с обнажением базального слоя. Также характерны нарушение межклеточных взаимодействий и активация различных клеток, участвующих в иммунном ответе (макрофаги, нейтрофилы, различные субпопуляции лимфоцитов и др.), которые обеспечивают развитие выраженной сосудистой реакции. Большое значение на этом этапе имеет секреция активированными клетками иммунной системы цитокинов, простагландинов, активных форм кислорода и других биологически активных веществ.

Морфологически для активного ХНЦ характерна выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки – инфильтрация нейтрофилами, полнокровие и отек на фоне хронического воспаления (фиброз, инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами). При неактивном ХНЦ морфологически выявляется менее выраженная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами, на фоне фиброза без признаков полнокровия и отека.

На стадии пролиферации происходит репарация тканей, которая при ХНЦ имеет затяжное течение [19]. Хроническое течение цервицита характеризуется преобладанием в составе инфильтрата плазматических клеток. Избыточная пролиферация соединительной ткани при ХНЦ может сопровождаться гипертрофией ШМ.

В большом количестве исследований показано, что развитие ХНЦ обусловлено снижением системного и местного иммунитета [10, 20, 21]. Под термином «местный иммунитет» понимают комплекс иммунных реакций, обеспечивающих защиту тканей, непосредственно контактирующих с внешней средой. В формировании местного иммунитета влагалища ведущая роль принадлежит мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани.

Важнейшую роль в формировании местного иммунитета влагалища и ШМ играет микробиота. Микробиота представляет собой экосистему микроорганизмов (бактерии, вирусы и грибки), которые населяют эпидермис и слизистые оболочки различных органов и систем [22, 23]. Согласно современным представлениям, микробиоценоз влагалища представляет собой экологически и пространственно обособленную часть микробиоценоза человека, которая состоит из нескольких близких с генетической точки зрения типов микроорганизмов, связанных между собой сходными требованиями к условиям среды обитания.

Изменения количественного и качественного состава микробиоты показаны при многих заболеваниях. Компоненты микробиоты выполняют не только защитную роль в отношении патогенов и токсинов, но и обладают множеством других функций, включая крайне активное участие в обеспечении иммунной защиты [24]. Микробиота влагалища играет важную роль в защите от роста патогенной микрофлоры и обеспечении нормального протекания беременности. Также доказано участие микробиоты влагалища в формировании местной иммунологической толерантности во время беременности и инвазии трофобласта [22, 25]. Изменения влагалищного микробиома стойко ассоциированы с увеличением частоты инфекций, передаваемых половым путем, повышенным риском инфицирования ВИЧ, развитием различных вариантов ВЗОМТ, риском выкидыша и преждевременных родов [9, 26–28].

В норме в составе влагалищной микробиоты преобладают *Lactobacillus spp.*, которым принадлежит решающая роль в снижении pH до 3,5–4,0 за счет выработки молочной кислоты, что предотвращает рост патогенной микрофлоры [25]. Кроме лактобацилл, в состав влагалищного микробиома входят анаэробные и факультативные анаэробные бактерии и грибки рода *Candida*. Нормальная микрофлора в норме обладает протективным эффектом

и предотвращает проникновение микроорганизмов в ШМ. Кроме молочной кислоты, обеспечивающей снижение pH, лактобациллы выделяют перекись водорода и некоторые другие соединения с бактерицидными свойствами [29]. Во влагалище выявлено около 20 видов лактобацилл, при этом в норме отмечается преобладание одного или двух видов. Чаще всего преобладают *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii*. Необходимо отметить, что описаны случаи, когда лактобациллы даже в норме не являются доминирующим видом в составе влагалищного микробиома [30].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА

Цервицит часто сочетается с вагинитом специфической и неспецифической этиологии, эндометритом, сальпингитом и сальпингоофоритом, также может осложняться развитием гнойно-септических заболеваний, хронической тазовой боли [31].

Основным целями терапии пациенток с ХНЦ являются [5]:

- купирование воспалительного процесса за счет применения этиотропной терапии;
- устранение факторов, способствующих поддержанию хронического процесса и рецидивированию заболевания;
- восстановление нормального микробиоценоза влагалища при выявлении бактериального вагиноза.

Первым и основным шагом лечения урогенитальных инфекций в гинекологической практике является применение специфической этиотропной терапии (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. В настоящее время подходы к этиотропной терапии урогенитальных инфекций в гинекологии являются достаточно хорошо разработанными и стандартизированными. Выбор метода антибактериальной терапии зависит от выявленного возбудителя при проведении микробиологической диагностики или полимеразной цепной реакции в реальном времени [5, 9, 10, 31, 32].

В настоящее время для лечения инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта используются как системные, так и местные лекарственные препараты. Учитывая, что в большинстве случаев при ХНЦ развитие заболевания обусловлено целым рядом условно-патогенных микроорганизмов, по мнению большинства авторов, предпочтение для проведения этиотропной терапии необходимо отдавать комбинированным антибактериальным препаратам. Кроме того, необходимо учитывать, что конкретный возбудитель инфекционного процесса выявляется при ХНЦ и вагинитах достаточно редко. Полиэтиологичность инфекционного процесса, растущая антибиотикорезистентность делают оправданным применение комбинированных антибактериальных препаратов и местных антисептиков [9, 10, 31].

Показана высокая эффективность применения комбинированного препарата, содержащего тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 мг), нистатин (100 000 Е) и пред-

низолон (3 мг), который за счет широкого спектра действия входящих в его состав компонентов обеспечивает стойкий клинический и бактериологический эффект при неспецифических вагинитах и цервицитах, вызванных разнообразными микроорганизмами, в т. ч. при микстинфицировании [31].

В проведенных исследованиях показана высокая эффективность оригинального отечественного препарата для местного применения, содержащего орнидазол (500 мг), неомицина сульфат (65 000 ЕД), преднизолон (в форме натрия фосфата в дозе 3 мг), эконазол (в форме нитрата в дозе 100 мг). Данный препарат обладает комбинированным антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и противоаллергическим эффектом. Его применение показано для эмпирической местной терапии при бактериальном вагинозе, бактериальном вагините, вульвовагините, цервицитах неспецифической этиологии [32]. Другим препаратом для местного применения, доказавшим свою эффективность при хронических вагинитах и цервицитах, является комбинация хлоргексидина и декспантенола, которая обладает антисептическим, регенерирующим и метаболическим действием [10].

В настоящее время большое внимание при лечении пациенток с ХНЦ уделяется восстановлению нормальному микробиоценозу влагалища. В Российской Федерации в качестве основы терапии применяется двухэтапный способ лечения бактериального вагиноза. На первом этапе проводится эрадикация микроорганизмов, обуславливающих развитие бактериального вагиноза, с созданием оптимальной биохимической микросреды для восстановления нормального микробиоценоза влагалища. На втором этапе осуществляется восстановление количественного состава лактобактерий за счет применения пробиотиков [33]. Согласно рекомендациям Centers for Disease Control and Prevention (CDC), опубликованным в 2015 и в 2021 гг., при бактериальном вагинозе достаточно провести только первый этап, включающий назначение системных или локальных антибактериальных препаратов (например, метронидазол или клиндамицин *per os* в течение 7 дней, или гель метронидазола, или *per vaginam* в течение 5 дней). Сходные назначения были представлены в рекомендациях International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), опубликованных в 2018 г. [34]. Следует отметить, что в рекомендациях CDC, изданных в 2021 г., отмечается, что до настоящего времени отсутствуют данные клинических исследований, в которых бы проводилось прямое сравнение пероральной и местной антибактериальной терапии при бактериальном вагинозе [35]. Относительно проведения второго этапа с назначением пробиотиков в рекомендациях CDC, опубликованных в 2015 и в 2021 гг., отмечается, что осуществленные к настоящему времени исследования не подтверждают эффективность применения пробиотических препаратов для терапии бактериального вагиноза [35]. В рекомендациях IUSTI, опубликованных в 2018 г., отмечается, что эффективность пробиотиков для лечения и профилактики бактериального вагиноза была

показана в одном из метаанализов [36], однако для их применения в клинической практике необходимо проведение более качественных исследований [34].

В отечественных рекомендациях для проведения первого этапа лечения бактериального вагиноза предусмотрено назначение местных антисептиков или кислот (молочная кислота или хлоргексидин), в качестве альтернативы возможно использование комбинированных препаратов для местного применения, включающих в свой состав антибактериальные вещества и преднизолон (например, орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 МЕ + эконазол 100 мг + преднизолон 3 мг *per vaginam*) [33]. Показана эффективность местных антисептиков и кислот при бактериальном вагинозе [33, 37]. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении хлоргексидина для местного применения, который, по данным рандомизированных исследований и метаанализов, может рассматриваться в качестве сопоставимой по эффективности альтернативы метронидазолу на первом этапе лечения бактериального вагиноза [33].

Среди антисептических препаратов для местного применения также необходимо отметить деквалиния хлорид, обладающий высокой антимикробной активностью. В клиническом исследовании с включением 96 пациенток с бактериальным вагинозом показана высокая эффективность применения этого препарата на первом этапе лечения [38]. Следует также отметить, что этот препарат в комбинации с ацидофильными лактобактериями способен более эффективно по сравнению с монотерапией клиндамицином предотвращать рецидивы бактериального вагиноза, а также приводить к исчезновению воспалительной реакции ШМ и редукции эпителиальных изменений атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)) [39]. Для второго этапа терапии применяются вагинальные препараты пробиотиков, содержащих лактобактерии, эффективность которых была показана в ряде рандомизированных клинических исследований [40–43].

В то же время проведение только этиотропной терапии при ХНЦ не всегда является достаточно эффективным. Было доказано, что стандартный курс антибактериальной терапии эффективен только в 57,9% случаев. С учетом современных данных о роли нарушений микробиоценоза влагалища и снижения местного иммунитета в развитии ХНЦ многие авторы рекомендуют добавлять к этиотропной терапии адъювантную терапию, включающую, в частности, применение иммуномодуляторов и средств, направленных на коррекцию микробиоценоза влагалища [10, 12, 23]. Среди перспективных, но недостаточно изученных направлений терапии ХНЦ следует отметить локальную цитокинотерапию с применением препарата природных противомикробных пептидов и цитокинов [18, 44–46]. В то же время важно учитывать, что в настоящее время отсутствуют общепринятые стандарты выбора иммуномодулятора для лечения ХНЦ. Также не разработана тактика дифференцированного применения иммуномодуляторов в зависимости от цитокинового профиля и молекулярно-генетических особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время цервициты неспецифической этиологии являются одной из актуальных проблем современной гинекологии в связи с крайне высокой частотой их встречаемости, склонностью к хроническому рецидивирующему течению, негативным влиянием на репродуктивное здоровье, риском развития целого ряда осложнений. Убедительно показана роль нарушений влагалищного микробиоценоза и локального иммунного статуса в развитии ХНЦ. Большое значение в патогенезе ХНЦ имеют нарушения цитокинового баланса с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов. Следует отме-

тить, что несмотря на разнообразие предложенных подходов к терапии ХНЦ, в настоящее время эта проблема крайне далека от своего решения. Одним из перспективных направлений является персонализация терапии ХНЦ на основании молекулярно-генетических маркеров (полиморфизмы генов цитокинов, Toll-like рецепторов, генов системы детоксикации). Применение такого персонализированного подхода может позволить значительно повысить эффективность лечения ХНЦ и снизить риск развития рецидивов заболевания.



Поступила / Received 27.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2022
Принята в печать / Accepted 22.06.2022

1.

Список литературы / References

- Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э., Жорова В.Е., Батырова З.К., Власова Г.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(3):12–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35564166>.
- Buralkina N.A., Katkova A.S., Arutyunova E.E., Zhorova V.E., Batyrova Z.K., Vlasova G.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). *Gynecology*. 2018;20(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35564166>.
- Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов. *Акушерство и гинекология*. 2012;(4–1):83–86. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Vozmozhnosti-kompleksnogo-lecheniya-hronicheskikh-cervicitov.html>.
- Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Possibilities of combination treatment for chronic cervicitis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2012;(4–1):83–86. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Vozmozhnosti-kompleksnogo-lecheniya-hronicheskikh-cervicitov.html>.
- Савельева И.В., Полянская И.Б., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Широкова О.В., Гимп М.В. и др. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский совет*. 2018;(13):104–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-104-108>.
- Savelyeva I.V., Polyanskaya I.B., Galyanskaya E.G., Shevlyagina L.S., Shirokova O.V., Gimp M.V. et al. Improving outcomes in the treatment of chronic cervicitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(13):104–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-104-108>.
- Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. *РМЖ*. 2011;(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vospalitelnyye_zabolevaniya_organov_malogo_taza_diagnosticheskie_kriterii_i_principy_lecheniya/?ysclid=l4wcalgt0f409666360.
- Serov V.N., Dubnitskaya L.V., Tyutyunnik V.L. Pelvic inflammatory diseases: diagnostic criteria and principles of treatment. *RMJ*. 2011;(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vospalitelnyye_zabolevaniya_organov_malogo_taza_diagnosticheskie_kriterii_i_principy_lecheniya/?ysclid=l4wcalgt0f409666360.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.) *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. (eds.) *Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Curry A., Williams T., Penny M.L. Pelvic Inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):357–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524362/>.
- Leyssens A., Vanhoenacker F.M., Libeer C. Pelvic inflammatory disease. *JBR–BTR*. 2011;94(3):128–129. <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.540>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымух Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беженар В.Ф., Сутурина Л.В. и др. *Воспалительные болезни женских половых органов: клинические рекомендации*. М.; 2021. 46 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr643.pdf>.
- Adamyany L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Bezhenar V.F., Sutyurina L.V. *Inflammatory diseases of the female genital organs: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 46 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr643.pdf>.
- Амирханян А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Костава М.Н., Асатурова А.В. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):22–27. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.22-27>.
- Amirkhanyan A.S., Prilepskaya V.N., Baimamova G.R., Burmenskaya O.V., Kostava M.N., Asaturova A.V. Chronic cervicitis: current opportunities for diagnosis and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(4):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.22-27>.
- Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(3):17–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-17-23>.
- Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-17-23>.
- Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium Medicum*. 2014;(16):51–55. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94045>.
- Rogovskaya S.I. Vaginal microbiocenosis and cervical pathology. *Consilium Medicum*. 2014;(16):51–55. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94045>.
- Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В., Скупова И.Н. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):70–75. Режим доступа: <https://www.firm.ru/assets/dynamic/2015/12/Rogozhina-Neufeld-article-Vagiferon-in-women-with-vaginitis-and-nonspecific-cervicitis.pdf>.
- Rogozhina I.E., Neufeld I.V., Stolyarova U.V., Skupova I.N. Treatment optimization in women with recurrent vaginitis and nonspecific cervicitis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(1):70–75. (In Russ.) Available at: <https://www.firm.ru/assets/dynamic/2015/12/Rogozhina-Neufeld-article-Vagiferon-in-women-with-vaginitis-and-nonspecific-cervicitis.pdf>.
- Ollendorff A.T., Karjane N.W. Cervicitis. *Medscape*. 2017;(2):09. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/253402-overview>.
- Iqbal U., Wills C. Cervicitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562193/>.
- Deivendran S., Marzook K.H., Pillai M.R. The role of inflammation in cervical cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:377–399. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_15.
- Jayakumar N.K.B. Cervicitis: how often is it non-specific? *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):EC11–EC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11594.5673>.
- Серов В.Н., Твердикова М.А., Ревазова З.В. Обоснование применения иммунокорригирующей терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2012;(21):1078–1083. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Obosnovanie_prime-neniya_immunokorrigiruyushey_terapii_pri_vospalitelnykh_zabolevani-yah_organov_malogo_taza/?ysclid=l65iu229ql87296989.
- Serov V.N., Tverdikova M.A., Revazova Z.V. Rationale for the use of immunocorrection therapy in inflammatory diseases of the pelvic organs. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2012;(21):1078–1083. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Obosnovanie_prime-neniya_immunokorrigiruyushey_terapii_pri_vospalitelnykh_zabolevani-yah_organov_malogo_taza/?ysclid=l65iu229ql87296989.

18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах. *Доктор.Ру*. 2020;19(6):57–62. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62>.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Shmatkova A.S., Kovaleva T.D. Difficulties in diagnosing and preventing recurrence of chronic cervicitis and vaginitis. *Doktor.Ru*. 2020;19(6):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62>.
19. Столярова У.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н., Кузнецова М.В., Кузнецов Н.С., Асыркин А.С. Оптимизация тактики обследования и лечения женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки при хронических цервицитах и вагинитах. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(19):8–14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-19-8-14>.
Stolyarova U.V., Rogozhina I.Ye., Skupova I.N., Kuznetsova M.V., Kuznetsov N.S., Asyrkin A.S. Optimization of the tactics of examination and treatment of women of reproductive age with cervical pathology in chronic cervicitis and vaginitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(19):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-19-8-14>.
20. Masson L., Arnold K.B., Little F., Milsana K., Lewis D.A., Mkhize N. et al. Inflammatory cytokine biomarkers to identify women with asymptomatic sexually transmitted infections and bacterial vaginosis who are at high risk of HIV infection. *Sex Transm Infect*. 2016;92(3):186–193. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052072>.
21. Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamielien H. et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicenter validation study. *Sex Transm Infect*. 2019;95(1):5–12. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053506>.
22. Alhabardi S.M., Edris S., Bahieldin A., Al-Hindi R.R. The composition and stability of the vaginal microbiome of healthy women. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(8):2045–2051. <https://doi.org/10.47391/JPMA.1465>.
23. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project. *Nature*. 2019;569(7758):641–648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>.
24. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M.S., Schiavi E., Cutone A. et al. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front Immunol*. 2018;9:376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00376>.
25. Saraf V.S., Sheikh S.A., Ahmad A., Gillevet P.M., Bokhari H., Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021;203(7):3793–3802. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>.
26. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):135–142. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.135-142>.
Bebneva T.N., Dikke G.B. Risk for miscarriage and premature birth in women with HPV infection and recurrent vaginal dysbiosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(2):135–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.135-142>.
27. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in pre-term birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:103–113. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006>.
28. Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weintraub A.Y. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>.
29. Tachedjian G., O'Hanlon D.E., Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3>.
30. Raj J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCutle S.L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
31. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Малова И.О., Серов В.Н., Аполихина И.А., Мелкумян А.Г. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):70–75. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniyu-bolnyh-urogenitalnyimi-zabolevaniyami-vyzvannymi-Ureaplasma-spp-Mycoplasma-hominis.html>.
Rakhmatulina M.R., Sokolovskiy E.V., Malova I.O., Serov V.N., Apolikhina I.A., Melkumyan A.G. Federal clinical guidelines for the management of patients with urogenital diseases caused by *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(4):70–75. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniyu-bolnyh-urogenitalnyimi-zabolevaniyami-vyzvannymi-Ureaplasma-spp-Mycoplasma-hominis.html>.
32. Волков В.Г., Захарова Т.В. Применение препарата, содержащего орнидазол-неомусин-преднизолон-эконазол, для эмпирического лечения вагинальных инфекций. *Гинекология*. 2020;22(4):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200304>.
Volkov V.G., Zakharova T.V. Use of a drug containing ornidazole-neomycin-prednisolone-econazole for the empirical treatment of vaginal infections. *Gynecology*. 2020;22(4):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200304>.
33. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*. М.; 2019. Режим доступа: https://rniap.ru/images/DOC/klin_protokol/new/patologicheskie_vydeleniya_iz_polovyh_putey.pdf.
Prilepskaya V.N., Kira E.F. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge*. Moscow; 2019. (In Russ.) Available at: https://rniap.ru/images/DOC/klin_protokol/new/patologicheskie_vydeleniya_iz_polovyh_putey.pdf.
34. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) international union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
35. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. <https://doi.org/10.1093/cid/cir694>.
36. Hanson L., VandeVusse L., Jerme M., Abad C.L., Safdar N. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review. *J Midwifery Womens Health*. 2016;61(3):339–355. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12472>.
37. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):59–67. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
Kira E.F., Prilepskaya V.N., Kostava M.N., Gamirova E.V., Dovletkhanova E.R., Dushkina E.A. et al. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2012;(7):59–67. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
38. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *Russian journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):26–32. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32
39. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Неспецифические цервициты, вагиниты. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9. Прил.):11–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Nespecificcheskie-cervicity-vaginity.html>.
Apolikhina I.A., Ehfendieva Z.N. Non-specific cervicitis, vaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(9_Suppl):11–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Nespecificcheskie-cervicity-vaginity.html>.
40. Chauhan A., Pandey N., Desai A., Raithatha N., Patel P., Choksi Y. et al. Association of TLR₄ and TLR₉ gene polymorphisms and haplotypes with cervicitis susceptibility. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0220330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220330>.
41. Taylor S.N., Lensing S., Schwebke J., Lillis R., Mena L.A., Nelson A.L. et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. *Sex Transm Dis*. 2013;40(5):379–385. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31828bfbcb1>.
42. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. *Гинекология*. 2019;21(1):69–74. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190220>.
Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. *Gynecology*. 2019;21(1):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190220>.
43. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Новикова Е.П., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Безнощенко О.С. Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы). *Гинекология*. 2013;15(3):46–51. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28225>.
Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Novikova E.P., Trofimov D.Yu., Burmenskaya O.V., Beznoschenko O.S. Immunologic and molecular-biological markers associated with chronic cervicitis. *Gynecology*. 2013;15(3):46–51. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28225>.
44. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Данелян С.Ж., Свитич О.А., Залесская С.А. и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(2):48–56. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-48-56>.
Dobrokhotova Y.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Danelyan S.Zh., Svitich O.A., Zalesskaya S.A. et al. Colonization resistance and levels of innate immune factors of the vaginal mucosa in patients with chronic endometritis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(2):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-48-56>.

45. Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокинотерапия в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;(4):21–26. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/problem-reprodukt-sii/2013/4/031025-7217201345?ysclid=l4whavazl4367855408>.
Koreeva N.V., Dobrokhotova Yu.E. Topical cytokinotherapy in gynecological practice (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(4):21–26. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/problem-reprodukt-sii/2013/4/031025-7217201345?ysclid=l4whavazl4367855408>.
46. Хурасева А.Б., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И., Роговская С.И. Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;(3):48–51. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>.
Khuraseva A.B., Gaidarova A.Kh., Manzhosova M.I., Rogovskaya S.I. Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;(3):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>.

Информация об авторах:

Одыванова Ангелина Александровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2826-9111>; lina6345@yandex.ru

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; mejevitinova@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>; vprilepskaya@mail.ru

Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>; donnikov@dna-technology.ru

Уруймагова Ада Тимуровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>; ada.uruimagova@yandex.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>; abakarova2002@mail.ru

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>; grab2@yandex.ru

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>; eldoc@mail.ru

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>; kigusakov@gmail.com

Кепша Мария Александровна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>; infino-creative@mail.ru

Information about the authors:

Angelina A. Odyvanova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2826-9111>; lina6345@yandex.ru

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; mejevitinova@mail.ru

Vera N. Prilepskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Master of Science of the Russian Federation, Head of Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>; vprilepskaya@mail.ru

Andrey E. Donnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Molecular Genetic Methods, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>; donnikov@dna-technology.ru

Ada T. Uruymagova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>; ada.uruimagova@yandex.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>; abakarova2002@mail.ru

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>; abakarova2002@mail.ru

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>; eldoc@mail.ru

Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>; kigusakov@gmail.com

Maria A. Kepsha, Resident Physician, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>; infino-creative@mail.ru

Место вирома в репродуктивном здоровье женщин

Л.Ю. Карахалис^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Т.С. Кононенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkots@yandex.ru

А.Р. Жигаленко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1

Резюме

Введение. Экосистема влагалища богата бактериями, грибами, простейшими, а также вирусами, которые сегодня объединены понятием «виром». Отсутствие достаточных знаний о роли вирома, особенно его влиянии на репродуктивное и сексуальное здоровье, ставит задачу, направленную на изучение научной литературы, посвященной этому вопросу.

Цель – представить современные данные о влагалищном виrome, его взаимоотношении с влагалищной микробиотой и связи с неблагоприятными исходами беременности, а также воздействию его на сексуальное и репродуктивное здоровье.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ литературных данных, посвященных виromу влагалища, опубликованных за последние годы. Были использованы следующие источники: PubMed, E-library, Scopus.

Результаты. Анализ научной литературы продемонстрировал важность изучения вирома влагалища, его роль в развитии гинекологической и акушерской патологии, взаимосвязь влагалищных вирусов с микробиотой влагалища и иммунной системой организма хозяина. Любой дисбаланс этого взаимоотношения может способствовать неблагоприятным репродуктивным исходам, включая бесплодие.

Заключение. Растущий интерес к изучению влагалищного вирома требует стандартизации лабораторных протоколов и технологий, включая идентификацию РНК-вирусов. Однако имеются ограничения в изучении влагалищного вирома в методологическом и аналитическом плане. Имеется предположение, что влагалищный виром представляет собой недостающую связь между бактериями женского урогенитального тракта, защитными свойствами слизи и неблагоприятными исходами репродуктивной системы. В связи с этим весьма перспективными являются будущие исследования, дающие оценку влагалищного вирома в балансе между здоровьем и болезнью.

Ключевые слова: влагалищный виром, микробиота, бактериом, репродуктивное здоровье, урогенитальный тракт

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р. Место вирома в репродуктивном здоровье женщин. *Медицинский совет.* 2022;16(14):185–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-185-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of virome in women's reproductive health

Liudmila Yu. Karakhalis^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkots@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia

Abstract

Introduction. The vaginal ecosystem is rich in bacteria, the simplest, fungi as well as viruses that are now introduced by the concept of virome. The lack of knowledge of the role of the virome, especially its impact on reproductive and sexual health, aims to study scientific literature on this issue.

The purpose of this review is to provide up-to-date data on vaginal virome, its relationship with vaginal microbiota and outcomes of pregnancy, and its impact on reproductive and sexual health.

Material and methods. An information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, eLibrary.ru); literature sources for period 2016–2021 were analyzed.

Results. The analysis of the scientific data demonstrated the importance of studying the vaginal virome, its role in the development of gynecological and obstetric pathologies the relationship of vaginal viruses with microbiota and immune system of the host organism. And any imbalance of this relationship can contribute to adverse reproductive outcomes, including the infertility.

Conclusion. The growing interest in the investigation of vaginal virome requires standardization of laboratory protocols and technologies, including the identification of RNA viruses. However, there are methodological and analytical restrictions on the vaginal virome research. It is suggested that vaginal virome is the missing link between the bacteria of the female genital tract with protective properties of the mucous membranes and adverse reproductive outcomes. In this regard, future studies that assess vaginal virome in the balance between disease and health are very promising.

Keywords: vaginal virome, microbiota, bacteriome, reproductive health, urogenital tract

For citation: Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S., Zhigalenko A.R. The place of virome in women's reproductive health. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-185-192>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивный тракт женщин представляет собой динамичную композиционную экосистему, где хозяин вовлечен в сложную схему взаимодействия с микробиомом, состоящим из бактерий и простейших (бактериом), грибов (фунгом), вирусов (виром) и изредка протозойных паразитов [1, 2].

Известно, что микробиом репродуктивного тракта женщин играет важную защитную роль в поддержании влагалищного здоровья и предотвращения таких заболеваний, как бактериальный вагиноз, дрожжевые инфекции, преждевременные роды, инфекции, передаваемые половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [3, 4].

Многочисленные исследования микробиома репродуктивного тракта женщин были сфокусированы прежде всего на определении состава микробного сообщества и его функциональной значимости. При этом существует по меньшей мере пять различных бактериальных сообществ, идентифицируемых в пределах женского репродуктивного тракта и классифицируемых по преобладанию молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*) или наличию различных анаэробов [5, 6].

Вместе с тем, помимо бактериальных микроорганизмов, грибов и простейших, в различных биологических нишах организма широко представлено и вирусное сообщество, взаимодействующее с другими компонентами микробиоты и организмом хозяина, оказывая влияние на здоровье человека [7–10]. Вирусы являются наиболее распространенными биологическими существами на Земле, общее количество которых составляет около 10^{31} [11]. Около 140 000 видов населяют кишечник человека, и по меньшей мере порядка 200 вирусов известны в качестве причины заболеваний у человека, среди которых ВИЧ, вирусы гриппа и прочие [12]. Подавляющее большинство вирусов не наносят какого-либо вреда и порою способны даже оказывать благоприятное воздействие на иммунную систему [13].

Вирусы являются основными регуляторами прочих микробных экосистем, но при этом влияние виroma на состояние репродуктивного тракта женщин и дисбиоз освещено недостаточно и лишь несколько исследований сфокусированы на вирусах, грибах и простейших, оказывающих взаимное влияние на структуру и функциональность микробных сообществ [7, 14–16].

Обобщение современного понимания природы вирусов, составляющих влагалищный виром, описание взаимоотношений между влагалищным виромом и другими составляющими вагинальной микробиоты, их влияние на исходы репродуктивных заболеваний явились целью настоящего обзора.

СОСТАВ ВИРОМА РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Вирусы соседствуют с многочисленными бактериями микробиома репродуктивного тракта [17]. Вместе с тем необходимо признать, что исследование виroma в целом носит ограниченный характер в силу высокого генетического межвидового разнообразия вирусов [18].

Недавним метагеномным исследованием влагалищных проб от здоровых женщин без клинических проявлений репродуктивного старения было продемонстрировано обширное видовое разнообразие влагалищных ДНК-вирусов. Женщины, включенные в исследование, участвовали в проекте по изучению человеческого микробиома (Human Microbiome Project), у них идентифицированы двцепочечные (семейство *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*), а также и одноцепочечные ДНК-вирусы (*Anelloviridae*) [19]. Было показано, что наиболее распространенными вирусами, определяемыми в нижних отделах репродуктивного тракта, были α -папиллома-вирусы, инфицирование которыми составило 38% [19]. На сегодняшний день из 120 известных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) 51 тип ВПЧ поражает слизистую оболочку половых органов [20]. При этом установлено, что до 50% этих папиллома-вирусов вызывают инфекционный процесс и реплицируют в организме человека, демонстрируя видовое разнообразие у одних и тех же женщин.

Недавними метагеномными исследованиями по изучению виroma репродуктивного тракта у беременных женщин и у женщин с репродуктивными нарушениями во влагалищных пробах были идентифицированы отличающиеся двцепочечные ДНК-вирусы со сходными последовательностями семейств *Alloherpesviridae*, *Iridoviridae*, *Marseilleviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae*, *Poxviridae* [21–23]. В когорте женщин, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), были представлены *Herpesviridae*, *Polyomaviridae*, *Papillomaviridae*, *Anelloviridae* с доминантным распространением *Papillomaviridae* и *Herpesviridae* [24]. Проведенная выборка у 60 беременных женщин продемонстрировала, что чаще идентифицировались вирусы семейства *Anelloviridae*, а именно у 42% прошедших скрининг женщин [21]. Среди когорты женщин с идентифицированным в урогенитальном тракте ВИЧ и ВПЧ было обнаружено четыре вирусных семейства: *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Genomoviridae*, *Herpesviridae* [25]. ВПЧ был более распространен среди женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки, ассоциированными с многофакторным риском носительства вируса папилломы человека, при этом распространенность *Anellovirus* отрицательно коррелировала с количеством CD4+Т-клеток хозяина [25].

Невзирая на то, что связь между цервиковагинальной бактериальной микробиотой, инфекциями, вызванными ВПЧ, и раком шейки матки широко известна [26], роль цервиковагинального виroma в этих процессах остается малоизученной. ВПЧ, несомненно, рассматривается в качестве фактора риска развития рака шейки матки, однако при более широком рассмотрении роль виroma в прогрессировании его не ясна. Небольшим пилотным исследованием проведен анализ влияния разнообразия виroma на воспалительный статус репродуктивного тракта женщин и риски, сопряженные с развитием цервикального рака [27]. В урогенитальном тракте женщин с ВИЧ, помимо вирусов, принадлежащих к семействам *Papillomaviridae* и *Anelloviridae*, определялись до 46 известных типов ВПЧ [28].

Усилиями исследователей недавних лет, сосредоточенных на определении ДНК-эукариотического виroma, установлено наличие в его составе *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae* [21].

В отличие от бактериома генитального тракта о вирусных сообществах и их взаимодействии с бактериями, а также об их роли в формировании таких патологических состояний, как бактериальный вагиноз, встречающихся у 10–30% женщин репродуктивного возраста, известно достаточно мало [29]. Недавним исследованием ДНК-виroma влагалища была показана взаимосвязь с влагалищным микробным сообществом и рисками развития бактериального вагиноза [30]. В состав виroma женского репродуктивного тракта входят также эукариотические вирусы и бактериофаги [18].

Прокариотические вирусы были изучены несколькими исследованиями. Акцент делался на изучении распространенности и функциональности прокариотических вирусов нижних отделов генитального тракта женщин. И хотя прокариотические вирусы, нынче классифицируемые как бактериофаги, представляют самое распространенное сообщество на Земле, полагают, что они способны модулировать количество и состав бактериальных сообществ, выполняя тем самым некую регуляторную роль в отношении микробиома репродуктивного тракта женщин, здорового состояния кишечника, полости рта, кожи, легких [32–38].

Функционально бактериофаги подразделяются на литические (вирулентные) и симбиотические бактериофаги [39]. Несколько групп функциональных и нефункциональных профагов идентифицированы в геноме бактерий влагалища [40, 41]. В эксперименте *in vitro* с высокой степенью информативности показано, что влагалищные штаммы *Lactobacillus* (*L.*), включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. Plantarum*, несут индуцированные профаги [40, 42, 43]. Для большинства профагов *Lactobacillus* факторы, определяющие их индукцию и возможного бактериального хозяина, не установлены.

Профаги также описывались в геноме бактерий урогенитального тракта, ассоциируясь с неблагоприятными репродуктивными исходами, и включали *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* группа В, *Enterococcus spp.* [41, 44, 45]. Среди 39 штаммов *Gardnerella*, ассоциированных с бактериальным вагинозом, идентифицировано более

400 аннотированных последовательностей профагов [41]. Другим исследованием установлено, что почти 90% исследуемых геномов штаммов *Gardnerella* из влагалища и мочевыводящих путей содержат по крайней мере одну последовательность профага [45]. Аналогично почти 80% стрептококков группы В имели по меньшей мере один профаг, несущий гены, кодирующие факторы, ассоциированные с адаптацией и вирулентностью [44]. Большое количество последовательностей профагов в пределах генома бактерий дает возможность предположить, что бактериофаги играют роль в формировании бактериальной микробиоты урогенитального тракта женщин, что, несомненно, сопряжено с портретом влагалищного здоровья. Недавним метагеномным исследованием установлено, что большинство идентифицированных влагалищных ДНК-вирусов являются двуцепочечными ДНК-бактериофагами, аналогичными семействам *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae* [30]. Кроме того, выявлялись различные неклассифицированные вирусы системы *Caudovirales*. Согласно R. Jakobsen, только 4% вирусов идентифицированы как эукариоты, что подтверждает превосходство прокариотических вирусов в составе микробиоты урогенитального тракта женщин. Роль бактериофагов в отношении здоровья урогенитального тракта остается чрезвычайно важной и недостаточно изученной [30].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЛАГАЛИЩНОГО ВИРОМА И ПРОЧИХ СОСТАВЛЯЮЩИХ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

Имеются единичные публикации, посвященные изучению взаимодействия между всеми компонентами влагалищной микробиоты и организмом человека. Небольшими наблюдательными исследованиями было показано, что передаваемые половым путем вирусные инфекции, включающие ВПЧ, вирус простого герпеса 2 (ВПГ) и ВИЧ, чаще регистрируются среди женщин с высоким разнообразием влагалищной бактериальной микробиоты [31, 46, 47]. Исследователями установлено, что изменения бактериальной микробиоты и ассоциированные иммуномодулирующие метаболиты предшествуют инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), сопряжены с высокой распространенностью ВПЧ и генитального герпеса [46, 48, 49]. Данными проекта по изучению человеческого микробиома показано, что α -папиллома-вирусы более распространены среди женщин с высоким бактериальным разнообразием во влагалище в сравнении с теми, у кого в микробиоте доминировали молочнокислые бактерии [19, 49]. Метагеномным исследованием была показана совместная распространенность бактериофагов и бактерий, что дает возможность предположить факт взаимодействия вирусного и бактериального сообществ, а именно *L. crispatus*, *L. iners*, *G. vaginalis*, в нижних отделах генитального тракта [30]. Изменения вагинального ДНК-эукариотического виroma оказались сопоставимы с изменениями влагалищного микробиома [21]. При этом необходимо отметить наличие опосредованных механизмов, влияющих как на бактериальное, так и на вирусное сообщество.

Важным является также взаимодействие между вирусной и грибковой микробиотой. Существуют клинические и лабораторные доказательства влияния влагалищной бактериальной микробиоты на колонизацию штаммами грибов, однако исследования, изучающие взаимодействия между вирусами и грибами в урогенитальном тракте женщин, практически отсутствуют [50, 51]. Большинство из них сосредоточены на изучении взаимодействия вирусных инфекций, передаваемых половым путем и инфекцией *Candida*, в которых грибковая инфекция рассматривается как фактор риска передачи ВИЧ [52, 53]. Это, вероятно, происходит в результате нарушения слизистого барьера и/или воспалительных изменений при вульвовагинальном кандидозе (ВВК). Примерно 75% женщин на протяжении всей жизни имеют опыт по крайней мере одного эпизода клинических проявлений ВВК. Такой риск значительно выше и сопровождается более инвазивными изменениями среди женщин, инфицированных ВИЧ, вероятнее всего, вследствие Т-клеточного иммунодефицита [54]. Другим исследованием *in vitro* было показано, что ВПГ-2 значительно усиливает связывание *Candida albicans* с HeLa-клетками, и, по мнению авторов, ВПГ-2 способствует персистенции *Candida* урогенитального тракта женщин [55]. Исследованиями *in vitro* также было показано, что ВПГ-1 и *Coxsackievirus*-B5 удерживались и высвобождались биопленками *C. albicans* в благоприятных условиях, когда вирусы сохраняют жизнеспособность и защищены от противовирусных средств [56]. Фаги *Pseudomonas* характеризуются способностью подавлять биопленки *C. albicans*, равно как и их планктонный рост [57]. Присутствуют ли инфицированные дрожжами бактериофаги во влагалище – не известно, хотя, как указывалось выше, *Partitiviridae*, типично грибковый фаг, идентифицирован в урогенитальном тракте женщин [58]. В свою очередь, ВПГ-1 проявляет защитные свойства, подавляя антикандидный моноцит-обусловленный иммунный ответ, что подтверждает обоюдное влияние грибов и вирусного сообщества в генитальном тракте женщины. Можно предположить влияние дисбаланса между грибами и вирусами на репродуктивное здоровье [59].

Сбалансированное взаимоотношение между влагалищной микробиотой и иммунитетом чрезвычайно важно, с одной стороны, в отношении предупреждения инфекций, а с другой стороны, для поддержания иммунологической среды, особенно во время беременности. Вместе с тем, если взаимодействия влагалищного бактериома с организмом хозяина описаны многими авторами, значительно меньше доступных данных в отношении влияния эукариотических вирусов, равно как и других вирусных инфекций, передаваемых половым путем, прокариотических вирусов и коллективного виroma на иммунитет [60, 61]. Естественный иммунитет, включая эпителиальные клетки и слизь, Toll-like-рецепторы, антимикробные пептиды, цитокины и иммунные клетки, является важным защитным механизмом урогенитального тракта женщин, минимизирующим риск вирусной инфекции [62, 63]. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на вирусные инфекции, передаваемые половым путем, детально опи-

сан. Наряду с этим, если ВПГ-1-инфекция приводит к индукции CD8⁺-Т-клеток в цервикальной слизи, а ВПГ-2-инфекция ассоциирована с CD4⁺-Т-клетками и цитокиновым профилем без значительных нарушений локальных провоспалительных цитокинов, ВПЧ-инфекция ассоциирована с Т-хелперами (Th1), цитокиновым иммунным ответом и повышенным уровнем провоспалительных и регуляторных цитокинов [64–67].

Эти исследования подчеркивают важную роль влагалищного виroma во врожденном и приобретенном иммунитете женского генитального тракта. Поскольку многие из этих данных основаны на ассоциации с вирусными заболеваниями, можно предположить, что изменения в коллективном виrome могут приводить к нарушениям защитных свойств слизистой генитального тракта женщин и тем самым влиять на сексуальное и репродуктивное здоровье.

ВЛАГАЛИЩНЫЙ ВИРОМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕКСУАЛЬНЫЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ

Эукариотические вирусы, передаваемые половым путем, такие как ВПГ-2, ВПЧ, цитомегаловирус (ЦМВ), гепатит В или ВИЧ, ассоциированы с широким спектром неблагоприятных исходов, включающих цервикальный рак (ВПЧ), генитальные язвы (ВПГ-2), асептический менингит, а также восходящие инфекции у младенцев, такие как неонатальный герпес или цирроз и рак печени (гепатит В), поздние выкидыши и дефекты развития у новорожденных [68–72].

Бактериальный вагиноз (БВ) является фактором риска тяжелых репродуктивных осложнений, как и ИППП, и, как предполагалось некоторыми авторами, именно бактериофаги являются основной биологической причиной быстрых изменений в составе бактериального сообщества влагалища, ассоциированного с тяжестью клинических проявлений БВ и его лечения [49, 73–75]. Благодаря достижениям метагеномных исследований установлено, что эукариотические и прокариотические ДНК-вирусы, включая сообщества бактериофагов, могут отличаться между женщинами с БВ и без него, хотя рядом других исследователей не установлено каких-либо различий, вероятно, вследствие использования разных методов лабораторной диагностики [30, 47]. T. Miller-Ensminger et al., изучая различия между популяциями профагов, предположили, что бактериофаги могут оказывать влияние на урогенитальное здоровье [45].

Наиболее значимыми причинами бесплодия у женщин являются их возраст и факторы внешней среды [76]. Изменения во влагалищной бактериальной микробиоте описаны как фактор риска бесплодия и патологии беременности [36, 77, 78]. Вирус герпеса может оказывать влияние на риски развития нарушений репродуктивной функции. До 20% бесплодных пар (и мужчины, и женщины) имеют урогенитальные бактериальные инфекции [79]. Среди женщин старшего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, описывают высокую распространенность Human Herpes Virus (HHV)-8, который, как и HHV-6, может передаваться через слюну [80].

ДНК HHV-6 определяли у 43% бесплодных пациенток в эндометриальных клетках при полном его отсутствии среди фертильных женщин [81, 82]. Число HHV-6А-специфических естественных киллеров (НК-клеток) и цитокиновый ответ были повышены у женщин с носительством HHV-6, что позволяет предположить, что именно HHV-6-инфекции способны модифицировать эндометриальные иммунные клетки и воспалительный профиль, приводя к неспособности реализовать успешной беременности. Эндометриальные НК-клетки имеют повышенную экспрессию нескольких хемокиновых рецепторов и соответствующие лиганды [82]. Согласно другим данным, HHV-6, способный предотвратить имплантацию эмбриона, определяли у 50% женщин с двумя и более неудачными переносами эмбриона в программах ВРТ [83]. Таким образом, представлены убедительные доказательства, что HHV-6-инфекция может влиять на фертильность и исходы беременности.

Анализу репродуктивных результатов среди субфертильных женщин с верифицированным эукариотическим виромом и профилактическим использованием антимикробных средств, участвующих в программах ВРТ, посвящено недавнее исследование Eskew. Не было установлено взаимосвязи между вирусным разнообразием и клиническим течением беременности. Более высокая распространенность инфекций, обусловленных вирусом герпеса и ВПЧ, была отмечена у женщин, получавших азитромицин, по сравнению с теми, кому терапия азитромицином не проводилась. Более того, среди пациенток, получавших азитромицин, вирусная распространенность была выше при нерезультативном переносе эмбриона [24]. Это позволяет предположить, что и бактериальные, и вирусные компоненты влагалищной микробиоты могут влиять на реализацию клинических нарушений репродукции.

Неблагоприятные исходы беременности также связывают с виромом. На сегодняшний день представлены многочисленные доказательства, что вирусы способны к вертикальной передаче от матери к плоду, включая вирус Zika, ВИЧ, вирус гепатита В, ВПГ-2, вирус краснухи, парвовирус В19 и ЦМВ, а также могут быть причиной мертворождаемости или тяжелых заболеваний младенцев [84–89]. Влияние вирусов на развитие преждевременной родовой деятельности пока остается малоизученным. Исследованиями влагалищной микробиоты было показано высокое разнообразие бактериальных сообществ и повышенная концентрация влагалищных воспалительных маркеров, что может способствовать повышенному риску неблагоприятных исходов беременности [90–93]. Недавним исследованием установлено изобилие влагалищного эукариотического ДНК-виroma, включающего вирусные последовательности, схожие с семействами *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* и *Poxviridae*, что связали со спонтанными преждевременными родами [21]. Высокое бактериальное и вирусное разнообразие в первом триместре беременности было связано с наиболее высоким риском преждевременных родов, что указывает на взаимодействие бактериальных и вирусных сообществ, или их дисбаланс может быть механиз-

мом, с помощью которого запускаются преждевременные роды. Однако, будет ли более высокое вирусное разнообразие связано с преждевременными родами в других группах населения, как демографические факторы влияют на влагалищный виром во время беременности, до конца не известно.

Рядом наблюдательных исследований, сфокусированных на изучении отдельных вирусных групп, показано, что влагалищные ПВИ ассоциированы с гестационным возрастом и низкой массой при рождении вне зависимости от других факторов риска [94]. Различные вирусы были выделены в околоплодных водах у беременных с неблагоприятными исходами, наиболее часто выявляли аденовирусы, ЦМВ и энтеровирусы, что вело к рождению детей с задержкой внутриутробного развития [95]. При проведении амниоцентеза у 60% беременных был выделен аденовирус [95]. Были получены доказательства бактериальной колонизации околоплодных вод среди беременных с неблагоприятными исходами, что позволило предположить наличие вирусов в пробах на фоне того, что анатомические, физиологические и иммунологические барьеры были компрометированы [96, 97]. Значимость бактериальных и вирусных сообществ, определяемых в амниотической жидкости у здоровых беременных, необходимо еще установить, поскольку опубликованные данные исследований приводят к противоречивым выводам [98–101].

Данные, сопряженные с тяжелым острым респираторным синдромом при SARS-CoV-2-инфекции и инфекции урогенитального тракта, их связи с исходами беременности, постоянно пополняются [102]. Недавним систематическим обзором и метаанализом 79 беременных женщин с симптомами коронавирусной инфекции, у половины из которых диагноз был верифицирован, сообщалось о значительной распространенности плацентарных нарушений, выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, задержки развития плода [103]. В настоящее время существуют противоречивые, но постоянно накапливающиеся доказательства наличия SARS-CoV-2 во влагалищных выделениях, околоплодной жидкости, пуповинной крови и грудном молоке среди инфицированных женщин [104–107]. Инфекция на фоне SARS-CoV-2 была продемонстрирована и в плацентарной ткани [106, 107]. Первый случай трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 от беременной женщины к ее младенцу был описан в недавней публикации, подтверждая потенциальный перинатальный путь трансмиссии SARS-CoV-2 [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в жизнь новейших диагностических методов и биоинформационных технологий, позволяющих проводить глубокий анализ ДНК-последовательностей вирусов, идентификацию РНК-вирусов, безусловно, открывает широкие перспективы в вопросе исследования виroma репродуктивного тракта женщин.

Поступила / Received 27.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2022
Принята в печать / Accepted 15.07.2022

Список литературы / References

- Madere F.S., Monaco C.L. The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol.* 2021;52:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.10.010>.
- Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., D'Antuono A., Gaspari V., Consolandi C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep.* 2019;9(1):14095. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50410-x>.
- Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weintraub A.Y. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>.
- Punzón-Jiménez P., Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38:2519–2541. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02247-5>.
- Brooks J.P., Buck G.A., Chen G., Diao L., Edwards D.J., Fettweis J.M. et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1303265. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1303265>.
- Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defense and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
- Янковский Д.С., Дымент Г.С., Бережной В.В., Китам В.О., Химич Н.В. Виром человека. *Современная педиатрия.* 2019;1(97):49–74. <https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.49>.
- Yankowski D.S., Dymont G.S., Berezhnoi V.V., Kitam V.O., Khimich N.V. Human virome. *Sovremennaya Peditriya.* 2019;1(97):49–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.49>.
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., Droit L., Liu C.Y., Keller B.C. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>.
- Monaco C.L., Gootenberg D.B., Zhao G., Handley S.A., Ghebremichael M.S., Lim E.S. et al. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host Microbe.* 2016;19(3):311–322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>.
- Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C. et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):285–299.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008>.
- Mushegian A.R. Are there 10³¹ virus particles on Earth, or more, or fewer? *J Bacteriol.* 2020;202(9):e00052–20. <https://doi.org/10.1128/JB.00052-20>.
- Siegel R.D. Classification of human viruses. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 2018;2018:1044–1048.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00201-2>.
- Fluckiger A., Daillière R., Sassi M., Sixt B.S., Liu P., Loos F. et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 2020;369(6506):936–942. <https://doi.org/10.1126/science.aax0701>.
- Madere F.S., Sohn M., Winbush A.K., Barr B., Grier A., Palumbo C. et al. Trans-kingdom analysis of the female reproductive tract reveals bacteriophages from communities. *Viruses.* 2022;14(2):430. <https://doi.org/10.3390/v14020430>.
- Ma B., France M.T., Crabtree J., Crabtree J., Holm J.B., Humphrys M.S. et al. A comprehensive non-redundant gene catalog reveals extensive within-community intraspecies diversity in the human vagina. *Nat Commun.* 2020;11(1):940. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14677-3>.
- Dridi B., Raoult D., Drancourt M. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe.* 2011;17(2):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.001>.
- Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. The healthy human virome: from virus-host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol.* 2021;47:86–94. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.02.002>.
- Zarate S., Taboada B., Yocupicio-Monroy M., Arias C.F. Human virome. *Arch Med Res.* 2017;48(8):701–716. <https://doi.org/10.1016/j.archmed.2018.01.005>.
- Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014;12:71. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0071-7>.
- Schmitt M., Depuydt C., Benoy I., Bogers J., Antoine J., Arbyn M. et al. Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and three subtypes. *Int J Cancer.* 2013;132(10):2395–2403. <https://doi.org/10.1002/ijc.27891>.
- Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G., Macones G.A., Tuuli M.G., Stout M.J. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):189.e1–189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>.
- Joseph T.A., Peër I. An introduction to whole-metagenome shotgun sequencing studies. *Methods Mol Biol.* 2021;2243:107–122. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1103-6_6.
- Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
- Eskew A.M., Stout M.J., Bedrick B.S., Riley J.K., Omurtag K.R., Jimenez P.T. et al. Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilization: a prospective exploratory study. *BJOG.* 2020;127(2):208–216. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
- Siqueira J.D., Curty G., Xutao D., Hofer C.B., Machado E.S., Seuánez H.N. et al. Composite analysis of the virome and bacteriome of HIV/HPV co-infected women reveals proxies for immunodeficiency. *Viruses.* 2019;11(5):422. <https://doi.org/10.3390/v11050422>.
- Łaniewski P., Cui H., Roe D.J., Barnes D., Goulder A., Monk B.J. et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):7333. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5>.
- Kaelin E.A., Skidmore P.T., Łaniewski P., Holland L.A., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. et al. Cervicovaginal DNA Virome alterations are associated with genital inflammation and microbiota composition. *mSystems.* 2022;7(2):e0006422. <https://doi.org/10.1128/msystems.00064-22>.
- Ameur A., Meiring T.L., Bunikis I., Häggqvist S., Lindau C., Lindberg J.H. et al. Comprehensive profiling of the vaginal microbiome in HIV positive women using massive parallel semiconductor sequencing. *Sci Rep.* 2014;4:4398. <https://doi.org/10.1038/srep04398>.
- France M., Alizadeh M., Brown S., Ma B., Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022;7(3):367–378. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>.
- Jakobsen R.R., Haar T., Humaidan P., Jensen J.S., Kot W.P., Castro-Mejia J.L. et al. Characterization of vaginal DNA virome in health and dysbiosis. *Viruses.* 2020;12(10):1143. <https://doi.org/10.3390/v12101143>.
- Shannon B., Gajer P., Yi T.J., Ma B., Humphrys M.S., Thomas-Pavanel J. et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology. *J Infect Dis.* 2017;215(9):1366–1375. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix088>.
- Labrie S.J., Samsone J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(5):317–327. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>.
- Parmar K.M., Gaikwad S.L., Dhakephalkar P.K., Kothari R., Singh R.P. Intriguing interaction of bacteriophage-host association: an understanding in the era of omics. *Front Microbiol.* 2017;8:559. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00559>.
- Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., van der Oost J., de Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(37):10400–10405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>.
- Pride D.T., Salzman J., Haynes M., Rohwer F., Davis-Long C., White R.A. 3rd. et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J.* 2012;6(5):915–926. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.169>.
- Карахалис Л.Ю., Иванцов Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру.* 2021;20(1):21–25. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>.
- Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S., Li N.V. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Doctor.Ru.* 2021;20(1):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>.
- Liu J., Yan R., Zhong Q., Ngo S., Bangayan N.J., Nguyen L. et al. The diversity and host interactions of Propionibacterium acnes bacteriophages on human skin. *ISME J.* 2015;9(9):2078–2093. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.47>.
- Segura-Wang M., Gorzer I., Jaksch P., Puchhammer-Stöckl E. Temporal dynamics of the lung and plasma viromes in lung transplant recipients. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0200428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200428>.
- Hobbs Z., Abedon S.T. Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with "lytic or lysogenic". *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(7):fnw047. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw047>.
- Damelin L.H., Paximadis M., Mavri-Damelin D., Birkhead M., Lewis D.A., Tiemessen C.T. Identification of predominant culturable vaginal Lactobacillus species and associated bacteriophages from women with and without vaginal discharge syndrome in South Africa. *J Med Microbiol.* 2011;60(Pt. 2):180–183. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.024463-0>.
- Malki K., Shapiro J.W., Price T.K., Hilt E.E., Thomas-White K., Sircar T. et al. Genomes of Gardnerella strains reveal an abundance of prophages within the bladder microbiome. *PLoS ONE.* 2016;11:e0166757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166757>.
- Kilic A.O., Pavlova S.I., Aplay S., Kilic S.S., Tao L. Comparative study of vaginal Lactobacillus phages isolated from women in the United State and Turkey: prevalence, morphology, host range, and DNA homology. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(1):31–39. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.1.31-39.2001>.
- Martin R., Soberón N., Escobedo S., Suárez J.E. Bacteriophage induction versus vaginal homeostasis: Role of H₂O₂ in the selection of Lactobacillus defective prophages. *Int Microbiol.* 2009;12(2):131–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19784933>.

44. van der Mee-Marquet N., Diene S.M., Barbera L., Courtier-Martinez L., LaFont L., Ouachée A. et al. Analysis of prophages carried by human infecting isolates provides new insight into the evolution of Group B Streptococcus species. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:514–521. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.024>.
45. Miller-Ensminger T., Garretto A., Brenner J., Thomas-White K., Zambom A., Wolfe A.J. et al. Bacteriophages of the Urinary microbiome. *J Bacteriol.* 2018;200(7):e00738–17. <https://doi.org/10.1128/JB.00738-17>.
46. Torcia M.G. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):266. <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>.
47. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A., Farcasanu M., Abu-Ali G., Bowman B.A. et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
48. Brotman R. The vaginal microenvironment prior to incident STI. *Sex Transm Infect.* 2019;95:A19. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-sti.55>.
49. Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Петренко В.С., Петренко С.И., Багдасарян Л.Ю. Коррекция микробиоты влагалища при сочетанной патологии. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):177–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.177-184>.
50. Karakhalis L.Yu., Ponomareva Yu.S., Petrenko V.S., Petrenko S.I., Bagdasaryan L.Yu. Correction if vaginal microbiota in associated pathology. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(12):177–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.177-184>.
51. Jang S.J., Lee K., Kwon B., You H.J., Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep.* 2019;9(1):8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>.
52. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., Member-Meneh N., Foster L.R., Reno H.E. et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;(225):471.e1–471.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.008>.
53. Hester R.A., Kennedy S.B. *Candida* infection as a risk factor for HIV transmission. *J Women Health (Larchmt).* 2003;12:487–494. <https://doi.org/10.1016/S154099903766651612>.
54. van de Wijert J.H.H.M., Morrison C.S., Cornelisse P.G.A., Munjoma M., Moncada J., Awlo P. et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(2):203–210. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181743936>.
55. Apalata T., Carr W.H., Sturm W.A., Longo-Mbenza B., Moodley P. Determinants of symptomatic vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus type 1 infected women in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:387070. <https://doi.org/10.1155/2014/387070>.
56. Plotkin B.J., Sagar I.M., Tiwari V., Halkyard S. Herpes simplex virus (HSV) modulation of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* initiation of HeLa299 cell-associated biofilm. *Curr Microbiol.* 2016;72(5):529–537. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0975-7>.
57. Mazaheritehrani E., Sala A., Orsi C.F., Neglia R.G., Morace G., Blasi E. et al. Human pathogenic virus are retained in and released by *Candida albicans* biofilm in vitro. *Virus Res.* 2014;179:153–160. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.10.018>.
58. Nazik H., Joubert L.M., Secor P.R., Sweere J.M., Bollyky P.L., Sass G. et al. Pseudomonas phage inhibition of *Candida albicans*. *Microbiology (Reading).* 2017;163(11):1568–1577. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000539>.
59. Li F., Chen C., Wei W., Wang Z., Dai J., Hao L. et al. The metagenome of the female upper reproductive tract. *Gigascience.* 2018;7(10):giy107. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy107>.
60. Cermelli C., Orsi C.F., Ardizzone A., Lugli E., Cenacchi V., Cossarizza A. et al. Herpes simplex virus type 1 dysregulates anti-fungal defenses preventing monocyte activation and downregulating toll-like receptor-2. *Microbiol Immunol.* 2008;52(12):575–584. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00074.x>.
61. Murphy K., Mitchell C.M. The interplay of host immunity and environment on risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl. 1):29–35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>.
62. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect.* 2020;33(1):59–65. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
63. Amjadi F., Salehi E., Mehdizadeh M., Afatoonian R. Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv Biomed Res.* 2014;3:1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>.
64. Rodriguez-Garcia M., Patel M.V., Shen Z., Wira C.R. The impact of aging on innate and adaptive immunity in the human female genital tract. *Aging Cell.* 2021;20(5):e13361. <https://doi.org/10.1111/acel.13361>.
65. Nguyen P.V., Kafka J.K., Ferreira V.H., Roth K., Kaushic C. Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(5):410–427. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.41>.
66. Mtshali A., San J.E., Osman F., Garrett N., Balle C., Giandhari J. Temporal Changes in vaginal microbiota and genital tract cytokines among South African women treated for bacterial vaginosis. *Front Immunol.* 2021;12:730986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730986>.
67. Campos A.C.C., Murta E.F.C., Michelin M.A., Reis C. Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal pH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus. *ISRN Obst Gynecol.* 2012;2012:3420745. <https://doi.org/10.5402/2012/3420745>.
68. Liebenberg L.J.P., McKinnon L.R., Yende-Zuma N., Garrett N., Baxter C., Kharsany A.B.M. et al. HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition. *Nat Commun.* 2019;10(1):5227. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13089-2>.
69. Lee L.-Y., Garland S.M. Human papillomavirus vaccination: The population impact. *F1000Research.* 2017;6:866. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10691.1>.
70. Spicknall I.H., Looker K.J., Gottlieb S.L., Chesson H.W., Schiffer J.T., Elmes J. et al. Review of mathematical models of HSV-2 vaccination: implications for vaccine development. *Vaccine.* 2019;37(50):7396–7407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.067>.
71. Looker K.J., Elmes J.A.R., Gottlieb S.L., Schiffer J.T., Vickerman, Turner K.M.E. et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):1303–1316. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30405-X).
72. Si J., Yu C., Guo Y., Bian Z., Meng R., Yang L. et al. Chronic hepatitis B virus infection and total and cause-specific mortality: a prospective cohort study of 0.5 million people. *BMJ Open.* 2019;9(4):e027696. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027696>.
73. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>.
74. Nelson D.B., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogianis D.S., Liu C. et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(2):88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>.
75. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E., Bowman B.A., Yamamoto H., Soumillon M. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965–976. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>.
76. Pavlova S.I., Tao L. Induction of vaginal Lactobacillus phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrenediol epoxide. *Mutat Res.* 2000;466(1):57–62. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00003-6).
77. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
78. van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraeten H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. <https://doi.org/10.1093/humrep/det096>.
79. Salah R.M., Allam A.M., Magdy A.M., Mohamed A.S. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):59–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.031>.
80. Ruggeri M., Cannas S., Cubeddu M., Molitotti P., Piras G.L., Dessole S. et al. Bacterial agents as a cause of infertility in humans. *New Microbiol.* 2016;39(3):206–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704144>.
81. Cattani P., Cerimele F., Porta D., Graffeo R., Ranno S., Marchetti S. et al. Age-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(4):274–279. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00490.x>.
82. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Monte G.L., Caselli E., Bolzani S. et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
83. Caselli E., Bortolotti D., Marci R., Rotola A., Gentili V., Soffritti I. et al. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells induces increased endometrial NK cell-mediated cytotoxicity. *Front Microbiol.* 2017;8:2525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02525>.
84. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in Reproductive Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:648945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648945>.
85. Teixeira F.M.E., Pietrobon A.J., de Oliveira L.M., da Silva Oliveira L.M., Sato M.N. Maternal-fetal interplay in Zika virus infection and adverse perinatal outcomes. *Front Immunol.* 2020;11:175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00175>.
86. Dagnew M., Belachew A., Tiruneh M., Moges F. Hepatitis E virus infection among pregnant women in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):519. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4125-x>.
87. Endalamaw A., Demsie A., Eshetie S., Habtewold T.D. A systematic review and meta-analysis of vertical transmission route of HIV in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):283. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3189-3>.

87. Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):685–692. <https://doi.org/10.1111/ddg.13529>.
88. Kagan K.O., Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:15–26. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4380-2>.
89. Bascietto F., Liberati M., Murgano D., Buca D., Iacovelli A., Flacco M.E. et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):569–576. <https://doi.org/10.1002/uog.19092>.
90. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., Edwards D.J., Girerd P.H., Parikh H.I. et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–1021. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>.
91. Hočevár K., Maver A., Vidmar Šimić M., Hodžić A., Haslberger A., Seršen T.P. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. *Front Med.* 2019;6:201. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00201>.
92. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D. et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res.* 2019;207:30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>.
93. Amabebe E., Chapman D.R., Stern V.L., Stafford G., Anumba D.O.C. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018;126:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.001>.
94. Ford J.H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(2):279–285. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>.
95. van den Veyver I.B., Ni J., Bowles N., Carpenter R.Jr., Weiner C.P., Yankowitz J. et al. Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. *Mol Genet Metab.* 1998;63(2):85–95. <https://doi.org/10.1006/mgme.1997.2651>.
96. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S. et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(1):38–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x>.
97. DiGiulio D.B., Gervasi M.T., Romero R., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P. et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age-fetuses. *J Perinat Med.* 2010;38(5):495–502. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.076>.
98. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
99. Lim E.S., Rodrigues C., Holtz L.R. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;6(1):87. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>.
100. Payne M.S., Keelan J.A., Stinson L.F. Re: "Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community". *Microbiome.* 2019;7(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0642-5>.
101. Lim E.S., Rodriguez C., Holtz L.R. Reply Re: "Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community". *Microbiome.* 2019;7(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0640-7>.
102. Baghban T., Nikzad H., Azadbakht J., Izadpanah F., Kashani H.H. Dual and mutual interaction between microbiota and viral infections: a possible treat for COVID-19. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01483-1>.
103. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
104. Qiu L., Liu X., Xiao M., Xie J., Cao W., Liu Z. et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):813–817. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>.
105. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
106. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Cao J.D. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
107. Groß R., Conzelmann C., Müller J.A., Stenger S., Steinhart K., Kirchhoff F. et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet.* 2020;395:1757–1758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8).

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; lomela@mail.ru

Конonenko Татьяна Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kononenkotc@yandex.ru

Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; kpspsir@mail.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician Gynecologist, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia; lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kononenkotc@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Chief Physician of Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia; kpspsir@mail.ru

Нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы и динамика массы тела у женщин с постковидным синдромом

В.А. Сергеева✉, <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>, viktoriasergeeva@mail.ru

Т.Е. Липатова, <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>, lipatova.t@inbox.ru

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 стала глобальной проблемой системы здравоохранения во всем мире. Последствия новой коронавирусной инфекции продолжают изучаться. Сердечно-сосудистые симптомы и нарушения сна входят в число доминирующих жалоб среди женщин с постковидным синдромом (ПКС).

Цель работы. Оценить нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы, динамику массы тела и их статистические взаимосвязи у женщин с ПКС.

Материалы и методы. С помощью добровольного анонимного анкетирования проведена оценка сердечно-сосудистых симптомов, динамики массы тела и нарушений сна у 253 женщин разных возрастных групп, перенесших COVID-19 минимум 12 нед. назад до проведения исследования. Оценка тяжести одышки осуществлялась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council). Также проводилось измерение частоты сердечных сокращений в покое. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы StatPlus 2009 Professional.

Результаты и обсуждение. Среди проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы в период ПКС у женщин разных возрастных групп преобладают сердцебиение, одышка, повышение артериального давления (АД). Прослеживается статистическая закономерность в увеличении распространенности подъемов АД среди женщин в зависимости от возраста. Разнообразные нарушения сна встречаются у женщин всех возрастных групп, наиболее часто – в группе женщин пожилого возраста. Выявлены статистические взаимосвязи нарушений сна и повышения АД, выраженности одышки, сердцебиения у женщин с ПКС разных возрастных групп. Тяжелая одышка чаще регистрировалась у женщин пожилого возраста. Снижение массы тела у женщин с ПКС ассоциировано с нарушениями сна.

Заключение. У женщин с ПКС сердечно-сосудистые симптомы и нарушения сна тесно взаимосвязаны. Ведение таких пациентов должно осуществляться с учетом разнообразия и взаимовлияния различных клинических проявлений. Коррекция выявленных нарушений должна быть комплексной, основанной на междисциплинарном подходе различных специалистов.

Ключевые слова: нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы, артериальная гипертензия, одышка, сердцебиение, постковидный синдром, женщины

Для цитирования: Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы и динамика массы тела у женщин с постковидным синдромом. *Медицинский совет.* 2022;16(14):193–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-193-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders, cardiovascular symptoms and body weight dynamics in women with post-COVID-19 syndrome

Viktoriia A. Sergeeva✉, <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>, viktoriasergeeva@mail.ru

Tatiana E. Lipatova, <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>, lipatova.t@inbox.ru

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic has become a global health problem worldwide. The consequences of the new coronavirus infection continue to be studied. Cardiovascular symptoms and sleep disorders are among the dominant complaints in post-COVID-19 syndrome in women.

Aim. To assess sleep disorders, cardiovascular symptoms, body weight dynamics and their statistical relationships in women with post-COVID-19 syndrome.

Materials and methods. Using a voluntary anonymous questionnaire, we assessed cardiovascular symptoms, body weight dynamics and sleep disorders in 253 women of different age groups who had COVID-19 at least 12 weeks ago. The severity of dyspnea was assessed using the mMRC (Modified Medical Research Council) scale. Resting heart rate was measured. Statistical processing of the obtained data was carried out using the StatPlus 2009 Professional program.

Results and discussion. Among the manifestations of the cardiovascular system in post-COVID-19 syndrome in women of different age groups, palpitations, shortness of breath, and increased blood pressure predominate. There is a statistical pattern in the increased prevalence of rises in blood pressure in post-COVID-19 syndrome among women, depending on age. A variety of sleep disorders occur in all age groups of women, most often in the group of older women. Statistical relationships between sleep disorders and increased blood pressure, severity of dyspnea, palpitations in post-COVID-19 syndrome in women of different age groups were revealed. Severe dyspnea in post-COVID-19 syndrome was frequent noticed in older women. Weight loss in women with post-COVID-19 syndrome is associated with sleep disorders.

Conclusions. Cardiovascular symptoms and sleep disorders in post-COVID-19 syndrome in women of different age groups are closely interrelated. The management of patients in post-COVID-19 syndrome should be carried out taking into account the diversity and interaction of various clinical manifestations. Correction of the identified violations should be comprehensive, based on an interdisciplinary approach of various specialists.

Keywords: sleep disorders, cardiovascular symptoms, hypertension, dyspnea, palpitations, post-COVID-19 syndrome, women

For citation: Sergeeva V.A., Lipatova T.E. Sleep disorders, cardiovascular symptoms and body weight dynamics in women with post-COVID-19 syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):193–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-193-199>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдение за переболевшими пациентами еще в первую волну COVID-19 в 2020 г. показало, что далеко не все из них полностью восстанавливаются в течение 3 нед. Хронические неврологические симптомы, астения, тревожность, депрессия наряду с клиническими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, такими как повышение артериального давления (АД), одышка, сердцебиение, делают пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, нетрудоспособными еще в течение длительного времени [1–3]. В декабре 2020 г. было опубликовано руководство Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), где указывалось следующее определение постковидного синдрома (ПКС): «сочетание симптомов, которые развиваются в течение 12 нед. после выздоровления и не объясняются наличием иных заболеваний»¹. Термин «long COVID» является более емким, т. к. обычно используется для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19, под этим подразумеваются как сохраняющиеся симптомы COVID-19, так и ПКС [4]. Клинические проявления ПКС отличаются разнообразием у различных пациентов, а причины, определяющие развитие ПКС, активно обсуждаются и изучаются. Известно, что тяжесть перенесенного COVID-19 и объем повреждения легочной ткани не имеют прямого отношения к развитию ПКС, т. к. и среди лиц, перенесших инфекцию в легкой форме, наблюдается высокая частота развития ПКС [5].

Этиопатогенез ПКС, вероятно, обусловлен множеством причин и учитывает широкий спектр клинических проявлений [6, 7]. По мнению некоторых исследователей, ПКС представляет собой сложное и гетерогенное состояние, при котором следует рассматривать несколько гипотетических факторов патогенеза: наличие дефектного иммунного ответа в организме человека, подвергшегося заражению SARS-CoV-2, что может способствовать репликации вируса

в течение более длительного времени; наличие системного повреждения, вторичного по отношению к чрезмерному воспалительному ответу, или изменений в иммунной системе (синдром цитокинового шторма); наличие физических или психических/психосоциальных последствий (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, последствия социальной изоляции); и повторное заражение тем же или другим вариантом SARS-CoV-2, что является менее вероятным [6, 8].

Среди множества клинических признаков ПКС одним из наиболее распространенных является нарушение сна. По результатам недавно опубликованного когортного исследования с участием 153 848 американских ветеранов, перенесших COVID-19, в течение года после заражения у 2,3% выживших диагностировались расстройства сна [9]. Отмечено, что различные варианты бессонницы встречались на 41% чаще среди переболевших COVID-19 по сравнению с не болевшими этой инфекцией пациентами, также среди переболевших отмечался рост депрессии на 39% и тревожности на 35% [9]. О значимости проблематики нарушений сна, ассоциированных с COVID-19, свидетельствуют и новые термины, такие как “coronasomnia”, “Covidomnia”, которые достаточно широко используются в иностранной литературе [10, 11]. S. Bhat, S. Chokroverty в своем обзоре выделяют факторы, предрасполагающие к развитию нарушений сна у пациентов с ПКС, а также отдельные группы людей, которые могут быть подвержены этим нарушениям: общепопуляционные (женский пол, отсутствие гигиены сна и информированности о сне, ранее существовавшие расстройства настроения, более низкий социально-экономический статус, жизнь в городе, воздействие новостей, связанных с COVID-19); особые жизненные ситуации (режим карантина и самоизоляции, работа вахтовым методом и др.); нахождение на стационарном лечении по поводу COVID-19 с госпитализацией в отделение интенсивной терапии или без нее; медицинские работники, вовлеченные непосредственно в ведение пациентов с COVID-19 и не участвующие в этом процессе [12].

Среди сердечно-сосудистых проявлений ПКС доминируют артериальная гипертензия (АГ), признаки сердечной

¹ COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence. 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

недостаточности, у некоторых пациентов отмечаются кардиалгии и нарушения ритма². В основе большинства клинических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы лежит миокардиальное повреждение и дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, которые обусловлены воздействием SARS-CoV-2 [13]. Последствиями воспаления в миокарде, развившегося в остром периоде COVID-19, в постковидный период являются миокардиальный фиброз и кардиомиопатия – потенциальные причины развития аритмий и недостаточности кровообращения [14]. По некоторым данным активное воспаление в миокарде может наблюдаться и спустя несколько месяцев после выписки пациента из ковидной клиники [15].

В настоящее время идет активное накопление клинических данных, изучение потенциальных патогенетических механизмов различных клинических проявлений и разработка методов немедикаментозных и медикаментозных лечебных воздействий на ПКС. Сочетание клинических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушений сна представляет актуальную коморбидную ситуацию при ПКС, требующую всестороннего обсуждения и дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценка нарушений сна, сердечно-сосудистых симптомов, динамики массы тела и их статистических взаимосвязей у женщин с ПКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено анонимное прямое анкетирование пациентов с помощью программы Survio®. В исследовании принимали участие 253 женщины разных возрастных групп, перенесших COVID-19, не менее 12 нед. назад (согласно критериям ПКС) и имеющих различные клинические проявления на момент проведения исследования. Была осуществлена оценка клинических симптомов, сохраняющихся на момент исследования, включая сердечно-сосудистые симптомы и нарушения сна. Проводился подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое за 1 мин. Была изучена исходная полиморбидность пациенток, принявших участие в исследовании. Критериями исключения были старческий возраст, выраженные интеллектуально-мнестические расстройства, декомпенсированная хроническая патология, наличие онкологических заболеваний и получение химиотерапии. Для оценки степени выраженности одышки использовалась шкала mMRC (Modified Medical Research Council).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы StatPlus 2009 Professional. При оценке характера распределения количественных признаков использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде М (среднее ариф-

метическое) $\pm$ SD (стандартное отклонение) (М $\pm$ SD), ненормально распределенные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха: значения 25-го и 75-го перцентилей (Me (25p; 75p)). При сравнении независимых выборок, опираясь на характер распределения, использовался критерий Стьюдента, тест Манна – Уитни и тест Колмогорова – Смирнова в зависимости от величины сравниваемых групп. Для проверки значимости связи между двумя категоризованными переменными использовался Хи-квадрат Пирсона, при небольшом объеме сравниваемых выборок – точный критерий Фишера (F), для уточнения силы связи признаков использовался критерий Чупрова (K). Для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимым было принято р-значение $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 253 женщины. Среди них было 135 женщин молодого возраста (18–44 года) (Me возраста – 36 (28; 41) лет), 85 женщин среднего возраста (45–59 лет) (Me возраста – 50 (48; 54,75) лет), 33 женщины пожилого возраста (60–74 года) (Me возраста – 63 (61; 66,75) года). Подробная характеристика групп пациенток представлена в *таблице*. В целом нарушения сна отметили 176 (69,57%) женщин. В группе молодых женщин у 34,07% из них нарушения сна не были выявлены, 20% женщин отметили дневную сонливость и частые пробуждения по ночам, 15,56% отметили бессонницу и проблему с засыпанием, 6,67% отметили ночные кошмары. В группе женщин среднего возраста 29,41% пациенток не отмечали нарушений сна, 31,76% отметили частые пробуждения по ночам, 22,35% указали на дневную сонливость, 15,29% страдали бессонницей и отмечали трудности засыпания. Среди пожилых женщин преобладало нарушение сна в виде ночных пробуждений (39,39%), бессонницу и трудности засыпания отмечали 27,27% пациенток, по 9,09% приходилось на кошмарные сновидения и дневную сонливость, 15,15% больных нарушений сна не отмечали. В целом среди женщин молодого возраста нарушения сна регистрировались у 65,17%, среди женщин среднего возраста – у 70,59% больных, среди женщин пожилого возраста – у 84,85%. При сравнении показателей между группами было выяснено, что возраст определял распространенность нарушений сна. Установлена статистическая взаимосвязь частоты нарушений сна при ПКС от возраста при сравнении групп молодых и пожилых женщин ($\chi^2 = 4,491$, $p = 0,035$). Также у пожилых женщин чаще молодых отмечалось нарушение сна в виде ночных пробуждений ($\chi^2 = 5,498$, $p = 0,020$) (*рис. 1*).

Среди клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин разных возрастных групп были отмечены сердцебиение, повышение АД, одышка, разнохарактерные боли в сердце. У женщин молодого

² A detailed study of patients with long-haul COVID: An analysis of private healthcare claims. New York: Fair Health; 2021. 33 p. Available at: <https://s3.amazonaws.com/media2.fairhealth.org/whitepaper/asset/A%20Detailed%20Study%20of%20Patients%20with%20Long-Haul%20COVID--An%20Analysis%20of%20Private%20Healthcare%20Claims--A%20FAIR%20Health%20White%20Paper.pdf>.

● **Таблица 1.** Характеристика групп женщин

● **Table 1.** Characteristics of the groups of women

Признак	Женщины молодого возраста (18–44 лет)	Женщины среднего возраста (45–59 лет)	Женщины пожилого возраста (60–74 года)	Показатели статистики
Количество участников, чел.	n = 135	n = 85	n = 33	
Возраст, лет	36 (28; 41)	50 (48; 54,75)	63 (61; 66,75)	
Артериальная гипертензия, абс. (%)	13 (9,63);**	34 (40)*	16 (48,48)**	* $\chi^2 = 28,637$, $p < 0,001$ ** $\chi^2 = 28,031$, $p < 0,001$
Ишемическая болезнь сердца (хронические формы), абс. (%)	3 (2,22)*	2 (2,35)	4 (12,12)*	* $F = 0,0283$, $p < 0,05$
Ожирение, абс. (%)	18 (13,33)	21 (24,71)	9 (27,27)	нет статистических различий между группами ($p > 0,05$)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	3 (2,22)*	7 (8,24)	5 (15,15)*	* $F = 0,0796$, $p < 0,05$
Хронические заболевания почек, абс. (%)	8 (5,93)	7 (8,24)	2 (6,06)	нет статистических различий между группами ($p > 0,05$)
Хронические заболевания пищеварительной системы, абс. (%)	19 (14,07)	16 (18,82)	9 (27,27)	нет статистических различий между группами ($p > 0,05$)
Легкое течение COVID-19, абс. (%)	102 (75,56);**	29 (34,12)*	14 (42,42)**	* $\chi^2 = 37,18$, $p < 0,001$ ** $\chi^2 = 13,62$, $p < 0,001$
Среднетяжелое течение COVID-19, абс. (%)	29 (21,48);**	50 (58,82)*	15 (45,45)**	* $\chi^2 = 31,603$, $p < 0,001$ ** $\chi^2 = 7,884$, $p = 0,005$
Тяжелое течение COVID-19, абс. (%)	4 (2,96)*	6 (7,06)	4 (12,12)*	* $F = 0,0487$, $p < 0,05$
Количество полностью вакцинированных, абс. (%)	33 (24,44)	18 (21,18)	6 (18,18)	нет статистических различий между группами ($p > 0,05$)
Длительность симптомов острого COVID-19, дни	14 (10; 21)*, min 2, max 180	20 (14; 28)*, min 2, max 90	19 (14; 30), min 6, max 60	* $p = 0,0044$

● **Рисунок 1.** Различные варианты нарушения сна у женщин разных возрастных групп с постковидным синдромом

● **Figure 1.** Different variants of the sleep disorder in women of different age groups with post-COVID syndrome



* У женщин пожилого возраста чаще молодых отмечались ночные пробуждения и недосыпание ($\chi^2 = 5,498$, $p = 0,020$).

возраста сердцебиение отмечалось у 33,33%, кардиалгии – у 11,85%, подъемы АД регистрировались у 14,81% респондентов. Среди женщин среднего возраста с ПКС сердцебиение беспокоило 30,59% пациенток, боли в сердце – 11,76%, повышение АД – 25,88% респондентов. В группе женщин пожилого возраста 36,36% отмечали сердцебиение, 15,15% – кардиалгии, 45,45% – повышение АД. Отмечена статистическая закономерность в увеличении распространенности повышения АД среди женщин с ПКС в зависимости от возраста: частота подъемов АД в средней возрастной группе выше по сравнению с женщинами молодого возраста ($\chi^2 = 16,441$, $p < 0,001$), также как среди женщин пожилого возраста по сравнению с женщинами молодого возраста ($\chi^2 = 15,094$, $p < 0,001$). Одышка при ПКС была отмечена у женщин практически с одинаковой частотой в разных возрастных группах ($p > 0,05$): 24,44% в группе молодых женщин, 21,18% среди женщин среднего и 27,27% среди женщин пожилого возраста. Для уточнения деталей респондентам было предложено оценить тяжесть одышки по шкале mMRC. После обработки данных в расчет взяли одышку от средней до очень тяжелой степени (2–4 степени по шкале mMRC). Была получена статистическая взаимосвязь частоты регистрации одышки данных степеней в зависимости от возрастной группы. В группе женщин среднего возраста одышка 2–4 степеней регистрирова-

лась в 12,94%, в группе молодых женщин – только в 4,44% ($\chi^2 = 5,281$, $p = 0,022$). В группе женщин пожилого возраста одышка 2–4 степеней по mMRC была выявлена в 15,15% случаев при сравнении с группой женщин молодого возраста ($\chi^2 = 4,968$, $p = 0,026$). Одышка в период ПКС у женщин молодого и среднего возраста не была напрямую связана с объемом поражения легочной ткани при инфекции COVID-19. При оценке корреляционных взаимосвязей объема поражения легких по данным компьютерной томографии и степени тяжести одышки наиболее статистически значимый результат был получен в виде слабой положительной взаимосвязи в группе пожилых женщин ($r = 0,332$, $p = 0,059$).

Были проанализированы статистические взаимосвязи сердечно-сосудистых проявлений и нарушений сна у пациенток с ПКС. В общей группе женщин с нарушением сна ($n = 176$) выявлено 110 (62,5%) женщин с повышением АД (65 женщин отмечали повышение АД и до инфекции COVID-19, 45 чел. стали отмечать повышение АД впервые при появлении ПКС). В группе женщин без нарушений сна ($n = 77$) повышение АД отмечалось у 34 (44,16%) человек (24 женщины отмечали повышение АД до COVID-19, 10 женщин стали отмечать при появлении ПКС). Также получены статистические взаимосвязи наличия нарушений сна с повышением АД у женщин в целом ($\chi^2 = 7,351$, $p = 0,007$), а также нарушений сна с частотой регистрации новых случаев повышения АД при ПКС ($\chi^2 = 4,984$, $p = 0,026$).

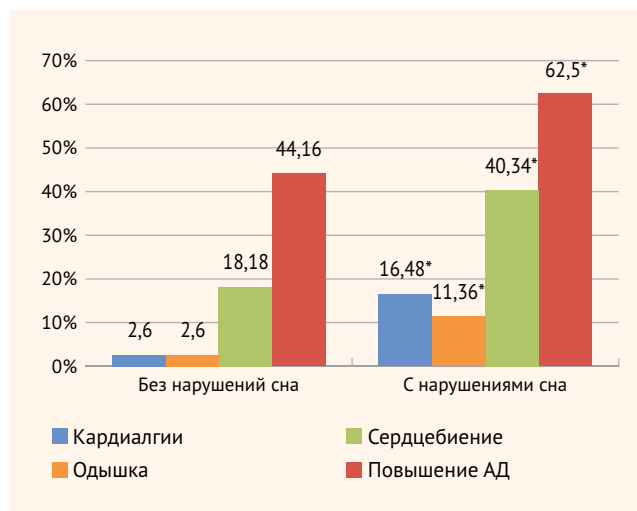
Такой симптом, как сердцебиение, появившийся у женщин после перенесения инфекции COVID-19, был зарегистрирован у 71 (40,34%) женщины из группы с нарушением сна ($n = 176$) и у 14 (18,18%) женщин в группе без нарушений сна. Выявлена статистическая взаимосвязь частоты регистрации данного симптома с нарушением сна ($\chi^2 = 11,790$, $p < 0,001$, $K = 0,216$ – прямая связь средней силы). ЧСС в покое в группе женщин с нарушениями сна выше, чем в группе женщин без нарушений сна: 78 (69; 89) уд/мин и 72 (68; 80) уд/мин соответственно ($U = 5430,5$, $Z = 2,512$, $p = 0,012$ (тест Манна-Уитни), $p = 0,0042$ (тест Колмогорова-Смирнова)).

Проведена статистическая оценка взаимосвязи одышки у женщин с нарушением и отсутствием нарушений сна: одышка 2–4 степеней по mMRC у женщин с нарушением сна регистрировалась в 11,36% случаев, у женщин без нарушений сна – в 2,60% случаев. Отмечается также статистическая взаимосвязь тяжелой одышки и нарушений сна ($\chi^2 = 5,185$, $p = 0,023$, $F = 0,027$). Проведена и обратная оценка взаимосвязи отсутствия одышки (0 степень по mMRC) и нарушений сна: в группе женщин с нарушениями сна отсутствие одышки установлено у 74 (42,05%) пациенток, в группе без нарушений сна – у 54 (70,13%) женщин. Получена статистическая взаимосвязь нормального сна и отсутствия одышки у женщин с ПКС ($\chi^2 = 16,903$, $p < 0,001$, $K = 0,258$ – связь средней силы).

Боли в сердце не были частым симптомом у женщин с ПКС. Проведена сравнительная оценка зависимости этого клинического проявления от нарушений сна. В группе с нарушениями сна данный симптом регистри-

● **Рисунок 2.** Сердечно-сосудистые симптомы у женщин с постковидным синдромом с нарушением сна и при отсутствии нарушений сна

● **Figure 2.** Cardiovascular symptoms in women with post-COVID syndrome with and without sleep disorder



* Статистические взаимосвязи указаны в тексте.

ровался чаще, чем в группе без нарушений сна: симптом отмечался у 29 (16,48%) женщин и у 2 (2,60%) женщин соответственно ($\chi^2 = 9,598$, $p = 0,002$, $F = 0,0014$). Наглядно сердечно-сосудистые симптомы у женщин с нарушением сна и при отсутствии нарушений сна отражены на рис. 2.

Сделано интересное статистическое наблюдение относительно динамики массы тела у пациенток с ПКС и нарушением сна. Так, среди молодых женщин, снизивших массу тела после COVID-19, нарушения сна встречались чаще (79,49%), чем среди молодых женщин с прибавкой массы тела (52,78%) ($\chi^2 = 7,673$, $p = 0,006$). В средней возрастной группе женщин получена статистическая взаимосвязь нарушений сна и прибавки массы тела. Среди женщин этой группы с прибавкой массы тела 93,75% пациенток отмечали различные нарушения сна. Среди женщин, у которых масса тела не изменилась, бессонница регистрировалась со значительно меньшей частотой (58,97%) ($\chi^2 = 6,425$, $p = 0,012$, $K = 0,342$ – связь средней силы). Среди пожилых женщин при появлении ПКС чаще регистрировалась потеря массы тела по сравнению с молодыми женщинами: 54,55% по сравнению с 28,89% пациенток ($\chi^2 = 7,787$, $p = 0,006$, $K = 0,215$ – связь средней силы). В целом из 176 женщин с теми или иными нарушениями сна 68 (38,63%) женщин снизили массу тела после перенесенной инфекции COVID-19. Среди женщин без нарушений сна (77 чел.) снижение массы тела отмечали только у 19 (24,68%) чел. Получена статистическая взаимосвязь наличия нарушений сна и снижения массы тела ($\chi^2 = 4,627$, $p = 0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многих крупных литературных обзоров принадлежность к женскому полу является predisposing фактором к нарушениям сна после перенесенной коронавирусной инфекции [12]. Только

треть всех женщин, принявших участие в исследовании, не имели проблем со сном. Наиболее часто нарушения сна были отмечены у женщин пожилого возраста, что можно объяснить суммацией ряда неблагоприятных факторов (коморбидные состояния, накопление психологических проблем и др.), а также тот факт, что большинство женщин пожилого возраста перенесли COVID-19 тяжелее, чем женщины молодого и среднего возраста, что является отдельным предрасполагающим фактором. Женщины пожилого возраста отмечали чаще такой вид нарушения сна, как частое пробуждение по ночам. Для понимания причин данного нарушения сна необходимо дальнейшее обследование этих пациентов, нельзя исключать возможность обнаружения признаков сердечной недостаточности, пароксизмальных нарушений ритма, а также некардиальных симптомов, которые могут привести к его развитию.

Клинические проявления ПКС со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин отличаются многообразием. Наиболее частыми симптомами являются подъемы АД, сердцебиение, одышка. Повышение АД некоторые женщины отмечали и до заболевания COVID-19, при этом получали антигипертензивную терапию, при развитии ПКС были отмечены эпизоды потери контроля АД у тех, кто до этого получал терапию, а также отмечены и впервые зарегистрированы подъемы АД у женщин, не страдающих АГ. Нарушения сна и повышение АД имеют статистическую взаимосвязь. Это было показано как в группе женщин, страдающих АГ до инфекции COVID-19, так и в группе с впервые зарегистрированными подъемами АД. Данным фактом не следует пренебрегать, т. к. женщины, перенесшие COVID-19, могут обращаться к неврологам либо психотерапевтам по поводу нарушений сна, при этом оставлять без внимания повышение АД. Коррекция нарушений сна и уровня АД, очевидно, должна проводиться параллельно.

Одышка встречается практически у трети женщин в каждой возрастной группе в ПКС. Взаимосвязь тяжелой одышки и нарушений сна не вызывает сомнений. Однако причины самой одышки в ПКС требуют дальнейшего изучения, т. к. связь с тяжестью перенесенного COVID-19 и объемом поражения легких не до конца прояснена [5]. Не исключены иные механизмы ее происхождения, помимо гипоксемического. Некоторые исследователи отмечают связь одышки с астенией [16].

Сердцебиение в сочетании с ПКС чаще встречалось у женщин с нарушениями сна. Некоторые авторы предполагают влияние общего патогенетического механизма на эти процессы: нарушение работы вегетативной нервной системы может быть связано с нарушениями иммунной системы или же являться результатом воздействия вируса SARS-CoV-2 [17, 18]. Вегетативная нестабильность может усугубляться гиповолемией на ранней стадии инфекции или декондиционированием после длительного постельного режима [19]. Часто в литературе описывается синдром постуральной ортостатической тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19, признаками которого являются головокружение, неустойчивость

и повышение ЧСС при переходе из горизонтального в вертикальное положение, непереносимость физической нагрузки, стеснение в груди и учащенное сердцебиение [20, 21].

Одышку и сердцебиение при ПКС можно связать и с потенциальным миокардиальным повреждением, развившимся в остром периоде COVID-19 [22]. Известно, что в большинстве случаев верификация диагноза «миокардит» ввиду сложности диагностических подходов не проводится [22]. Однако эхокардиография и определение натрийуретических пептидов в сыворотке крови относятся к числу доступных клинических методов обследования пациентов с признаками недостаточности кровообращения. Их выполнение у пациентов с ПКС позволит установить наличие проблем с гемодинамикой и вовремя начать лечение сердечной недостаточности.

Динамика массы тела женщин после перенесенной коронавирусной инфекции обсуждается во многих источниках [16, 21]. Потеря массы тела в основном обусловлена тяжелым течением инфекции, развитием интоксикационного синдрома, потерей вкусовых ощущений во время болезни, стационарным режимом, астенией. Прибавка массы тела больше характерна для пациентов с легким течением заболевания, находящихся на амбулаторном лечении или в домашней обстановке в условиях гиподинамии. Нарушения сна также связаны с изменением массы тела. Известно, что избыток массы тела ведет к нарушениям в системе дыхания, что опосредованно может вызвать проблемы со сном, способствовать развитию синдрома обструктивного апноэ [22, 23]. У женщин среднего возраста с прибавкой массы тела нарушения сна отмечались чаще, чем в группе без изменений массы тела. Среди женщин пожилого возраста преобладала динамика в сторону снижения массы тела. С одной стороны, в этой группе чаще наблюдалось тяжелое течение коронавирусной инфекции. С другой стороны, не исключено, что потеря массы тела у женщин пожилого возраста напрямую связана с потерей мышечной массы, и может рассматриваться как дополнительный стимул к диагностическому поиску саркопении [24]. В целом среди женщин всех возрастных групп нарушения сна регистрировались чаще именно при снижении массы тела после перенесенной COVID-19, что требует дополнительного изучения и осмысления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди женщин разных возрастных групп отмечаются разнообразные нарушения сна, которые коррелируют с сердечно-сосудистыми симптомами и динамикой массы тела при возникновении ПКС. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов данных клинических проявлений необходимо для понимания их взаимосвязей и поиска эффективных немедикаментозных и медикаментозных подходов в лечении ПКС.



Поступила / Received 07.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2022
Принята в печать / Accepted 29.04.2022

Список литературы / References

- Kayaaslan B., Eser F., Kalem A.K., Kaya G., Kaplan B., Kacar D. et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(12):6566–6574. <https://doi.org/10.1002/jmv.27198>.
- Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K., Noorishad P.-G., Mukunzi J.N., McIntee S.-E. et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021;295:113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>.
- Leth S., Gunst J.D., Mathiasen V., Hansen K., Søgaard O., Østergaard L. et al. Persistent symptoms in patients recovering from COVID-19 in Denmark. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(4):ofab042. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab042>.
- Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic, criteria and the pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384–396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>.
- Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
- Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronskey A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;1–9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
- Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):60. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0201-1>.
- Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T., Karmochkine M., Pavie J., Sorbets E. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021;82(2):e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>.
- Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study. *BMJ.* 2022;376:e068993. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>.
- Gupta R., Pandi-Perumal S.R. COVID-somnia: how the pandemic affects sleep/wake regulation and how to deal with it? *Sleep Vigil.* 2020;4(2):51–53. <https://doi.org/10.1007/s41782-020-00118-0>.
- Zitting K.-M., Lammers-van der Holst H.M., Yuan R.K., Wang W., Quan S.F., Duffy J.F. Google Trends reveals increases in internet searches for insomnia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) global pandemic. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):177–184. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8810>.
- Bhat S., Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med.* 2022;91:253–261. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.021>.
- Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит при инфекции COVID-19: патогенетические механизмы, сложности диагностики (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021;17(3):571–577. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2021/3/571>.
Сергеева В.А., Липатова Т.Е. COVID-19 associated myocarditis: mechanisms of pathogenesis, problems of diagnostics (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2021;17(3):571–577. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2021/3/571>.
- Lampropoulos C.E., Mavrogeni S., Dervas A., Manios E., Chatzidou S., Kontogiannis C. et al. Myocardial fibrosis after COVID-19 infection and severe sinus arrest episodes in an asymptomatic patient with mild sleep apnea syndrome: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2021;32:101366. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101366>.
- Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
- Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R., Bryant A.D., Kamholz J. Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sciences.* 2020;10(12):1012. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus.* 2021;5:100025. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>.
- Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76(4):399–401. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
- Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):26–32. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32>.
Сергеева В.А., Липатова Т.Е. COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment. *RMJ. Medical Review.* 2022;6(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32>.
- Freire A.P.C.F., Lira F.S., von Ah Morano A.E., Pereira T., Coelho-E-Silva M.-J., Caseiro A. et al. Role of body mass and physical activity in autonomic function modulation on post-COVID-19 Condition: An observational subanalysis of fit-COVID study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2457. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042457>.
- Сергеева В.А. Патология дыхания при ожирении. *Пульмонология.* 2021;31(6):808–815. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815>.
Сергеева В.А. Respiratory pathophysiology in obesity. *Pulmonologiya.* 2021;31(6):808–815. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815>.
- Schwartz A.R., Patil S.P., Laffan A.M., Polotsky V., Schneider H., Smith P.L. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):185–192. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-137MG>.
- Ferrandi P.J., Alway S.E., Mohamed J.S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol (1985).* 2020;129(4):864–867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2020>.

Информация об авторах:

Сергеева Виктория Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; viktoria-sergeeva@mail.com

Липатова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; lipatova.t@inbox.ru

Information about the authors:

Viktoria A. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; viktoria-sergeeva@mail.ru

Tatiana E. Lipatova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; lipatova.t@inbox.ru

Прогностическое значение проадреномедуллина у больных с COVID-19

А.А. Астаповский¹, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

В.Н. Дроздов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Е.В. Ших¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Н.Б. Лазарева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. В условиях пандемии необходимо быстро и точно стратифицировать пациентов на группы, исходя из тяжести их состояния и прогностического риска. Для этих целей можно использовать некоторые доступные биомаркеры, например проадреномедуллин.

Цель исследования. Определить предикторную ценность среднерегионарного проадреномедуллина (про-АДМ) в сопоставлении с рутинными клинико-лабораторными показателями у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование включено 140 пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом «внебольничная пневмония» на фоне COVID-19. Уровень про-АДМ определялся на первые и третьи сутки госпитализации методом ИФА. В соответствии с исходом заболевания пациенты были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ($n = 110$; 78; 6%) и умершие во время пребывания в стационаре ($n = 30$; 21; 4%).

Результаты. Наибольшей прогностической ценностью как предиктор неблагоприятного исхода обладал про-АДМ на 1-е сут.: AUC ROC 0,72, 95% ДИ (0,57–0,84), чувствительность – 79,2%, специфичность – 62,9% и на 3-и сут.: AUC ROC 0,98, 95% ДИ (0,86–1,0), чувствительность – 100%, специфичность – 95,6%. Результаты ROC-анализа для С-реактивного белка: AUC ROC 0,55, 95% ДИ (0,41–0,77), чувствительность – 73,3%, специфичность – 45,6%; для прокальцитонина: AUC ROC 0,62, 95% ДИ (0,49–0,73), чувствительность – 80%, специфичность – 48,2%. Относительный риск неблагоприятного исхода при уровне про-АДМ > 500 пмоль/л составляет 2,3, 95% ДИ (1,23–4,32), а при уровне про-АДМ > 700 составляет 8,5, 95% ДИ (4,83–14,94), $p < 0,001$.

Выводы. По сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонином среднерегионарный проадреномедуллин обладает наибольшей прогностической ценностью как предиктор летального исхода у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: проадреномедуллин, коронавирус, COVID-19, биомаркер, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Сереброва С.Ю. Прогностическое значение проадреномедуллина у больных с COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(14):200–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19

Alexandr A. Astapovskii¹, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Natalia B. Lazareva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center for Expertise of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia

Abstract

Introduction. In the context of a pandemic, it is necessary to quickly and accurately stratify patients into groups based on the severity of their condition and prognostic risk. For these purposes, some available biomarkers, such as proadrenomedullin, can be used.

Objective. To determine the prognostic value of regional mean proadrenomedullin (pro-ADM) in comparison with routine clinical and laboratory parameters in patients with a new coronavirus infection COVID-19.

Materials and methods. The study included 140 patients who were hospitalized with a diagnosis of community-acquired pneumonia on the background of COVID-19. The level of pro-ADM was determined on the first and third days of hospitalization

by ELISA. In accordance with the outcome of the disease, patients were divided into two groups: those discharged with recovery or improvement ($n = 110, 78, 6\%$) and those who died during their stay in the hospital ($n = 30, 21, 4\%$).

Results. Pro-ADM had the highest prognostic value as a predictor of adverse outcome on day 1 AUC ROC 0.72 95% CI (0.57–0.84) sensitivity 79.2%, specificity 62.9% and on day 3 AUC ROC 0.98 95% CI (0.86–1.0) sensitivity 100%, specificity 95.6%. ROC analysis results for C-reactive protein AUC ROC 0.55 95% CI (0.41–0.77), sensitivity 73.3%, specificity 45.6%; procalcitonin AUC ROC 0.62 95% CI (0.49–0.73), sensitivity 80%, specificity 48.2%. The relative risk of a poor outcome for a proADM level > 500 pmol/L is 2.3 95% CI (1.23–4.32), and for a proADM level > 700 it is 8.5 95% CI (4.83–14.94) $p < 0.001$.

Conclusions. Compared to C-reactive protein and procalcitonin, regional mean proadrenomedullin has the highest predictive value as a predictor of death in patients with COVID-19.

Keywords: proadrenomedullin, coronavirus, COVID-19, biomarker, endothelial dysfunction

For citation: Astapovskii A.A., Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B., Serebrova S.Yu. Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, к марту 2022 г. поразила более 400 млн человек во всем мире, из которых умерло более 6 млн¹.

Такая высокая летальность при COVID-19 связана с прогрессирующей полиорганной недостаточностью, вызванной прямой токсичностью вируса, повреждением эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиита и тромбозов, нарушением регуляции иммунного ответа и, возможно, нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 2].

Помимо защитных и профилактических мер, направленных на сокращение и сдерживание крупномасштабных вспышек заболеваемости, необходимо быстро и точно стратифицировать пациентов на группы, исходя из тяжести их состояния и прогностического риска. Особенно это актуально в условиях быстро нарастающего количества больных, чтобы грамотно распределить все имеющиеся ресурсы здравоохранения и оказать необходимую медицинскую помощь.

С этой целью широко и успешно используются различные прогностические шкалы и биомаркеры. Например, у пациентов с COVID-19 наблюдалась связь между уровнем различных маркеров воспаления, коагуляцией, органной дисфункцией и риском летального исхода [3, 4]. Тем не менее результаты обсервационных исследований и метаанализов противоречивы, а надежные биомаркеры для ранней стратификации пациентов с COVID-19 еще не определены. Стоит отметить, что выявление пациента с высоким риском летального исхода может способствовать более тщательному мониторингу и ранней интенсификации лечения. Кроме того, исследование новых биомаркеров может пролить свет на патофизиологию COVID-19 и его осложнений.

Поскольку вызванная вирусом эндотелиальная дисфункция, возможно, является значимым фактором, способствующим развитию COVID-19 и определяющим тяжесть течения, недавно была подчеркнута необходимость оценки роли адреномедулина (АДМ) [5].

Адреномедулин является многофункциональным пептидом, выделенным японскими учеными в 1993 г. из феохромоцитомы человека [6]. По прошествии времени было обнаружено, что он широко распространен в различных органах и тканях, обладает рядом биологических свойств, играет роль в поддержании целостности эндотелия сосудов, обладает мощным сосудорасширяющим действием, а также участвует в иммуномодуляции и регуляции обмена веществ [7]. Уровень адреномедулина достоверно повышается при различных заболеваниях (кардиологических, инфекционных и т. д.), что дает возможность использовать его в качестве биомаркера, причем раннего, с диагностическими и прогностическими целями [8, 9].

Измерить адреномедулин в плазме крови затруднительно ввиду его короткого периода полувыведения (около 22 мин), а также за счет быстрого разложения протеазами и связывания со специфическим белком в плазме крови. Решить проблему количественной оценки можно путем измерения концентрации среднерегионарного фрагмента молекулы проадреномедулина (про-АДМ). Данная молекула представляет собой более стабильное соединение, чем адреномедулин, имеет более длительный период полувыведения, не подвергается расщеплению протеазами и отщепляется от молекулы предшественника адреномедулина в соотношении 1:1 [10].

Ранее опубликованные исследования продемонстрировали, что про-АДМ достаточно точно прогнозирует неблагоприятные исходы у пациентов с сепсисом, инфекциями, поражающими дыхательную и мочевыводящую системы [11, 12].

Цель исследования – определить предикторную ценность про-АДМ и сравнить ее с другими клинико-лабораторными показателями у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование было последовательно включено 140 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы»

¹ <https://covid19.who.int/>.

в период с июня по сентябрь 2021 г. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрена локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №01-21 от 22.01.2021 г.).

У всех пациентов новая коронавирусная инфекция была подтверждена положительным результатом исследования мазков на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Лечение проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)»². При госпитализации для первичной оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала NEWS (National Early Warning Score). Взятие крови для определения концентрации про-АДМ производилось на 1-е и 3-и сутки госпитализации. Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие, возраст от 18 лет и старше, подтвержденная методом ПЦР коронавирусная инфекция, наличие очаговых изменений в легких по данным компьютерной томографии. Критерии невключения: возраст младше 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР, наличие бактериальной инфекции, тяжелое состояние пациента на момент поступления. В зависимости от исхода заболевания все больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ($n = 110$) и умершие во время пребывания в стационаре ($n = 30$). Сбор данных для статистической обработки проводился из электронных медицинских карт и лабораторных информационных систем. Образцы венозной крови для измерения про-АДМ были собраны в пробирки с ЭДТА в первые сутки госпитализации. Полученные образцы центрифугировали в течение 10 мин, а затем полученную плазму замораживали и хранили при 30°C до тестирования. Концентрацию про-АДМ в предварительно размороженных образцах плазмы измеряли методом ИФА, используя коммерческий набор Human MR pro-ADM (Mid-regional pro-adrenomedullin) ELISA Kit, производитель FineTest®, чувствительностью $0,469$ пмоль/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении результаты представлялись в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы (Mo), минимального (min) и максимального (max) значений. При сравнении данных использован U -тест Манна – Уитни, Пирсона. Для парных выборок – тест Уилкоксона. Для выявления прогностической ценности исследован-

ных предикторов использовался ROC-анализ. Определяли следующие параметры: AUC ROC (area under ROC) – площадь под характеристической кривой (характеризует диагностическую и прогностическую ценность показателя: $0,9-1$ – отличная; $0,8-0,9$ – очень хорошая; $0,7-0,8$ – хорошая; $0,6-0,7$ – средняя; $0,6$ и менее – неудовлетворительная), доверительный интервал (ДИ), чувствительность и специфичность предиктора при соответствующих точках отсечения (cut-off). Значения $p < 0,05$ приняты статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические данные и маркеры воспалительного ответа исследованных пациентов представлены в табл. 1 и 2 соответственно. Группы статистически значимо не различались по полу, коморбидности, температуре тела, уровню сатурации, уровню С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонину (ПКТ). Умершие пациенты на момент включения в исследование имели статистически значимо больший возраст, более продолжительное время госпитализации, большее количество баллов по шкале NEWS, более тяжелую степень поражения легких по данным компьютерной томографии, более высокие уровни лейкоцитов $5,3 (4,7-6,4) \times 10^9/\text{л}$ в группе

● **Таблица 1.** Клинико-демографические данные пациентов с COVID-19

● **Table 1.** Medical and demographic characteristics of patients with COVID-19

Показатель	Выжившие	Умерли	p
Количество больных, n (%)	110 (78,6)	30 (21,4)	
Возраст, годы Mo (min; max)	66 (35–91)	76 (63–93)	<0,0001
Пол			
Мужчины	38	10	0,9017
Женщины	72	20	
Койко-день Mo (min; max)	6 (3–14)	17 (7–35)	<0,05
Степень поражения легких по данным КТ ОГК			
От 0 до 25% (КТ-1)	56 (50,9%)	0 (0%)	<0,0001
От 25 до 50% (КТ-2)	45 (40,9%)	4 (13,3%)	<0,005
От 50 до 75% (КТ-3)	9 (8,2%)	19 (63,3%)	<0,0001
От 75% и выше (КТ-4)	0 (0%)	7 (23,4%)	<0,0001
Температура тела, 1-е сут., C Mo (min; max)	38,1 (37,8–38,4)	38,0 (37,8–38,2)	>0,05
SpO ₂ , 1-е сут., % Mo (min; max)	93 (82–97)	89 (78–93)	>0,05
NEWS Mo (min; max)	2 (0–6)	5 (3–8)	<0,0001

КТ – компьютерная томография органов грудной клетки; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом.

² https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.

● **Таблица 2.** Маркеры воспалительного ответа у пациентов с COVID-19

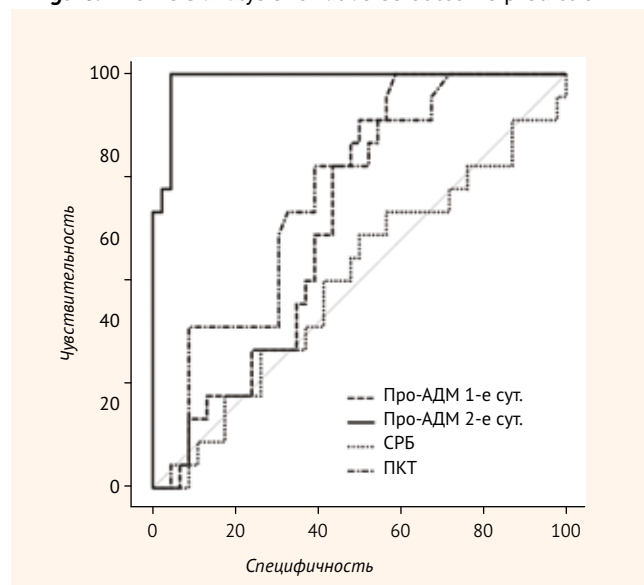
● **Table 2.** Inflammatory response markers in patients with COVID-19

Показатель	Выжившие	Умершие	p
СРБ, 1-е сут., мг/л Мо (min; max)	37,5 (20,2–57,8)	25,6 (14,3–59,1)	0,505
ПКТ, 1-е сут., нг/мл, Мо (min; max)	0,079 (0,054–0,104)	0,092 (0,077–0,22)	0,156
Про-АДМ, 1-е сут., пмоль/л Мо (min; max)	492,6 (352,9–712,2)	828,6 (586,4–1184,6)	0,02
Про-АДМ, 3-и сут., пмоль/л Мо (min; max)	270,7 (155,06–427,1)	1855,2 (1078,4–2596,5)	<0,0001

СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, про-АДМ – среднегеноарный проадреномедуллин.

● **Рисунок.** ROC-анализ предикторов неблагоприятного исхода

● **Figure.** The ROC analysis for adverse outcome prediction



Про-АДМ – среднегеноарный проадреномедуллин, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин.

● **Таблица 3.** Результаты ROC-анализа предикторов неблагоприятного исхода

● **Table 3.** Results of the ROC curve analysis for adverse outcome prediction

Показатель	Cut-off	AUC ROC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
про-АДМ, 1-е сут., пмоль/л	>500	0,72 (0,57–0,84)	79,2%	62,9%	0,004
про-АДМ, 3-и сут., пмоль/л	>700	0,98 (0,92–1,00)	100	95,65	<0,0001
СРБ, 1-е сут., мг/л	>45	0,55 (0,41–0,77)	73,3	45,6	0,48
ПКТ, 1-е сут., нг/мл	>0,07	0,62 (0,49–0,73)	80%	48,2%	0,14

про-АДМ – среднегеноарный проадреномедуллин, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин.

выписанных и $11,4 (6,2–15,5) \times 10^9/\text{л}$ в группе умерших, высокие уровни нейтрофилов – 72,6 (68–76,9)% в группе выписанных и 80,9 (73,6–88,6)% в группе умерших, а также более высокий уровень про-АДМ.

На рисунке и в табл. 3 представлены результаты ROC-анализа предикторов госпитальной летальности.

Из представленных данных следует, что про-АДМ, по сравнению с другими маркерами воспалительного ответа, обладает наибольшей площадью под характеристической кривой для данного биомаркера на 1-е сут. госпитализации: AUC ROC 0,72, 95% ДИ (0,57–0,84), чувствительность – 79,2%, специфичность – 62,9% при cut-off > 500 пмоль/л и на 3-и сут. госпитализации: AUC ROC 0,98, 95% ДИ (0,86–1,0), чувствительность – 100%, специфичность – 95,6% при cut-off > 700 пмоль/л. Относительный риск неблагоприятного исхода при уровне про-АДМ > 500 пмоль/л составляет 2,3, 95% ДИ (1,23–4,32), а при уровне про-АДМ > 700 составляет 8,5, 95% ДИ (4,83–14,94) $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше проспективное исследование с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 было направлено на установление прогностической способности про-АДМ прогнозировать внутрибольничную летальность.

Было обнаружено, что уровень про-АДМ у умерших пациентов был достоверно выше в 6,8 раза в сравнении с выжившими ($p < 0,005$), а полученные данные демонстрируют высокую прогностическую ценность про-АДМ, позволяющую исключить внутрибольничную летальность при уровне про-АДМ < 700 пмоль/л.

Поиск оптимального биомаркера, способного рано и точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода, будь то ухудшение состояния или смерть, всегда был проблемой. В эпоху пандемии этот поиск стал особенно актуальным ввиду того, что системы здравоохранения многих стран столкнулись с быстрым ростом количества пациентов, подлежащих госпитализации, и появилась необходимость их ранней и точной стратификации. В условиях пандемии ограниченность ресурсов стационара особенно выражена, поэтому необходимо еще на этапе госпитализации точно стратифицировать пациентов по группам риска, чтобы была возможность сохранить свободные места для оказания помощи наиболее тяжелым группам пациентов. Такая сортировка позволит выбрать наиболее оптимальный и безопасный уровень оказания медицинской помощи от амбулаторного лечения до госпитализации, в т. ч. в отделении интенсивной терапии. Именно поэтому на поиск наиболее надежных прогностических инструментов направлены ряд современных исследований. Раннее определение группы риска у пациентов с COVID-19 и вместе с этим уровень оказания медицинской помощи имеют решающее значение для снижения летальности таких больных.

На сегодняшний день оценивается роль различных биомаркеров при COVID-19, в т. ч. и про-АДМ [13]. При COVID-19 было обнаружено, что экспрессия РНК адрено-

медуллина в цельной крови выше, чем при других вирусных респираторных инфекциях, и, кроме того, она значительно увеличивается при тяжелом течении заболевания [14]. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с COVID-19 наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая приводит к развитию коагулопатии, эндотелиопатии с последующим развитием тромбозов и органной недостаточности [15]. Именно по этой причине про-АДМ имеет большие перспективы стать прогностическим биомаркером при COVID-19, поскольку он играет ключевую роль в снижении сосудистой проницаемости, способствует сохранению целостности эндотелия [16].

про-АДМ давно исследуется в качестве прогностического маркера, особенно при бактериальных инфекциях. Например, в 2006 г. было продемонстрировано, что его уровень достоверно выше у пациентов с неблагоприятным исходом при внебольничной пневмонии, чего не было отмечено для С-реактивного белка [17]. В другом исследовании про-АДМ также продемонстрировал лучшую прогностическую способность по сравнению с СРБ и ПКТ у пациентов с сепсисом. Дополнительно в том же исследовании было показано, что про-АДМ был единственным из всех биомаркеров, который прогнозирует риск летального исхода, даже несмотря на низкие баллы по шкале SOFA, что может говорить о том, что даже прогностические шкалы, которые оценивают несколько параметров, не идеальны [18].

Еще в одном исследовании сравнивали прогностическую ценность различных биомаркеров, в т. ч. проадреномедуллина, СРБ и ПКТ у пациентов с COVID-19, находящихся в условиях реанимации. Было отмечено, что проадреномедуллин, по сравнению с СРБ и ПКТ, обладал

большой прогностической ценностью [19]. В своем исследовании мы отметили схожую закономерность. По-видимому, это связано с тем, что проадреномедуллин, в отличие от СРБ и ПКТ, лучше отражает степень развития эндотелиальной дисфункции, которая напрямую связана с тяжестью течения инфекции и летальностью.

Кроме того, про-АДМ можно использовать не только как прогностический маркер. Измеряя его в динамике, можно судить об эффективности проводимой антибиотикотерапии, что позволяет раньше отменять антибактериальные препараты, тем самым проводя профилактику развития антибиотикорезистентности [20].

ВЫВОДЫ

Измерение биомаркеров, в частности про-АДМ, у пациентов с COVID-19 в первые сутки после госпитализации позволяет на ранних этапах выявлять лиц с повышенным риском развития неблагоприятных исходов, что дает возможность правильно выбрать уровень и объем оказания медицинской помощи, а также сбалансировать нагрузку на стационарное звено. Кроме того, измерение биомаркеров в динамике может помочь врачу принимать решение о ранней выписке пациента или об отмене антибактериальной терапии.

По сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонином, среднерегионарный проадреномедуллин обладает наибольшей прогностической ценностью как предиктор летального исхода у пациентов с COVID-19.

Поступила / Received 16.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022
Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

- Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W., Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.
- Gupta A., Madhavan M., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Qiu P., Zhou Y., Wang F., Wang H., Zhang M., Pan X. et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1869–1878. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01664-3>.
- Shi C., Wang L., Ye J., Gu Z., Wang S., Xia J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>.
- Wilson D., Schefold J., Baldirà J., Spinetti T., Saeed K., Elke G. Adrenomedullin in COVID-19 induced endotheliitis. *Crit Care*. 2020;24(1):411. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03151-7>.
- Schönauer R., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci*. 2017;23(7–8):472–485. <https://doi.org/10.1002/psc.2953>.
- Cheung B.M., Tang F. Adrenomedullin: Exciting New Horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):4–17. <https://doi.org/10.2174/187221412799015263>.
- Kato J., Kobayashi K., Etoh T., Tanaka M., Kitamura K., Imamura T. et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):180–183. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550749>.
- Spoto S., Fogolari M., De Florio L., Minieri M., Vicino G., Legramante J. et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog*. 2019;137:103763. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103763>.
- Morgenthaler N., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823–1829. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051110>.
- Legramante J., Mastropasqua M., Susi B., Porzio O., Mazza M., Miranda Agrippino G. et al. Prognostic performance of MR-pro-adrenomedullin in patients with community acquired pneumonia in the Emergency Department compared to clinical severity scores PSI and CURB. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187702>.
- Stalenhoef J., van Nieuwkoop C., Wilson D., van der Starre W., Delfos N., Leyten E. et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect*. 2018;77(1):18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.007>.
- Bivona G., Agnello L., Ciacio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med*. 2021;41(6):540–548. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.6.540>.
- Hupf J., Mustroph J., Hanses F., Evert K., Maier L., Jungbauer C. RNA-expression of adrenomedullin is increased in patients with severe COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):527. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03246-1>.
- Gu S., Tyagi T., Jain K., Gu V., Lee S., Hwa J. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;18(3):194–209. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>.
- Spoto S., Agrò F., Sambuco F., Travaglio F., Valeriani E., Fogolari M. et al. High value of mid-regional proadrenomedullin in COVID-19: A marker of widespread endothelial damage, disease severity, and mortality. *J Med Virol*. 2021;93(5):2820–2827. <https://doi.org/10.1002/jmv.26676>.
- Christ-Crain M., Morgenthaler N., Stolz D., Müller C., Bingisser R., Harbarth S. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care*. 2006;10(3):R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.

18. Mebazaa A., Geven C., Hollinger A., Wittebole X., Chousterman B., Blet A. et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study. *Crit Care*. 2018;22(1):354. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2243-2>.
19. Montruccio G., Sales G., Rumbolo F., Palmesino F., Fanelli V., Urbino R. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246771>.
20. Angeletti S., Spoto S., Fogolari M., Cortigiani M., Fioravanti M., De Florio L. et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015;123(9):740–748. <https://doi.org/10.1111/apm.12406>.

Информация об авторах:

Астаповский Александр Алексеевич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; al.astapovskii@gmail.com

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdv@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr A. Astapovskii, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; al.astapovskii@gmail.com

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdv@yandex.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Scientific Center of Expertise of Medical Devices, 8, Bldg. 2, Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве

Т.Н. Сафонова, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Г.В. Зайцева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Н.П. Кинтюхина, <https://orcid.org/0000-0002-2740-2793>, natakint@yandex.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б

Резюме

Введение. Доступность объективной оценки микроциркуляторного русла возможна при исследовании сосудов конъюнктивы. Это особенно актуально у лиц, перенесших COVID-19 и имеющих заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией.

Цель исследования – изучить микроциркуляцию в конъюнктиве после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Обследовано 83 пациента с перенесенной коронавирусной инфекцией, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Пациенты 1-й группы (n = 42) – с постковидными изменениями конъюнктивы: выраженной инъекцией глазного яблока, хемозом, микрогеморрагиями, фолликулезом тарзальной и бульбарной конъюнктивы, наличием узелкового образования (фликтены), незначительным отеком эпителия роговицы и сопутствующими заболеваниями в анамнезе: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом. Пациенты 2-й группы (n = 41) – с отсутствием сопутствующих заболеваний в анамнезе и аналогичными постковидными изменениями конъюнктивы. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (n = 30). Всем исследуемым была проведена лазерная доплеровская флоуметрия бульбарной конъюнктивы через 3, 6, 12 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты. По сравнению с контрольной группой лиц, через 3 мес. в обеих группах выявлены микроциркуляторные нарушения: 1-я группа – субкомпенсированные, 2-я группа – декомпенсированные. В 1-й группе через 6 и 12 мес. сохранялись нарушения в стадии субкомпенсации, которые сопровождалась ростом напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляции: показатель М соответствовал нормальным значениям, а значения σ и Kv были выше нормы. Через 6 мес. во 2-й группе отмечена компенсация микроциркуляторных нарушений (показатели М, σ , Kv в норме), которые сохранялись и к 12 мес. наблюдения.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией процессы восстановления микроциркуляторного русла замедлены.

Ключевые слова: микроциркуляция конъюнктивы, COVID-19, постковидный синдром, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П. Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве. *Медицинский совет.* 2022;16(14):206–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva

Tatiana N. Safonova, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Natalia P. Kintyukhina, <https://orcid.org/0000-0002-2740-2793>, natakint@yandex.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. The availability of an objective assessment of the microcirculatory bed is possible when examining the vessels of the conjunctiva. This is especially true in individuals who have had COVID-19 and have diseases associated with endothelial dysfunction. **Aim.** To study the microcirculation in the conjunctiva after a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Materials and methods. 83 patients with a history of coronavirus infection were examined. Patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of comorbidities. Group 1 patients (n = 42) with post-COVID changes in the conjunctiva

(severe injection of the eyeball, chemosis, microhemorrhagia, folliculosis of the tarsal and bulbar conjunctiva, the presence of a nodular formation (conflicts), slight edema of the corneal epithelium) and a history of concomitant diseases: arterial hypertension, diabetes, coronary heart disease, atherosclerosis. Group 2 patients (n = 41) with no history of concomitant diseases and similar post-COVID changes in the conjunctiva. The control group consisted of healthy volunteers without a history of coronavirus infection (n = 30). All subjects underwent laser Doppler flowmetry of the bulbar conjunctiva 3, 6, 12 months after the coronavirus infection.

Results and discussion. In comparison with the control group of persons after 3 months, microcirculatory disorders were detected in both groups (group 1 – subcompensated, group 2 – decompensated). In group 1, after 6 months and 12 months, violations persisted in the subcompensation stage, which were accompanied by an increase in the intensity of the functioning of the regulatory systems of the microcirculation: the M index corresponded to normal values, and the values of σ and Kv were above the norm. After 6 months in group 2, compensation of microcirculatory disorders was noted (indicators M, σ , Kv were normal), which persisted even by 12 months of observation.

Conclusion. The data obtained indicate that in patients with concomitant endothelial dysfunction, the processes of restoration of the microvasculature are slowed down.

Keywords: conjunctival microcirculation, COVID-19, post-COVID syndrome, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction

For citation: Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P. The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):206–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 (coronavirus disease 2019, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) от 12.02.2020) – опасное эпидемическое инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным РНК-содержащим (рибонуклеиновая кислота) вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), обладающее высокой степенью контагиозности и вероятностью развития нарушений функции органов – острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений, сопровождающихся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром) [1, 2]. На фоне гиперкоагуляции при ДВС-синдроме происходит нарушение микроциркуляции в глазном яблоке [3, 4]. Клинически поражение глазной поверхности при SARS-CoV проявляется выраженной инъекцией, хемозом, фолликулезом тарзальной и бульбарной конъюнктивы, появлением узелкового образования (фликтены), незначительным отеком эпителия роговицы [5].

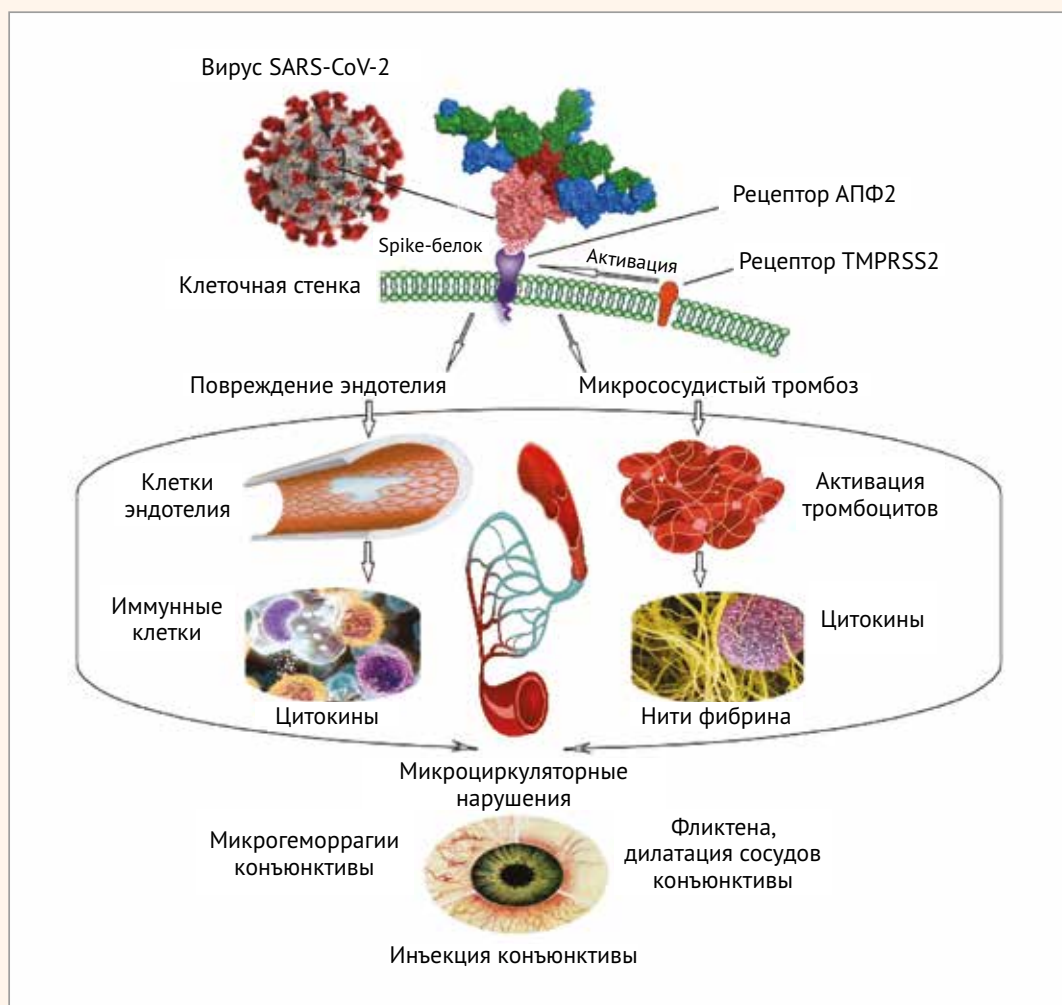
В настоящее время установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток легких, конъюнктивы и эндотелиальных клетках сосудов [6, 7]. Вирусная инфекция приводит к воспалению эндотелиальных клеток (эндотелиит), что запускает иммунные реакции, ответственные за массовое локальное высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 6, IL-1 β , IL-10, фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- γ индуцируемый белок-10 kDa, IL-17, хемокиновый лиганд-7 (ранее – моноцит-хемотаксический белок-3), антагонист рецептора интерлейкина-1 и т. д.), что ведет

к дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции [8]. Поскольку эндотелий поддерживает гомеостаз крови, его дисфункция приводит к сужению просвета сосудов с последующей ишемией органов и прокоагулянтным состоянием.

Результаты проведенного метаанализа показали, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у инфицированных пациентов были те, в патогенезе которых установлено наличие предшествующей эндотелиальной дисфункции: артериальная гипертензия ($17 \pm 7\%$), сахарный диабет ($8 \pm 6\%$), ишемическая болезнь сердца ($5 \pm 4\%$) [9]. Это объясняет повышенную предрасположенность и менее благоприятный прогноз течения COVID-19 у пожилых пациентов, имеющих вышеперечисленные заболевания [8]. Варибельный поверхностный spike-белок SARS-CoV-2 обеспечивает связывание с рецептором АПФ2, расположенным на поверхности роговицы и конъюнктивы. Совместная экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза) увеличивает клеточную проницаемость SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV интернализируется и вызывает прямую альтерацию эндотелиальных клеток. Снижение количества свободных рецепторов АПФ2 дополнительно приводит ко вторичному повреждению клеток эндотелия, а цитокиновый шторм, который является гиперреакцией врожденного иммунитета, усугубляет повреждение эндотелия [10–13]. Итогом становятся микрососудистый тромбоз, выпадение нитей фибрина, что наряду с эндотелиальной дисфункцией ведет к развитию микроциркуляторных нарушений [14–16]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития микрогеморрагии, фликтены, инъекции, дилатации конъюнктивы [17–19], представлены на рисунке.

Исходя из вышеизложенного, исследования изменений микрососудистых и эндотелиальных повреждений бульбарной конъюнктивы могут сыграть значительную

- **Рисунок.** Механизм поражения микроциркуляторного русла конъюнктивы
- **Figure.** Mechanisms of injury of the conjunctival microvasculature



роль в объяснении патофизиологических механизмов клинического течения поражения глазной поверхности, вызванной COVID-19.

Цель исследования – изучить состояние микроциркуляторного русла в конъюнктиве после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 83 пациента с перенесенной коронавирусной инфекцией. Пациенты в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст 53,5 года) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний:

■ 1-я группа (n = 42) с постковидными изменениями конъюнктивы (инъекция сосудов глазного яблока, фолликулез тарзальной и бульбарной конъюнктивы, образование фликтен, микрогеморрагии, отек эпителия роговицы) и с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом в анамнезе;

■ 2-я группа (n = 41) с аналогичными постковидными изменениями конъюнктивы, но с отсутствием сопутствующих заболеваний в анамнезе.

Для определения контрольных значений показателей кровотока конъюнктивы в исследование были включены 30 добровольцев идентичного полового и возрастного состава без перенесенной коронавирусной инфекции и признаков изменения структур переднего отрезка глаза. Перед исследованием было получено добровольное информированное согласие каждого пациента. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Оценку микроциркуляторного русла во всех группах проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) конъюнктивы на анализаторе периферического кровотока и лимфотока «ЛАЗМА МЦ-1».

Метод ЛДФ основан на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе излучения, рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов [20–22]. В анализаторе осуществля-

ется фильтрация доплеровского сдвига частоты при регистрации обратно отраженного излучения от эритроцитов в микрогемососудах и от рассеивателей лимфообразования в лимфососудах в диапазоне скоростей, соответствующих их движению. Отраженное от статических (неподвижных) компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Метод имеет высокую специфичность и чувствительность и позволяет определить параметры микроциркуляции кровотока и лимфотока: коэффициент вариации, нейрогенные и миогенные осцилляции [23, 24].

В работе изучены основные показатели микроциркуляции: средняя перфузия кровотока (M), среднее колебание перфузии кровотока (σ), коэффициент вариации кровотока (K_v), изменения которых связаны между собой. Исследования были проведены через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной пациентами коронавирусной инфекции. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoft Office 2007, IBM SPSS Statistics 22. Различия между значениями считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее или равной 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании методом ЛДФ микроциркуляторного русла конъюнктивы в 1-й группе пациентов через 3 мес. после перенесенного заболевания было выявлено наличие субкомпенсированных структурных и гемореологических сдвигов микроциркуляции. Эти изменения проявлялись увеличением притока крови в микроциркуляторное русло и возрастанием средней перфузии кровотока (M на 10,58%), что характерно для гиперемического типа микроциркуляции. Микрогемодинамическое расстройство сопровождалось угнетением модуляции кровотока (понижение σ на 15,89%; K_v – на 24,97%). Через 6 мес. в этой группе пациентов наблюдали нормализацию

перфузии (снижение M на 8,29%), однако выявленное повышение параметров среднего колебания перфузии и коэффициента вариации соответствовало росту напряженности функционирования регуляторных систем микрокровоотока. Так, увеличение K_v на 32,53% в сочетании с нормальным значением средней перфузии кровотока M и возрастание среднего колебания перфузии кровотока σ на 25,32% связывали с усилением активных механизмов контроля, возрастанием энергетики колебательного процесса. Данная напряженность регуляции микроциркуляции не только сохранялась, но и возрастала на этапе мониторинга в течение 12 мес. (увеличение σ на 19,15%; K_v – на 18,82%), что позволяло поддерживать значение перфузии и величину M кровотока в пределах нормальных значений, препятствуя формированию декомпенсированных нарушений микроциркуляции и угнетению тканевого кровотока.

В отличие от результатов, полученных при исследовании микроциркуляции в 1-й группе, у пациентов 2-й группы через 3 мес. после перенесенного заболевания выявлен застойный гемодинамический тип микроциркуляции с признаками декомпенсированных изменений микрокровоотока, сопровождающийся снижением значения средней перфузии M на 15,60%. При этом наблюдали увеличение параметров σ на 35,63% и K_v на 45,23%. Возрастание значения среднего колебания перфузии σ характерно для более глубокой модуляции кровотока – интенсивного функционирования регуляторных механизмов активного контроля микроциркуляции. Увеличение показателя коэффициента вариации отражало напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла. К 6 мес. наблюдения был отмечен переход к нормоциркуляторному гемодинамическому типу микроциркуляции: произошла нормализация перфузии (увеличение M на 10,77%) и механизмов регуляции (понижение σ на 33,23%; K_v – на 39,90%). Признаки нарушения периферического кровообращения отсутствовали. Данный тип микроциркуляции сохранялся до 12 мес. и отражал наличие компенсации в системе микрокровоотока.

Основные показатели микроциркуляции в контрольной группе на разных этапах мониторинга не изменялись, результаты представлены в *таблице*.

- **Таблица.** Динамика основных параметров лазерной доплеровской флоуметрии на разных этапах наблюдения, $M \pm SD$
- **Table.** Changes in the main parameters measured by laser Doppler flowmetry at different stages of observation, $M \pm SD$

Показатель	Группа	Контроль	Этап наблюдения, мес.		
			3	6	12
Средняя перфузия кровотока (M), перфузионная единица	1-я	24,74 $\pm$ 0,28	24,38 $\pm$ 1,93	22,36 $\pm$ 1,52	22,68 $\pm$ 0,83
	2-я	21,8 $\pm$ 1,17	20,88 $\pm$ 2,06	23,40 $\pm$ 1,70	23,77 $\pm$ 1,40
Среднее колебание перфузии кровотока (σ), перфузионная единица	1-я	4,3 $\pm$ 0,62	4,13 $\pm$ 1,51	5,53 $\pm$ 1,04	6,84 $\pm$ 3,18
	2-я	4,91 $\pm$ 0,20	6,68 $\pm$ 1,69	4,46 $\pm$ 0,08	4,73 $\pm$ 1,60
Коэффициент вариации кровотока (K_v), %	1-я	17,38 $\pm$ 2,71	16,92 $\pm$ 3,84	24,71 $\pm$ 2,02	30,44 $\pm$ 12,53
	2-я	22,55 $\pm$ 2,49	31,73 $\pm$ 4,97	19,07 $\pm$ 1,06	20,24 $\pm$ 8,21

По сравнению с контрольной группой лиц, через 3 мес. в обеих исследуемых группах были выявлены микроциркуляторные нарушения: 1-я группа – субкомпенсированные, 2-я группа – декомпенсированные.

Через 6 мес. во 2-й группе пациентов по данным ЛДФ отмечена компенсация микроциркуляторных нарушений: показатели М, σ , Kv в норме.

В 1-й группе пациентов через 6 и 12 мес. сохранялись нарушения в стадии субкомпенсации, которые сопровождались ростом напряженности функционирования регуляторных систем микрокровотока: показатель М соответствовал нормальным значениям, а значения σ и Kv были выше нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроциркуляторное русло в системе кровообращения выступает в виде связующего звена между артериальными и венозными сосудами, поэтому состояние капиллярного кровотока зависит от ряда факторов, которые действуют на тканевом уровне [25]. Патологические механизмы микроциркуляторных нарушений могут развиваться либо по типу нарушения притока крови (в результате его усиления при артериальной гиперемии или ослабления при артериальной ишемии), либо по типу нарушения оттока, которые

сопровождаются венозным застоем. Для различного типа гемодинамических расстройств характерны гемореологические сдвиги и нарушения проницаемости стенки микрососудов, что приводит к нарастающей гипоксии и ишемии тканей [26–28]. Сосуды конъюнктивы по своей архитектонике относятся к микрососудам, что делает их мишенями при вовлечении в патологический процесс. Полученные результаты свидетельствуют о замедлении процессов восстановления в микроциркуляторном русле у пациентов с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией.

Известно, что вирус непосредственно атакует эндотелиальные клетки микрососудов [29, 30], но неясно, можно ли рассматривать эндотелиальную дисфункцию как событие, связанное с вирусной инвазией, или как вторичное, связанное с последствием цитокинового шторма [31]. Вероятно, оба механизма патогенеза вовлечены одновременно, что подтверждается данными, полученными в ходе проведенного исследования. ЛДФ сосудов конъюнктивы может стать скрининговым методом для оценки степени нарушений микроциркуляторного русла организма и мониторинга их состояния на фоне проводимой терапии.



Поступила / Received 24.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2022

Принята в печать / Accepted 22.06.2022

Список литературы / References

- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.
- To K.K., Sridhar S., Chiu K.H., Hung D.L., Li X., Hung I.F. et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):507–535. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>.
- Rodriguez-Morales A.J., Bonilla-Aldana D.K., Balbin-Ramon G.J., Rabaan A.A., Sah R., Paniz-Mondolfi A. et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med.* 2020;28(1):3–5. Available at: https://www.infezmed.it/media/Journal/Vol_28_1_2020_1.pdf.
- Malik Y.S., Sircar S., Bhat S., Sharun K., Dhama K., Dadar M. et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020;40(1):68–76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>.
- Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395(10224):e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5).
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>.
- McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437–e445. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- Hu Y., Sun J., Dai Z., Deng H., Li X., Huang Q. et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
- Gąsecka A., Filipiak K.J., Jaguszewski M.J. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiol J.* 2020;27(5):485–488. <https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0154>.
- Huntley K.S., Fine L., Bernstein J.A. Atopic endotypes as a modulating factor for SARS-CoV-2 infection: mechanisms and implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(3):252–260. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000724>.
- Grolmusz V.K., Bozsik A., Papp J., Patócs A. Germline genetic variants of viral entry and innate immunity may influence susceptibility to SARS-CoV-2 infection: toward a polygenic risk score for risk stratification. *Front Immunol.* 2021;12:653489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653489>.
- V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
- Das S. Microcirculatory changes and thrombotic complications in COVID-19. *Br J Community Nurs.* 2021;26(10):474–480. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2021.26.10.474>.
- Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capecchi P.L., Gnasso A. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:747. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00747>.
- Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov Y.K., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Parts D.S. The state of microcirculatory hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(4):453–457. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05248-7>.
- Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):488–509. https://doi.org/10.4103/ijo.110_297_21.
- Lawrenson J.G., Buckley R.J. COVID-19 and the eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40(4):383–388. <https://doi.org/10.1111/opo.12708>.
- Yener A.Ü. COVID-19 and the eye: ocular manifestations, treatment and protection measures. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6):1225–1233. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1977829>.
- Rizzoni D., Agabiti Rosei C., De Ciuceis C., Semeraro F., Rizzoni M., Docchio F. New methods to study the microcirculation. *Am J Hypertens.* 2018;31(3):265–273. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx211>.
- Mottet B., Aptel F., Geiser M.H., Hera R., Zhou T., Almajoumi A. et al. Choroidal blood flow after the first intravitreal ranibizumab injection in neovascular age-related macular degeneration patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e783–e788. <https://doi.org/10.1111/aos.13763>.
- Roeykens H.J., Deschepper E., De Moor R.J. Laser Doppler flowmetry: reproducibility, reliability, and diurnal blood flow variations. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1083–1092. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1953-4>.

23. Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Сидоров В.В., Гладкова О.В., Рейн Е.С. Исследование микроциркуляции кровотока и лимфотока в коже век методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21>.
Safonova T.N., Kintukhina N.P., Sidorov V.V., Gladkova O.V., Reyn E.S. Microcirculatory blood and lymph flow examination in eyelid skin by laser Doppler flowmetry. *Vestnik Oftalmologii*. 2017;133(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21>.
24. Тахчиди Х.П., Митронина М.Л., Потапова Л.С., Сидоров В.В. Исследование состояния микроциркуляции переднего сегмента глаза методом лазерной доплеровской флоуметрии у детей с различными видами рефракции. *Офтальмохирургия*. 2011;4(4):49–53. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?10141>.
Takhchidi K.P., Mitronina M.L., Potapova L.S., Sidorov V.V. Investigation of microcirculation status of anterior segment of eyes by method of the laser Doppler flowmetry in children with different refraction types. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2011;4(4):49–53. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?10141>.
25. Funk R.H. Funktionelle Unterschiede in den Mikrozirkulationsgebieten des Auges. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015;232(2):133–140. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383384>.
26. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(1):63–69. <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.
Barkhatov I.V. Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(1):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.
27. Felder A.E., Mercurio C., Wanek J., Ansari R., Shahidi M. Automated real-time conjunctival microvasculature image stabilization. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(7):1670–1675. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2522918>.
28. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., Морозов М.В., Ибрагим Р.Х. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007;6(1):75–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.
Kozlov V.I., Gurova O.A., Litvin F.B., Morozov M.V., Ibragim R.Kh. Disorders of tissue blood flow, their pathogenesis and classification. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2007;6(1):75–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.
29. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
30. Jung F., Krüger-Genge A., Franke R.P., Hufert F., Küpper J.H. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;75(1):7–11. <https://doi.org/10.3233/CH-209007>.
31. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250–256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>.

Информация об авторах:

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; safotat@mail.ru

Зайцева Галина Валерьевна, к.м.н., младший научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; privezentseva.galya@mail.ru

Кинтюхина Наталия Павловна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; natakint@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Safonova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; privezentseva.galya@mail.ru

Natalia P. Kintyukhina, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; natakint@yandex.ru

Опыт терапии алопеции после COVID-19

О.А. Катханова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

М.В. Голубченко², primula111@rambler.ru

¹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

² Клиника «Екатерининская»; 350063, Россия, Краснодар, Кубанская набережная, д. 37

Резюме

Изучение коронавирусной инфекции COVID-2019, вызванной SARS-CoV-2, продолжается, вирус мутирует, появляются новые штаммы, отличающиеся от предыдущих стремительным распространением. Ввиду тяжелой эпидемиологической ситуации во всем мире, длительного течения пандемии врачи различного профиля все больше сталкиваются с ее последствиями. У 25% пациентов, перенесших инфекцию, встречаются различные формы алопеции. Подавление ряда факторов роста ввиду коллапса иммунной привилегии, местное и системное воспаление, оксидативный стресс, состояние тканевой гипоксии, микрососудистая недостаточность, проявляющаяся стойким спазмом капилляров, влияют на выпадение волос. В работе представлены данные анализа амбулаторных карт пациентов в возрастном диапазоне от 19 до 60 лет, обратившихся за консультацией в сеть клиник «Екатерининская» с жалобами на выпадение волос, и подтвержденной в анамнезе коронавирусной инфекцией. Ввиду разнообразия триггерных факторов и многогранности патогенетических механизмов влияния на волосяной фолликул при коронавирусной инфекции, более целесообразно использовать в терапии средства с комплексным механизмом действия. Пациенты получали комплексный препарат для лечения алопеции по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес. и наружно пептидный лосьон, активные ингредиенты которого позволяют активизировать клеточный метаболизм в волосяных фолликулах, стимулировать переход волосяных фолликулов в активную стадию роста. Положительный результат в ходе лечения достигнут у 92%. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов позволяют использовать применяемые нами средства в комплексе терапевтических мероприятий у пациентов с диффузным поредением волос после перенесенной коронавирусной инфекции как в монотерапии, так и в комбинации с другими средствами.

Ключевые слова: алопеция, волосяной фолликул, лечение, микроэлементы, коронавирус

Для цитирования: Катханова О.А., Голубченко М.В. Опыт терапии алопеции после COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(14):212–218. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-212-218>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy experience in alopecia after COVID-19

Olga A. Katkhanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

Marina V. Golubchenko², primula111@rambler.ru

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Ekaterininskaya Clinic; 37, Kuban Emb., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The coronavirus infection (COVID-2019) caused by SARS-CoV-2 continues to be studied, the virus mutates, new strains differing from the previous ones by rapid spread appear. Due to the difficult epidemiological situation around the world, the long-term course of the pandemic, doctors of various disciplines are increasingly facing its consequences. 25% of patients have various types of alopecia following infection. Suppression of some growth factors due to the collapse of the immune privilege, local and systemic inflammation, oxidative stress, tissue hypoxia, microvascular insufficiency manifested by persistent capillary spasm influence hair loss. The article presents data from the analysis, out-patient medical records of patients aged 19 to 60 years who sought advice from the Ekaterininskaya clinic network with complaints of hair loss and past history of confirmed coronavirus infection. Due to the variety of trigger factors and multifaceted pathogenetic mechanisms of influence on the hair follicle in coronavirus infection, it is more appropriate to use drugs with a complex mechanism of action for the treatment. The patients received a complex drug for the treatment of alopecia, 1 tablet three times a day for 2 months, and a peptide lotion for cutaneous use with active ingredients, which activate cellular metabolism in hair follicles, encourage the hair follicles to switch to the active growth phase. A positive result during treatment was achieved in 92% of patients. Good tolerability, absence of side effects allow us to administer the drugs we use in a range of therapeutic measures in patients with diffuse hair thinning following coronavirus infection, both in monotherapy and in combination with other drugs.

Keywords: alopecia, hair follicle, treatment, trace elements, coronavirus

For citation: Katkhanova O.A., Golubchenko M.B. Therapy experience in alopecia after COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-212-218>.

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

ВВЕДЕНИЕ

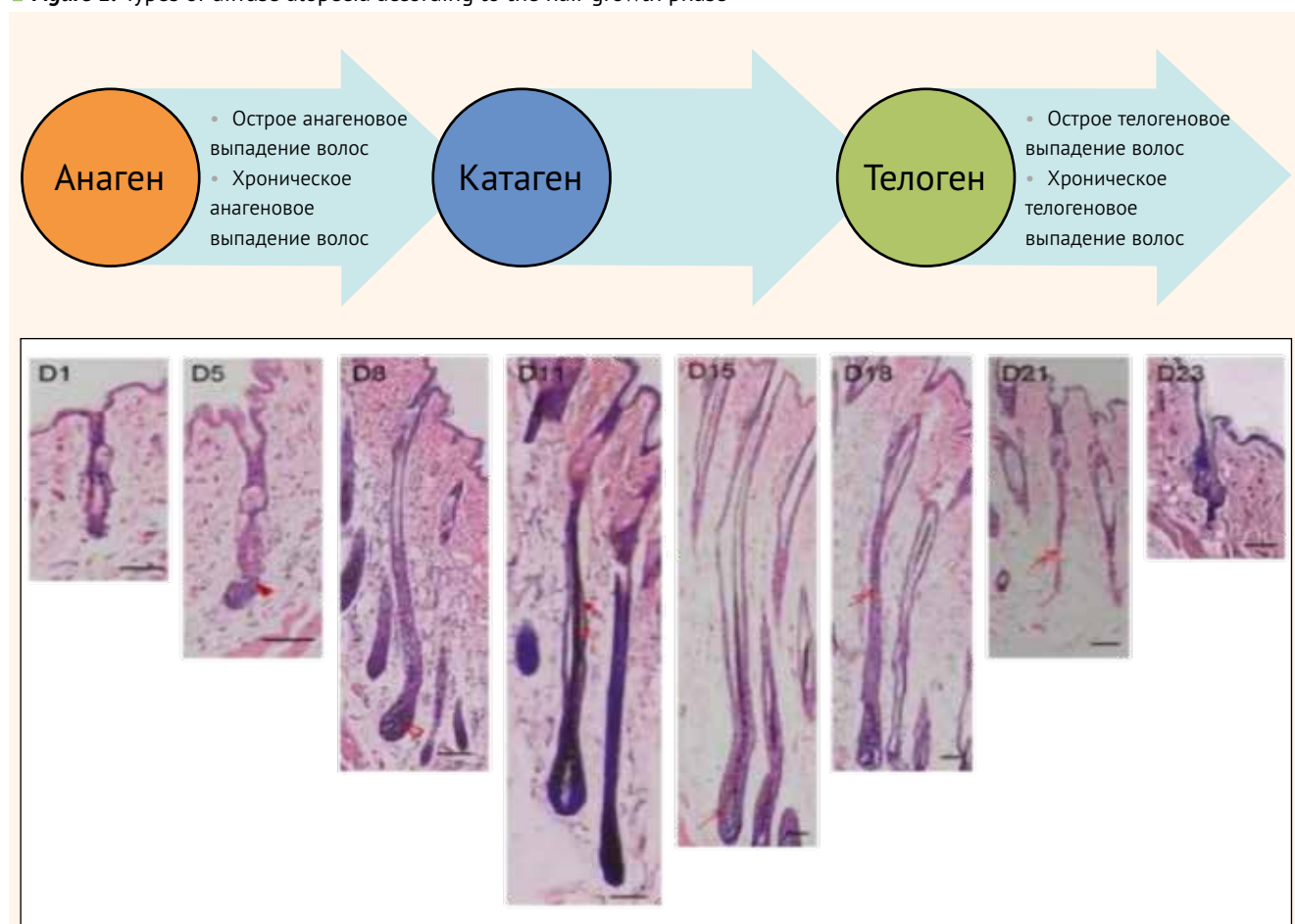
Изучение коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, продолжается, вирус мутирует, появляются новые штаммы, отличающиеся от предыдущих стремительным распространением. Все человечество переживает вспышки инфекции, подобно волнам, накатывающимся одна на другую. Вследствие тяжелой эпидемиологической ситуации во всем мире, длительного течения пандемии врачи различного профиля все больше сталкиваются с ее последствиями. Течение COVID-19 не всегда предсказуемо, спектр проявлений инфекции варьирует от бессимптомных до угрожающих жизни форм [1]. Состояние после COVID-19 под названием «затяжной COVID-19», или «постковидный синдром» (код U09.9 – состояние после COVID-19, МКБ-10), – это общий термин, охватывающий физические и психические последствия, с которыми сталкиваются некоторые пациенты, появившиеся через 4 или более недели после заболевания коронавирусом. На основе анализа данных 48 000 больных, перенесших COVID-19, было выделено 5 наиболее выраженных и часто встречающихся проявлений этого синдрома, где 4-е место (более 25% переболевших) отводится алопеции [2]. Немногие дерматологические заболевания

вызывают такую же гамму эмоций, как заболевания, связанные с потерей волос. Анализируя данные мировой литературы, большинство случаев приходится на долю телогеновых алопеций (telogen effluvium, TE) [3, 4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТЕЛОГЕНОВЫХ АЛОПЕЦИЙ

Говоря о ТЕ, следует вспомнить, что жизнь волосного фолликула циклична и характеризуется чередованием периода активного роста (анагена), который длится от 2 до 6 лет, кратковременного периода покоя (катагена) длительностью около месяца и 3-месячного периода выпадения (телогена). При этом в фазе анагена в норме находится подавляющее большинство фолликулов – около 90%, 9–10% приходится на волосы в фазе телогена и менее 1% – в фазе катагена. Благодаря такому процентному соотношению и асинхронному переходу луковиц из одной фазы в другую, физиологическое выпадение волос происходит незаметно, но под влиянием различных внешних и внутренних факторов идеальная пропорция нарушается, возникает избыточное выпадение волос, что и приводит к развитию ДТА (рис. 1). Согласно типам, выделенным J.T. Headington, мы можем наблюдать несколько сценариев развития телогеновой алопеции [5]:

- **Рисунок 1.** Варианты диффузной алопеции в зависимости от фазы роста волоса
- **Figure 1.** Types of diffuse alopecia according to the hair growth phase



■ преждевременное завершение фазы анагена. Характеризуется внезапным прерыванием периода роста в ответ на действие триггерного фактора, в результате чего волосы преждевременно вступают в фазу телогена, что сопровождается их усиленным выпадением.

■ позднее завершение фазы анагена. Сопровождается пролонгацией фазы роста. Данное состояние чаще инициируется гормональными влияниями, характерно для послеродового выпадения волос или приема препаратов, когда после отмены фолликулы одновременно вступают в фазу катагена и телогена, что приводит к выпадению волос.

■ укорочение фазы анагена – уменьшение фазы роста волоса – синдром короткого анагена. Сопровождается укорочением всего жизненного цикла и более ранней активацией фазы выпадения. Также может быть обусловлено наследственным гипотрихозом.

■ преждевременное завершение фазы телогена – преждевременный телоптоз. Характеризуется значительным укорочением фазы покоя, что способствует быстрому вступлению фолликула в очередную фазу роста, например при использовании средств, стимулирующих рост волос.

■ позднее завершение фазы телогена – отсроченный телоптоз. Наблюдается у людей, проживающих в условиях короткого светового дня, при низких температурах, при метаболических нарушениях, расстройствах кератинизации [5, 6].

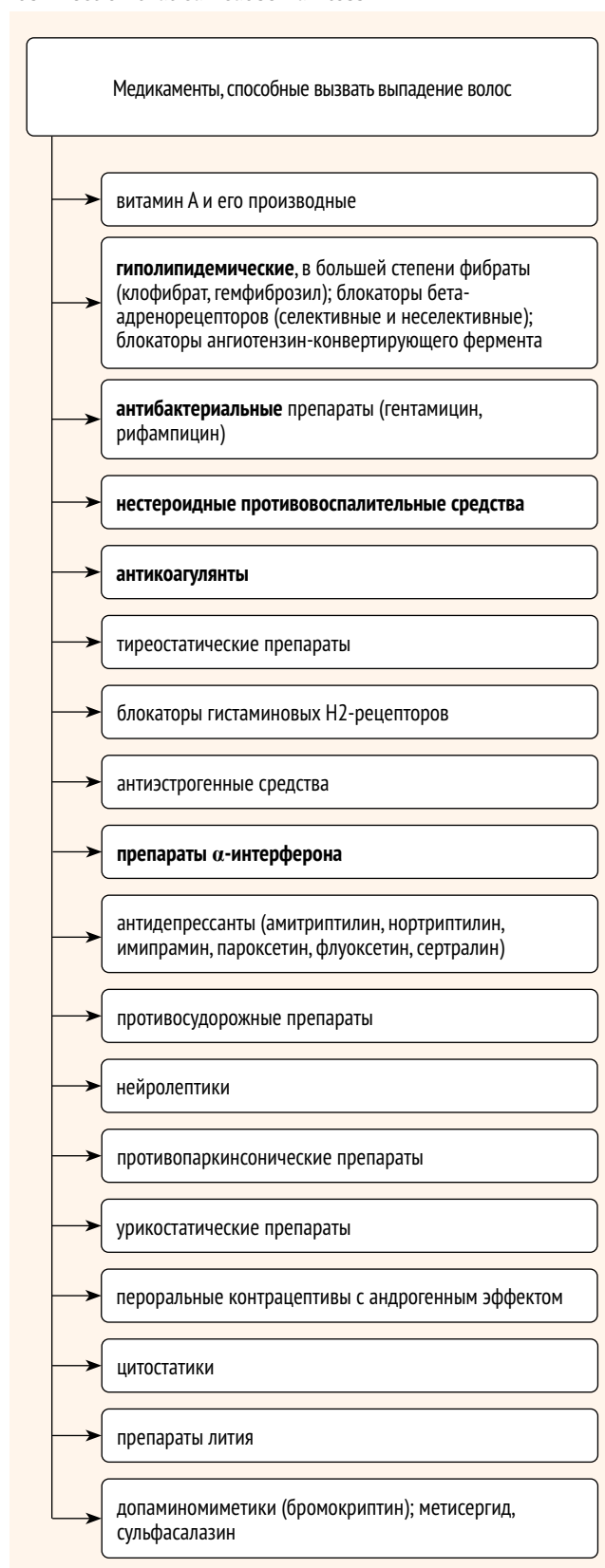
Ключевое звено патогенеза телогеновой алопеции – симптоматическое поражение фолликулярного эпителия, которое может проявляться в двух вариантах: в резком угнетении активности деления клеток матрикса либо в преждевременном одновременном переходе волосных фолликулов из фазы анагена через катаген в фазу телогена [4, 6].

Как понимание того, каким образом патологическая динамика потери волос связана с циклом роста волос и целостностью волосного фолликула, так и понимание того, что у нарушений, связанных с потерей волос, может существовать множество причин, являются предпосылкой для оказания соответствующей помощи пациенту. Анализируя причинно-следственные связи при «постковидной» алопеции, необходимо обратить внимание на целый комплекс факторов, воздействующих на волосную фолликулу [7–9].

Прежде всего, это наличие общего интоксикационного синдрома, сопровождающегося неконтролируемой гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), что приводит к развитию острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [9, 10]. Современные научные знания в области иммунологии, патофизиологии, клинической медицины позволяют сделать предположение о ведущей роли в патогенезе инфекционного процесса, обусловленного SARS-CoV-2, эндотелиальной дисфункции с вовлечением в реализацию морфофункциональных нарушений системы адгезивных молекул эндотелиоцитов, тромбоцитов и иммунцитов. Вирус SARS-CoV-2 имеет сходство с ангиотензин-

● **Рисунок 2.** Основные группы препаратов, используемые для лечения коронавирусной инфекции, способные вызвать выпадение волос

● **Figure 2.** The main groups of drugs used to treat coronavirus infection that can cause hair loss



* Выделены группы препаратов, наиболее часто использующихся в протоколах лечения COVID-19

превращающим ферментом 2 (АПФ2) и использует его рецепторы для проникновения в клетку. Прямое воздействие вируса на рецепторы АПФ2 на мембране эндотелиальных клеток сосудов провоцирует развитие системного воспалительного ответа и приводит к повышению концентрации воспалительных цитокинов в крови. У пациентов с COVID-19 отмечается рост провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон-гамма, интерлейкины (IL)-1, IL-2, IL-6 и IL-8) и противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) [8].

РОЛЬ SARS-COV-2 В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН АЛОПЕЦИИ

В ряде работ обсуждается прямое токсическое влияние вируса на волосяной фолликул, а именно его повреждение поверхностными гликопротеинами спайковых белков SARS-CoV-2 (феномен антителозависимого усиления) [11]. Наличие температурной реакции встречается более чем у 75% пациентов с алопецией: кашель – 55,8%, аносмия – 57,4%. При высокой температуре тела пирогены, в основном циркулирующие цитокины, приводят кератиноциты волосяных фолликулов к апоптозу, запускается фаза катагена, а в последующем – телогена.

Подавление ряда факторов роста ввиду коллапса иммунной привилегии, местное и системное воспаление, оксидативный стресс, состояние тканевой гипоксии, микрососудистая недостаточность, проявляющаяся стойким спазмом капилляров, влияет на выпадение волос [7–9]. Совсем недавно было высказано предположение, что в основе телогеновой алопеции лежит воспалительный или «аутоиммунный» процесс, т. к. часто наблюдаются сопутствующая дизестезия скальпа (триходиния), аутоиммунные проявления (тиреоидит Хашимото) и положительная реакция на топическую терапию кортикостероидами [12].

Психозомоциональный стресс, который испытывают пациенты при подтверждении диагноза, наслаивающийся на депрессию, тревожное расстройство в период карантина, также не может не отразиться на общем состоянии и в частности на волосах [10].

Агрессивная медикаментозная терапия COVID-19: кортикостероиды, антибактериальные, противомаларийные препараты, прием антикоагулянтов, а также интерферонов, иммуномодуляторов и противовирусных средств (рис. 2) могут существенно повлиять на волосы. Как правило, волосы начинают выпадать спустя 12 нед. после начала приема лекарственного препарата и этот процесс продолжается до его отмены [13]. Но в случае алопеции после COVID-19 все происходит более стремительно [14].

Количество и качество волос тесно связано с алиментарным статусом. Нормальное питание, адекватное потребление калорий, сбалансированность рациона, достаточное количество белка, микроэлементов и витаминов очень важны для тканей с высокой биосинтетической активностью и метаболизмом, таких как волосяные фолликулы. Интоксикация, нарушение обоняния, вкуса

при вирусной инфекции часто приводят к снижению аппетита, ограничению рациона и дефициту ряда нутриентов [15].

Воздействие коморбидных патологий на клинические результаты, диагнозы, прогнозы и терапию трихологических заболеваний многогранно и специфично для каждого пациента. Основные диагностические критерии, на основании которых можно заподозрить телогеновую алопецию на фоне COVID-19, следующие:

- Данные анамнеза: пациенты могут обозначить конкретные сроки начала выпадения волос.
- Результаты pull-теста – удается вытянуть 10 и более волос в стадии телогена.
- Ежедневная потеря более 100 волос без вовлечения определенных зон, т. е. носит диффузный характер.
- При трихограмме выявляется более 20% волос в стадии телогена.
- При дерматоскопии, трихоскопии большое количество коротких остроконечных волос без видимых различий в диаметре.
- Повышенная чувствительность кожи волосистой части головы. По данным многоцентрового исследования, триходиния встречалась у 74 из 128 вошедших в исследование пациентов, и, что не менее интересно, сочетание telogen effluvium и триходинии отмечено в 42% случаев [14]. Наиболее частым симптомом был зуд (37,6%), чувство жара (34,7%), боль (26,7%) и парестезии (4,9%).

Эти данные подтверждают наши собственные наблюдения случаев реактивной диффузной алопеции на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Проанализировав методом случайной выборки 50 амбулаторных карт пациентов в возрастном диапазоне от 19 до 60 лет, обратившихся на консультацию в сеть клиник «Екатерининская» с жалобами на выпадение волос и подтвержденной в анамнезе коронавирусной инфекции, мы увидели, что большинство лиц четко указывали интервал начала заболевания. Сроки перенесенного COVID-19 в среднем были около 2–2,5 мес.; 22 пациента получали медицинскую помощь в условиях стационара, 28 лечились амбулаторно. Четко проследить зависимость между степенью тяжести коронавирусной инфекции, проведенной медикаментозной терапией и диффузной алопецией, не удалось ввиду большого разброса данных. Даже легкие случаи с незначительным интоксикационным синдромом сопровождалось обильным выпадением волос. А вот симптомы триходинии были отмечены более чем у 50% пациентов. При визуальном клиническом осмотре отмечалось значительное поредение волос преимущественно в лобной, теменной и височных областях. Тест вымывания волос, во время которого пациент воздерживается от мытья волос в течение 5 дней, а на 6-й день моет голову, резко положителен (более 200 волос). Эритема кожи головы, ярко выраженный сосудистый рисунок встречались у 25 больных, которые также предъявляли жалобы на субъективные симптомы. У 6 (12%) пациентов отмечались симптомы себорейного дерматита. Волосы эпилировались легко и безболезненно во всех зонах. При проведении тракционной пробы (Pull test) удалялось от 7 до 12 волос. При трихоскопии диагностировал-

ся высокий процент волос, находящихся в фазе телогена: 50 и более процентов – у 6 человек, около 40% зафиксировано у 20 обратившихся и от 20–40% – у 24 пациентов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Если причинно-следственные связи удалось быстро установить и скорректировать (интоксикация, лихорадочные состояния), то в этих случаях волосы восстанавливаются в прежнем объеме. Но если телогеновая алопеция развивается в тандеме с андрогенной алопецией или способствует ее проявлениям, возможна более существенная потеря волос и быстрое прогрессирование АГА [16, 17]. Накопленный опыт наблюдения пациентов с алопецией после COVID-19 позволяет сказать, что не во всех случаях наблюдается ТЕ или АГА, также в качестве последствий COVID-19 были зафиксированы случаи гнездовой и рубцовой алопеции [4, 7]. Изучение данного вопроса продолжается.

Варианты лечения алопеций на фоне COVID-19 разнообразны, хотя и довольно ограничены как с точки зрения показаний к тому или иному методу терапии, так и с точки зрения эффективности. Не существует конкретных схем и протоколов. Успех зависит от того, насколько правильно и своевременно установлен диагноз [10, 14].

Высококачественная медицинская помощь заключается в том, чтобы совместить индивидуальный подход к пациенту с возможностями современной медицины.

Ввиду разнообразия триггерных факторов и многогранности патогенетических механизмов влияния на волосяной фолликул при коронавирусной инфекции более целесообразно использовать в терапии средства с комплексным механизмом действия. К таким препаратам относится, в частности, линия препаратов «Селенцин», которые мы использовали в сочетаниях с другими средствами и методиками восстановления волос.

Комплекс Селенцин имеет многокомпонентный состав органических (растительного происхождения) и неорганических соединений, приготовленных методом потенцирования. Действие основных ингредиентов представлено на схеме (рис. 3). Особо хотелось обратить внимание, что препарат содержит селен, который является вторым по значимости микроэлементом, тесно связанным с течением и исходом COVID-19. Дефицит селена повышает риск мутаций вируса в клетках, инфекция обычно протекает тяжело.

Интересное исследование провели в Китае, где в местности с низким уровнем селена в почвах проживают около 400 млн человек. Изучив содержание микроэлементов в волосах жителей, ученые выяснили: случаев COVID-19 в регионе тем больше, чем ниже уровень селена в почве, соответственно, и в пище. И неблагоприятных исходов среди людей, болевших коронавирусной инфекцией, в такой зоне больше. Этот факт делает еще более обоснованным выбор средств с селеном для лечения «постковидной» алопеции. Нельзя не отметить влияние комплекса

● **Рисунок 3.** Состав и основные эффекты действующих веществ комплексного препарата

● **Figure 3.** Composition and main effects of the active ingredients of the complex drug

LICOPodium CLAVATUM	способствует усилению кровообращения, обладает противовоспалительными свойствами
ACIDUM SILICICUM	увеличивает пролиферацию кератиноцитов и синтез гиалуроновой кислоты
ALUMINIUM OXYDATUM	снимает зуд и онемение волосистой части головы
SELENIUM	эффективен в случаях, когда выпадение сопровождается болезненностью кожи головы, шелушением или высыпаниями
NATRIUM CHLORATUM	показан при выпадении волос, сопровождающемся такими проблемами, как себорея, перхоть, чрезмерная продукция кожного сала
KALIUM PHOSPHORICUM	эффективен при выпадении волос вследствие стрессов, психических травм, нервного истощения, умственного перенапряжения, снижает раздражительность
PHOSPHORUS	лечение и профилактика нервного истощения, стрессовых расстройств
THALLIUM ACETICUM	ускоряет сроки восстановления волос после общих, в т.ч. тяжелых, заболеваний

- **Рисунок 4.** Динамика клинической картины лечения алопеции на фоне перенесенной COVID-19 – до и после терапии
 ● **Figure 4.** Time-dependent clinical view of changes during treatment of alopecia following COVID-19: before and after therapy



Селенцин на микроциркуляцию, обмен веществ и, что немаловажно, его мягкое седативное действие. Препарат назначался сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес. Побочных реакций в ходе терапии зарегистрировано не было.

Необходимым условием лечения алопеции является использование топических средств. Инновационный пептидный лосьон Селенцин благодаря своему составу сокращает сроки восстановления волос, не вызывая синдрома отмены после прекращения терапии, и не содержит раздражающие кожу головы компоненты. Активные ингредиенты лосьона включают:

- пептидный комплекс, который активизирует клеточный метаболизм в волосах фолликулах, пролонгирует фазу анагена, ускоряет рост волос, повышает густоту;
- экстракт листьев гинкго билоба улучшает микроциркуляцию на уровне волоса фолликула, способствует восстановлению углеводного обмена;
- экстракт карликовой пальмы восстанавливает нормальную работу андроген-зависимых сигнальных путей, препятствует миниатюризации волоса фолликулов и восстанавливает толщину стержня волос, останавливает андроген-зависимое выпадение волос;
- профессиональный комплекс ДМАЭ обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, способствует улучшению оксигенации, повышению энерге-

тического статуса волоса фолликула, препятствует старению клеток.

Такая комбинация основных действующих компонентов показана пациентам не только с телогеновым выпадением волос, но и в сочетании с андрогенетической алопецией, что часто встречается при алопеции, ассоциированной с COVID-19. Лосьон рекомендовали наносить 1 раз в день вечером по проборам на кожу волосистой части головы и не смывать. Дополнительно пациентам с трихотинией 2 раза в неделю рекомендовали использовать маску Селенцин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Из 50 пациентов полностью курс системной и местной терапии окончили 48, прервали курс по субъективным причинам 2. Побочные эффекты в виде незначительного контактного дерматита были отмечены у 4 пациентов в начале терапии, что было связано с нарушением сроков экспозиции наружных средств (преимущественно маски). Большинство респондентов отметили хорошие косметические средства препаратов, удобство применения, экономичность, отсутствие жирности волос.

При этом из 48 человек, закончивших курс лечения полностью, 34% оценили эффект терапии как «отличный», 58% – как «хороший» и 8% – как «удовлетвори-

тельный». Вариант «без эффекта» не выбрал ни один пациент. Выборочно динамика клинической картины представлена на рис. 4. Объективно клиническое улучшение более чем у половины пациентов выражалось в общем снижении выпадения волос с 200–250 до показателя менее 100 в день (среднее количество 70–80). При проведении тракционной пробы число легко удаляемых волос сократилось до 3–5, эпиляция стала более чувствительной. При исследовании волосистой части головы пустые фолликулярные юниты не визуализировались, доля vellusов уменьшилась на 20%, увеличилась плотность волос в лобной, височной, теменной областях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, положительный результат лечения (92%), хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов позволяют использовать испытанные нами средства в комплексе терапевтических мероприятий у пациентов с диффузным поредением волос после перенесенной коронавирусной инфекции как в монотерапии, так и в комбинации с другими средствами.



Поступила / Received 19.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 08.07.2022

Список литературы / References

- Potekhaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N., Demina O.M., Khlystova E.A., Bogin V. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1000–1009. <https://doi.org/10.1111/ijd.15030>.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., A Rebolledo P., Cuapio A., Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
- Trüeb R.M., Dutra Rezende H., Gavazzoni Dias M.F.R. What can the hair tell us about COVID-19? *Exp Dermatol*. 2021;30(2):288–290. <https://doi.org/10.1111/exd.14259>.
- Rebora A. Telogen effluvium: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:583–590. <https://doi.org/10.2147/CCID.S200471>.
- Headington J.T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol*. 1993;129(3):356–363. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8447677>.
- Trüeb R.M. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(4):284–297. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07261.x>.
- Miola A.C., Florêncio L.C., Bellini Ribeiro M.E., Alcântara G.P., Müller Ramos P., Miot H.A. Early-onset effluvium secondary to COVID-19: Clinical and histologic characterization. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):e207–e208. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.072>.
- Dominguez-Santás M., Haya-Martínez L., Fernández-Nieto D., Jiménez-Cauhé J., Suárez-Valle A., Díaz-Guimaraens B. Acute telogen effluvium associated with SARS-CoV-2 infection. *Aust J Gen Pract*. 2020;49. <https://doi.org/10.31128/AJGP-COVID-32>.
- Ocampo-Garza S.S., Vastarella M., Nappa P., Cantelli M., Fabbrocini G. Telogen effluvium in the new SARS-CoV-2 era. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):e265–e266. <https://doi.org/10.1111/ijd.15482>.
- Rizzetto G., Diotallevi F., Campanati A., Radi G., Bianchelli T., Molinelli E. et al. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14547. <https://doi.org/10.1111/dth.14547>.
- Rossi A., Magri F., Sernicola A., Michelini S., Caro G., Muscianese M. et al. Telogen Effluvium after SARS-CoV-2 Infection: A Series of Cases and Possible Pathogenetic Mechanisms. *Skin Appendage Disord*. 2021;21(5):1–5. <https://doi.org/10.1159/000517223>.
- Trüeb R.M. Telogen Effluvium: Is There a Need for a New Classification? *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1–2):39–44. <https://doi.org/10.1159/000446119>.
- Tosti A., Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: diagnosis. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):223–231. <https://doi.org/10.1016/j.det.2007.01.005>.
- Starace M., Iorizzo M., Sechi A., Alessandrini A.M., Carpanese M., Bruni F. et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int*. 2021;5:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006>.
- Катханова О.А. Синергизм и антагонизм компонентов эссенциальных микронутриентов в лечении диффузного поредения волос. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(2):225–234. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021225>.
- Катханова О.А. Synergism and antagonism of the components of essential micronutrients in the treatment of diffuse hair loss. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;(2):225–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021225>.
- Mohamed S., Moulin T.C., Schiöth H.B. Sex Differences in COVID-19: the Role of Androgens in Disease Severity and Progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02536-6>.
- Moravvej H., Pourani M.R., Baghani M., Abdollahimajd F. Androgenetic alopecia and COVID-19: A review of the hypothetical role of androgens. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15004. <https://doi.org/10.1111/dth.15004>.

Информация об авторах:

Катханова Ольга Алиевна, д.м.н., профессор кафедры пластической реконструктивной хирургии косметологии регенеративной медицины, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; врач-дерматовенеролог, трихолог, клиника «Екатерининская»; 350063, Россия, Краснодар, Кубанская набережная, д. 37; okathanova@mail.ru

Голубченко Марина Валерьевна, врач-дерматовенеролог, трихолог, клиника «Екатерининская», 350063, Россия, Краснодар, Кубанская набережная, д. 37; primula111@rambler.ru

Information about the authors:

Olga A. Katkhanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic Reconstructive Surgery Cosmetology Regenerative Medicine, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Dermatovenerologist, Trichologist, Ekaterininskaya Clinic; 37, Kuban Embankment, Krasnodar, 350063, Russia; okathanova@mail.ru

Marina V. Golubchenko, Dermatovenerologist, Trichologist, Ekaterininskaya Clinic; 37, Kuban Emb., Krasnodar, 350063, Russia; primula111@rambler.ru

Туберкулез яичка и его придатка

Е.В. Кульчавеня, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А
Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

Резюме

Туберкулез мочеполовой системы не теряет своей актуальности. За годы пандемии новой коронавирусной инфекции число вновь выявленных случаев туберкулеза всех локализаций снизилось, но произошло утяжеление их структуры и рост смертности. Большая вариабельность данных по статистике урогенитального туберкулеза (УГТ). Истинная частота туберкулеза скротальных органов неизвестна, в конце прошлого века полагали, что она составляет 7% от всех случаев туберкулеза. Считается, что на долю изолированного туберкулеза половых органов мужчин приходится не более 30% от всех локализаций УГТ, причем наиболее часто туберкулез развивается в придатке яичка. Распространение *M. tuberculosis* на органы мошонки, как правило, происходит гематогенным путем из первичного очага в легких или в почке. Однако инфекция также может распространяться ретроградно из предстательной железы и семенных везикул в придатки и яички. Туберкулез яичка и его придатка часто осложняется бесплодием и формированием свищей. Это заболевание не имеет патогномоничных симптомов. Дифференциальная диагностика проводится между туберкулезным эпидидимоорхитом, опухолью яичка, перекрутом яичка, бактериальным эпидидимоорхитом. Ультразвуковое исследование имеет большую диагностическую ценность при туберкулезе скротальных органов. Ультразвуковую картину при туберкулезе яичка и его придатка подразделяют на 4 типа: диффузное увеличение, неоднородная гипоэхогенность; диффузное увеличение, однородная гипоэхогенность; узловое увеличение, неоднородная гипоэхогенность; милиарная диссеминация. В мировой литературе не описан пример туберкулеза скротальных органов, когда заболевание было бы диагностировано при первичном обращении пациента к врачу. В результате несвоевременной диагностики или низкой настороженности в отношении туберкулеза до 70% пациентов подвергаются ненужному хирургическому вмешательству, хотя туберкулезный орхоэпидидимит может быть излечен медикаментозно. Также в лекции проанализирован ряд клинических наблюдений.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, туберкулез мужских половых органов, туберкулез яичка, туберкулез придатка яичка, туберкулезный эпидидимит, туберкулезный орхоэпидидимит

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Туберкулез яичка и его придатка. *Медицинский совет*. 2022;16(14):219–227. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-219-227>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Tuberculosis of the testis and its appendages

Ekaterina V. Kulchavenya, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia
Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia
Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia

Abstract

Tuberculosis of the genitourinary system has not lost its relevance. During the years of the pandemic of a new coronavirus infection, the number of newly diagnosed cases of tuberculosis of all localizations has decreased, but their structure has become more severe and mortality has increased. There is a wide variation in the statistics of urogenital tuberculosis (UGT) in the literature. The true incidence of scrotal tuberculosis is not known; at the end of the last century, it was believed that it was 7% of all cases of tuberculosis. It is believed that the share of isolated tuberculosis of the genital organs of men accounts for no more than 30% of all localizations of UGT, and most often tuberculosis develops in the epididymis. The spread of *M. tuberculosis* to the organs of the scrotum, as a rule, occurs by the hematogenous route from the primary focus in the lungs or kidney. However, the infection can also spread retrogradely from the prostate and seminal vesicles to the epididymis and testicles. Tuberculosis of the testis and its epididymis is often complicated by infertility and the formation of fistulas. This disease has no pathognomonic symptoms. Differential diagnosis is carried out between tuberculous epididymo-orchitis, testicular tumor, testicular torsion, bacterial epididymo-orchitis. Ultrasound examination is of great diagnostic value in tuberculosis of the scrotal organs. The ultrasound picture in tuberculosis of the testis and its epididymis is divided into 4 types: diffuse enlargement, heterogeneous hypoechogenicity; diffuse increase, uniform hypoechogenicity; nodular enlargement, heterogeneous hypoechogenicity; miliary dissemination. The world literature does not describe an example of tuberculosis of the scrotal organs, when the disease would be diagnosed during the patient's initial visit to the doctor. As a result of late diagnosis or low suspicion for TB, up to 70% of patients undergo unnecessary surgery, although TB orchiepididymitis can be treated medically. The lecture also analyzed a number of clinical observations.

Keywords: urogenital tuberculosis, tuberculosis of the male genital organs, tuberculosis of the testis, tuberculosis of the epididymis, tuberculous epididymitis, tuberculous orchiepididymitis

For citation: Kulchavenya E.V. Tuberculosis of the testis and its appendages. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):219–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-219-227>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

За годы пандемии COVID-19 отмечено снижение заболеваемости туберкулезом одновременно с утяжелением его клинической структуры: рост доли впервые выявленных больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом [1]. В общемировом масштабе наряду со снижением числа вновь выявленных больных туберкулезом зарегистрирован значительный рост смертности от этой инфекции¹. Учитывая наличие современных высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, позволяющих полностью излечить туберкулез при своевременном его выявлении, становится очевидно, что служба профилактических осмотров и ранней диагностики серьезно пострадала вследствие ограничений, налагаемых новой коронавирусной инфекцией.

Среди внелегочных форм туберкулеза с начала XX в. 40–56% случаев приходились на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако с 2008 г. эта локализация уступила лидирующие позиции туберкулезу костей и суставов [2–4]. В Украине в 2014 г. УГТ занимал также 2-е место в структуре внелегочного (после костно-суставного) туберкулеза и составлял 29,5% всех случаев [5]. В двух центрах о. Шри-Ланка с 2000 по 2019 г. было диагностировано 83 пациента с УГТ: 70,7% из них в возрасте от 41 до 70 лет, мужчин было 54,9%, у 26,7% пациентов был диагностирован туберкулезный эпидидимит/орхоэпидидимит [6]. В Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2020 г. по сравнению с 2019 г. число новых случаев УГТ сократилось на треть [7]. Авторы исследования объясняют это негативным влиянием пандемии COVID-19. Некоторые исследователи убеждены, что туберкулез половых органов мужчин – крайне редкое заболевание. Так, G. García et al. [8] с 1978 по 2003 г. наблюдали только 34 таких пациента. В.Т. Хомяков² указывал, что в Сибири доля туберкулеза половых органов мужчин среди всех форм УГТ в 1984 г. составляла 6,4%, а в 1993 г. – 9,4%. Отмечается также рост сочетанных случаев туберкулеза: из 25 пациентов с орхоэпидидимитом 8 (32%) имели также туберкулез органов дыхания [9]. Туберкулезный орхоэпидидимит сочетается с туберкулезом легких в 50% случаев, с туберкулезом мочевой системы – в 80–85% наблюдений [10].

СТРУКТУРА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

В литературе наблюдается большая вариабельность данных по статистике УГТ. Истинная частота туберкулеза скротальных органов неизвестна, в конце прошлого века полагали, что она составляет 7% от всех случаев туберкулеза [11]. Считается, что на долю изолированного туберкулеза поло-

вых органов мужчин приходится не более 30% от всех локализаций УГТ [12], причем наиболее часто туберкулез развивается в придатке яичка [13]. Есть другая точка зрения: среди половых органов наиболее подвержена заболеванию простата, затем придатки яичек и семенные пузырьки [14], причем частота изолированного орхита не превышает 3% [15]. S.K. Regmi et al. [16] нашли, что среди половых органов мужчин наиболее часто поражается придаток яичка. В свою очередь, другие авторы полагают, что на долю туберкулеза яичка приходится до 3% среди всех форм генитального туберкулеза [14, 15].

Изолированный туберкулез половых органов диагностируют относительно редко [15]. Туберкулезным орхоэпидидимитом заболевают преимущественно в возрасте 20–40 лет [17]. По данным S. Chandran et al. [18], в когорте больных УГТ почки были поражены в 32,4% случаев, туберкулез придатка был диагностирован в 24,3% случаев и туберкулез эндометрия – у 21,6% больных. Прочие локализации и их сочетание были диагностированы у оставшихся 21,7% пациентов. Надо сказать, что зарубежная литература часто не отличается дотошностью анализа данных по больным мочеполовым туберкулезом, в связи с чем четкого представления о структуре нозологии составить невозможно. Растет частота сочетанных форм туберкулеза легких и УГТ, которая не учитывается официальной статистикой [19–21]. По данным U. Suankwan et al., из 25 пациентов с орхоэпидидимитом 8 (32%) больных имели также туберкулез органов дыхания [9]. Однако другие авторы диагностировали туберкулез органов дыхания лишь у 13,5% больных с УГТ [18].

По мнению R.L. Gurubacharya et al., в доантибактериальный период спектр УГТ распределялся следующим образом: наиболее часто поражались почки, затем – придатки яичек и яички, после этого – простата и семенные пузырьки с семявыносящим протоком [13].

Существует много противоречивых данных по половому соотношению. Опять же во многом это связано с различием определения «урогенитальный туберкулез». У тех авторов, кто подразумевает в этой нозологии туберкулез органов мочевой системы и половых органов мужчин и женщин, преобладают женщины. Те же, кто уверен, что УГТ включает туберкулез органов мочевой системы и половых органов мужчин, обычно получают равную пропорцию или преобладание мужчин. Так, в работе E. Kamra, P.K. Mehta [22] соотношение мужчин и женщин равнялось 2:1.

По данным С.Ю. Шевченко и др. [23] в структуре УГТ на долю туберкулеза мочевой системы приходится 68,8%. Туберкулез мужских и женских половых органов составил 22,4% (причем женщин было в 2 раза меньше, чем мужчин: 38,6 и 61,4% соответственно), генерализованный мочеполовой туберкулез (одновременное поражение органов мочевой и половой системы) был диагностирован у 8,8% пациентов.

¹ Global tuberculosis report 2021. WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

² Хомяков В.Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении полового туберкулеза у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26. Новосибирск; 1995. 21 с.

Никакой закономерности в частоте выявления туберкулеза тех или иных половых органов мужчин в динамике установить не удалось. В 2003 г. все случаи туберкулеза половых органов касались органов мошонки. В 2008 г. число больных туберкулезом яичка и его придатка сократилось до 57,2%, в 2013 г. – до 25%, и в 2015 г. сохранялось на этом же уровне. Суммарно за период с 2003 по 2015 г. включительно туберкулез скротальных органов был установлен в 41,9% случаев всего мужского генитального туберкулеза. Сочетание туберкулеза органов мошонки и туберкулеза предстательной железы также существенно колебалось от 17,3 до 35,7% в разные годы [23].

Ретроспективный анализ историй болезни 69 пациентов (средний возраст составлял 43,5 года) с туберкулезным орхоэпидидимитом, наблюдавшихся в West China Hospital of Sichuan University с 2008 по 2019 г., показал, что у 31 больного (44,9%) был диагностирован орхоэпидидимит, у 26 чел. (17,4%) – изолированный эпидидимит. У 12 пациентов (17,4%) установили изолированный туберкулез яичка, что ортодоксальная фтизиоурология отрицает в принципе. Во всех случаях *M. tuberculosis* была идентифицирована в операционном материале [24]. R. Madeb et al. [25] считают, что наиболее часто при туберкулезе мужских половых органов поражается придаток яичка. По данным других авторов, в 62–64% случаев также диагностируют туберкулез почек [26, 27].

ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ЯИЧКА И ЕГО ПРИДАТКА

Придаток яичка поражается туберкулезом в результате гематогенного распространения инфекции или ретроградного заброса из семенных пузырьков и простаты [15, 28, 29]. Однако в отношении диссеминации инфекции единого мнения нет. Некоторые авторы полагают, что в большинстве случаев туберкулезный орхоэпидидимит развивается в результате ретроградного заброса микобактерии из предстательной железы через рефлюкс с последующим распространением на семенные пузырьки, семявыносящий проток и придаток яичка [30, 31]. Другие исследователи придерживаются теории гематогенного и лимфогенного распространения [14]. В пользу этой теории говорят пусть редкие, но все же описанные случаи туберкулезного орхита без эпидидимального вовлечения [14, 32, 33]. Как правило, при детальном изучении материала оказывается, что придаток все же был поражен. A. Jaffar et al. [34] поддерживают обе теории, считая, что распространение *M. tuberculosis* на органы мошонки в большинстве случаев происходит гематогенным путем из первичного очага в легких или почке. Однако инфекция также может распространяться ретроградно из предстательной железы и семенных везикулы в придатки и яички [34].

В доантибактериальный период диагностировали преимущественно двусторонний орхоэпидидимит/эпидидимит, однако в современных условиях чаще встречается односторонний туберкулез придатка яичка [35, 36]. С этим постулатом соглашаются и другие авторы, отмечая, что наиболее частой (58–78%) локализацией при туберкулезе мужских половых органов является придаток яичка,

в 68,1% случаев односторонний [37, 38]. Туберкулезный орхит развивается реже, возможно, благодаря гемато-тестикулярному барьеру [36]. Вовлечение яичка означает генерализацию туберкулезного воспаления и зачастую требует оперативного вмешательства [24]. Орхоэпидидимит диагностировали у 44,9% пациентов, туберкулезный эпидидимит – у 37,7%, а у 17,4% больных обнаружили изолированный туберкулез яичка. При этом правосторонние скротальные органы вовлекались чаще, чем левосторонние (44,9 и 34,8% соответственно), двусторонний орхоэпидидимит был диагностирован у 20,3% пациентов [24]. Туберкулезный эпидидимит обычно возникает в хвосте придатка яичка (область имеет наилучшее кровоснабжение и является первой на пути мочевого рефлюкса) [39].

Сочетанное поражение яичка и его придатка более характерно для инфекции, чем для опухоли, при этом воспаление придатка постепенно переходит на яичко [39–41]. Первичные опухоли придатка встречаются в 10 раз реже, чем опухоли яичка, которые имеют тенденцию вовлекать придаток яичка в запущенных стадиях заболеваний [36].

ОСЛОЖНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЯИЧКА И ЕГО ПРИДАТКА

Двусторонний процесс может завершиться обструкцией семявыносящих путей и вторичным бесплодием [31]. Как при остром дебюте, так и при хроническом течении туберкулез яичка и его придатка может осложняться абсцедированием мошонки [37]. Иногда абсцедирование и образование свища наступает быстро. S.A. Weisenberg, Q.R. Yan [42] описали случай развития свищевой формы туберкулезного орхоэпидидимита в течение 2 мес. I. Salmeron et al. [43] считают свищи мошонки патогномоничным признаком туберкулеза. По мнению авторов, любой случай свищевой эпидидимита следует рассматривать как туберкулез, пока не будет доказано обратное. В доантибактериальном периоде свищевая форма туберкулеза придатка была у каждого второго пациента [44].

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЯИЧКА И ЕГО ПРИДАТКА

Туберкулез мужских половых органов, как и прочие локализации УГТ, не имеет патогномоничных симптомов, дифференциальная диагностика проводится между туберкулезным эпидидимоорхитом, опухолью яичка, перекрутом яичка и бактериальным эпидидимоорхитом. В мировой литературе не описан пример туберкулеза скротальных органов, когда заболевание было не диагностировано, а хотя бы заподозрено при первичном обращении пациента к врачу. В результате до 70% пациентов подвергаются ненужному хирургическому вмешательству [45].

Диагностическим критерием туберкулеза мочеполовой системы является выявление *M. tuberculosis* в моче, что невозможно при изолированном туберкуле придатка в силу его анатомических особенностей. В наблюдении S. Chandran et al. [18] только у половины (51,4%) больных диагноз были подтверждены микробиологически, впрочем, во многих исследованиях этот показатель еще ниже. Частота

микробиологической идентификации возбудителя существенно различается в зависимости от того, какие методы были использованы. Разумеется, простая микроскопия окрашенного мазка и посев на плотные среды, особенно если пациент перед исследованием получил курс антибактериальной терапии, дают удручающе низкий результат. Однако применение всего арсенала современных методик, в первую очередь, молекулярно-генетических, позволяет существенно повысить вероятность обнаружения *M. tuberculosis* в патологическом материале [20, 46, 47]. Тем не менее диагноз туберкулезный эпидидимит верифицируют преимущественно патоморфологически.

Изменения, визуализируемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ), неспецифичны и включают диффузное увеличение, гетерогенную эхоплотность, очаги уплотнения в виде узлов [11, 24, 35, 36, 39]. Несмотря на отсутствие патогномоничных эхоскопических признаков, УЗИ имеет большую диагностическую ценность при туберкулезе скротальных органов. Ультразвуковую картину при туберкулезе яичка и его придатка подразделяют на 4 типа: диффузное увеличение, неоднородная гипоехогенность; диффузное увеличение, однородная гипоехогенность; узловое увеличение, неоднородная гипоехогенность; милиарная диссеминация. Семинома и лимфома яичка, как правило, эхоскопически однородны [48]. Нарушение кровотока вплоть до его отсутствия помогает в дифференциальной диагностике с перекрутом яичка [49].

Li S. et al. [24] обнаружили различия в ультразвуковой картине при туберкулезе яичка и туберкулезе придатка яичка: при эпидидимите экзогенная неоднородность носила очаговый характер, а для орхита были характерны диффузные изменения милиарного типа. Компьютерная томография (КТ) почти в 90,5% выявила мультилокулярные очаги в органах мошонки. При УЗИ органов мошонки у 86,3% пациентов был обнаружен эпидидимит, у 58,8% – эпидидимоорхит. Диффузное гетерогенное увеличение придатка яичка выявлено у 60,3% больных, в яичках преобладал (46,2%) милиарный тип изменений. Следующие признаки, визуализируемые при УЗИ мошонки, авторы считали характерными для туберкулеза: увеличение придатка с экзогенной неоднородностью, утолщение кожи мошонки, гидроцеле, очаги обызвествления, абсцесс и свищ [24].

Для эпидидимита нетуберкулезной этиологии характерны гомогенные эхоскопические изменения. УЗИ мошонки при туберкулезе ее органов может показать утолщение кожи мошонки, нечеткое разделение между яичком и придатком яичка, гидроцеле и кальцификацию придатка яичка и вагинальной оболочки [40, 41]. M. Muttarak et al. [39] также подчеркивают, что для туберкулеза характерно утолщение кожи мошонки. Кальцинаты в целом типичны для туберкулезного воспаления, но могут присутствовать и в опухоли [50].

Цветное доплеровское картирование может повысить диагностическую точность. У больных бактериальным эпидидимитом наблюдается диффузное усиление кровотока, тогда как у больных туберкулезом – очаговое и/или линейное. Могут отмечаться пятнистые сигналы кровотока в периферической зоне пораженного придатка яичка [51].

Анализ мочи у больного изолированным эпидидимитом остается нормальным, хотя возможна пиурия вследствие сопутствующей неспецифической инфекции мочевыводящих путей [52].

Диагноз туберкулезного орхоэпидидимита сложен. При помощи лучевых методов диагностики можно заподозрить туберкулез яичка и придатка. Для подтверждения диагноза нужна идентификация возбудителя или наличие специфических патоморфологических признаков [53]. По данным патологоанатомического исследования типичным проявлением туберкулеза является наличие множественных гранул с казеозным некрозом, окруженных фиброзной соединительной тканью и клетками хронического воспаления [54].

С целью гистологической верификации диагноза некоторые авторы (N. Gupta et al., U. Handa et al.) считают полезным выполнять тонкоигольную биопсию, однако эта процедура потенциально опасна, т. к. может вызвать у нелеченого больного молниеносную генерализацию туберкулеза [55, 56]. Кроме того, в дифференциально-диагностическом ряду на первом месте стоит злокачественная опухоль яичка, поэтому ряд авторов предпочитают выполнить расширенную орхэктомию без предварительной биопсии, чтобы избежать диссеминации не только инфекции, но и опухолевых клеток [57]. Если биопсия все же выполнена, полученный материал следует исследовать не только гистологически, но и микробиологически [58].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЯИЧКА И ЕГО ПРИДАТКА

Следует отметить патоморфоз течения туберкулезного орхоэпидидимита. В конце прошлого и начале этого века преобладало торпидное течение туберкулезного эпидидимита [59, 60]. В 2012 г. у 67% пациентов заболевание началось остро, со всеми характерными клиническими проявлениями: лихорадка, боль, отек, гиперемия. У остальных 33% больных заболевание протекало торпидно, мало- или бессимптомно, характеризовалось появлением небольшого уплотнения в мошонке. Наибольшая длительность латентного периода составила 10 лет. Все эти больные обратились к врачу в связи с развившейся дизурией. При обследовании в дальнейшем у всех был выявлен туберкулез почек [19].

По наблюдениям U. Suankwan et al. [9], основными клиническими проявлениями туберкулеза половых органов мужчин были увеличение органов мошонки (80%), боль (44%), дизурия (8%). 4 пациента (16%) были ВИЧ-инфицированы. В 4% случаев к моменту обращения к врачу сформировался мошоночный свищ. *M. tuberculosis* была выявлена в 24%, у всех оперированных пациентов диагноз был подтвержден патоморфологически.

Туберкулезный эпидидимит может манифестировать остро, проявляясь болью, отеком и уплотнением мошонки, острое течение встречается с частотой до 40% [61]. Настораживает тот факт, что каждый 5-й больной был выявлен после оргоуноносящей операции, выполненной в учреждении общей лечебной сети по поводу острого

орхоэпидидимита. Однако туберкулезный орхоэпидидимит (равно как и неспецифический) отнюдь не всегда является хирургической патологией. Нельзя согласиться с неоправданным расширением показаний к оперативному вмешательству у этой категории больных [19]. Стандартная полихимиотерапия туберкулеза придатка яичка, диагностированного на ранней стадии, позволяет добиться консервативного излечения 95% пациентов [62].

S. Li et al. [24] полагают, что классические клинические симптомы воспаления, такие как острое начало, покраснение кожи мошонки, увеличение ее в размерах и высокая температура, могут помочь отличить острую нетуберкулезную инфекцию от туберкулеза. Однако ранее было обнаружено, что у 21,5% пациентов туберкулезный эпидидимит развивается остро без каких-либо факторов риска, именно по классической схеме воспаления придатка яичка [19]. Вместе с тем возможно торпидное течение заболевания и даже бессимптомное, когда поводом для обращения к врачу является бесплодие [63]. В случае подострого и хронического течения заболевание выявляют случайно, путем обнаружения очагового уплотнения в мошонке. Туберкулез верифицируют обычно патоморфологически после биопсии или эпидидимэктомии.

Больные УГТ длительное время находятся под наблюдением урологов с ошибочными диагнозами, и только когда заболевание примет необратимый характер и потребует хирургического вмешательства, патоморфологическое исследование операционного материала позволит поставить правильный диагноз [64].

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

L. Dell'Atti описан случай развития изолированного туберкулезного орхоэпидидимита справа у здорового иммунокомпетентного 33-летнего мужчины без вредных привычек. Единственной жалобой было безболезненное увеличение правого яичка в течение 2 мес. Все анализы мочи и крови были в пределах нормы, рентгенологически альтернативный очаг туберкулеза не был найден. Диагноз был верифицирован патоморфологически после эпидидимэктомии с резекцией яичка [65].

Практически все случаи изолированного туберкулезного орхита являются неверно интерпретированным орхоэпидидимитом. Приводим случай такой ошибочной интерпретации. 36-летний пациент обратился к врачу по поводу лихорадки и безболезненного увеличения левой половины мошонки. При пальпации левая половина мошонки твердая, яичко с придатком в едином конгломерате. Эхоскопически гипозоногенные изменения левого яичка вкупе с его аваскуляризацией позволили авторам диагностировать абсцесс. Придаток был увеличен, гиперваскулирован, что было расценено как эпидидимит. Также УЗИ выявило воспалительные изменения семенных пузырьков и простаты [66]. Почему, имея на руках эти данные, авторы остановились на диагнозе изолированный туберкулезный орхит, остается неясным. Пациенту выполнили орхиэктомию: в тканях придатка присутствовали изменения, характерные для туберкулеза (гранулемы с казеозом), но своего мнения авторы и после этого не изменили.

Другой пример: 28-летний пациент обратился к врачу по поводу безболезненного увеличения левой половины мошонки, которое появилось за 2 мес. до обращения. При осмотре был обнаружен свищ со скудным отделяемым. При детальном расспросе выяснилось, что одновременно с увеличением мошонки у пациента поднималась температура до фебрильных цифр, была слабость, потливость в ночное время, потеря веса. Туберкулез в анамнезе отрицал. Пациенту выставили диагноз «острый орхоэпидидимит» и назначили комплексную терапию, включающую доксициклин, цефтриаксон, эритромицин, спектиномицин. Однако никакого эффекта не было получено: левая половина мошонки оставалась увеличенной, твердой, кожа была гиперемированной, горячей, свищ также сохранялся. Анализы крови и мочи были в пределах нормы, рентгенография органов дыхания и КТ органов брюшной полости патологических изменений не выявили. *M. tuberculosis* в отделяемом свища методом простой микроскопии не была обнаружена. Поскольку комбинированная терапия эффекта не дала, пациенту выполнили орхэктомию. При патоморфологическом исследовании операционного материала были обнаружены гранулемы, окруженные зоной воспаления, с казеизацией в центре [27].

Случай свищевого туберкулезного орхоэпидидимита приводят S.A. Weisenberg, Q.R. Yan [42]. 63-летний пациент отметил увеличение и уплотнение левой стороны мошонки, через 2 мес. мошонка увеличилась и справа. Пациент обратился к врачу. По поводу «двустороннего орхоэпидидимита» больной амбулаторно получал ципрофлоксацин, доксициклин, цефтриаксон. Поскольку результата не было, пациента госпитализировали. В стационаре выявили пиурию с отсутствием роста уропатогенов, поэтому к диагнозу добавили «простатит» и назначили ципрофлоксацин, но вновь безуспешно. Пациенту провели курс амоксициллин/клавуланата и доксициклина, отправили мочу (посев) на *M. tuberculosis* и выписали для продолжения лечения амбулаторно, несмотря на пиурию и отсутствие регресса со стороны орхоэпидидимита. Спустя некоторое время после выписки сформировался свищ мошонки справа. К этому времени был получен рост *M. tuberculosis* в моче, взятой во время стационарного лечения (*M. tuberculosis* растет на плотных средах медленно, результат может быть получен не ранее чем через 8 нед.). Через 6 мес. противотуберкулезной терапии по стандартному режиму свищ перестал функционировать, однако яички пальпировались с придатками в едином конгломерате, оставались увеличенными и плотными [42]. Остается неясным, почему пациента не подвергли хирургическому вмешательству при наличии явных показаний.

История пациента, представленная W.M. Borges et al. [67], отличается от описанных выше. 30-летний мужчина без каких-либо заболеваний в анамнезе в течение 6 мес. испытывал боль в правом яичке. Амбулаторный уролог расценил жалобы как проявление орхоэпидидимита, назначил соответствующее лечение. В течение указанного времени периодически возникала самопроходящая лихорадка. Пальпаторно было обнаружено следующее: придаток резко увеличенный, плотный, бугристый. Анализы мочи и крови были в пределах нормы, проба Манту с 2 ТЕ отри-

цательная. УЗИ и МРТ подтвердили нарушение структуры и увеличение правого придатка. Дифференциальный диагноз проводили между раком и туберкулезом. Больше склонялись к раку, поэтому, несмотря на то что вовлечение яичка не было доказано, выполнили расширенную орхэктомию через паховый канал. Однако туберкулез тоже держали в уме, вследствие чего перед операцией провели краткий курс неоадьювантной противотуберкулезной полихимиотерапии. Гистологически обнаружили гранулематозное воспаление придатка с типичными клетками Пирогова-Лангханса и казеозом. Тщательное исследование выявило пальпаторные изменения в правом придатке, которые благополучно разрешились на фоне противотуберкулезного лечения [67].

Еще одно наблюдение. 33-летний африканец обратился по поводу увеличения правой половины мошонки. Никаких других жалоб не предъявлял. Венерические заболевания в анамнезе, употребление наркотических веществ, курение и злоупотребление алкоголем пациент отрицал. Пальпаторно определялся увеличенный плотный бугристый придаток, интимно спаянный с яичком. Кожа мошонки над придатком была обычного цвета и температуры. Региональные лимфоузлы не увеличены. Ректальное исследование показало, что простата не изменена. Анализы мочи и крови в пределах нормы, тест на вирус иммунодефицита человека отрицательный. Скотальное УЗИ обнаружило экзогенную неоднородность придатка и прилегающей части яичка, солидный очаг гипозоногенности в области головки придатка. Неспецифическая антибактериальная терапия эффекта не дала, вследствие чего заподозрили туберкулез. Пациенту выполнили эпидидимэктомию с резекцией яичка. Гистологически был подтвержден туберкулез, окраска операционного материала по методу Ziehl-Neelsen выявила *M. tuberculosis* [65].

A. Das et al. [14] описан редкий случай туберкулеза яичка. 20-летний здоровый молодой человек без вредных привычек пожаловался на увеличение в размере левой половины мошонки, которое появилось за 2 мес. до обращения. Пальпация болезненна, на коже мошонки слева – язва со скудным отделяемым, кожа над яичком подвижна. Паховые лимфоузлы слева увеличенные, плотные, малоподвижные. Анализы мочи и крови, рентгенограмма легких – без патологических изменений. После реакции Манту с 2 ТЕ появилась папула размером 16 мм. УЗИ показало эхоскопическую неоднородность, увеличение яичка в размере, усиление кровотока. Придаток визуализировался четко, не был увеличен. Под ультразвуковым контролем была выполнена тонкоигольная биопсия яичка и паховых лимфоузлов. Патоморфологическое исследование биоптатов выявило специфические туберкулезные изменения, при окраске по Ziehl-Neelsen были обнаружены микобактерии. Пациенту была начата стандартная полихимиотерапия 4 препаратами, через 6 мес. наступил полный регресс туберкулеза яичка [14].

В исследовании K.A. Al-Hashimi, U.N. Said описан случай 48-летнего пациента, который поступил в хирургическое отделение с жалобами на боль, уплотнение и увеличение мошонки, считал себя больным в течение 6 нед. Вначале

он отмечал увеличение левого яичка, затем появилась боль, постоянная, с приступообразным усилением, без иррадиации. Терапия доксициклином эффекта не дала, более того, появился субфебрилитет. Пальпаторно было обнаружено, что левое яичко увеличено, плотное, с очагами флюктуации. Справа – без особенностей. Анализы крови и мочи были в пределах нормы, мочеиспускание не нарушено. Заболевания, передаваемые половым путем, исключены. В дифференциальном ряду стояли 2 заболевания: туберкулез и рак. Выполнили тонкоигольную биопсию под ультразвуковым наведением, при которой получили 11 мл гноя, в котором методом ПЦР обнаружили *M. tuberculosis* [29]. На фоне стандартной противотуберкулезной полихимиотерапии было достигнуто значительное улучшение без оперативного вмешательства. Детальный расспрос помог установить, что за 9 нед. до появления боли в мошонке пациент отмечал повышение температуры, слабость, общее недомогание, потливость в ночное время, потерю веса. Изменения на обзорной рентгенограмме в то время расценили как проявление лимфаденопатии внутригрудных лимфоузлов. В биоптате лимфоузлов при окраске по Ziehl-Neelsen обнаружили микобактерии, хотя роста не получили. Пациенту велели прибыть в клинику для дальнейшего обследования и лечения, но он почувствовал себя лучше и рекомендациями пренебрег [29].

Туберкулез скротальных органов часто протекает под маской неоплазии [10]. Так, 47-летний мужчина в течение 3 нед. отмечал прогрессирующее увеличение и болезненность в левом яичке. Никаких других жалоб не было, на обзорной рентгенограмме легких патологических изменений не обнаружено. Врачи больше склонялись к онкологическому заболеванию, поэтому выполнили расширенную орхэктомию слева. Гистологически был обнаружен туберкулез [10].

A. Sadeghi et al. [68] описали развитие туберкулезного орхита у 71-летнего мужчины, который за 2 года до обращения перенес БЦЖ-терапию по поводу уротелиального рака мочевого пузыря.

K. Chamberlin et al. [69] приводят случай генерализованного туберкулеза у 25-летнего иммунокомпетентного пациента – мигранта в США из Индии, неблагополучной в отношении туберкулеза страны. В течение 3 мес. у него сохранялись лихорадка, слабость, потливость, непродуктивный кашель, нарастала потеря веса. Был диагностирован инфильтративный туберкулез легких, туберкулез плевры, туберкулез костей и суставов, туберкулезный менингит, двусторонний туберкулезный орхоэпидидимит. Проба Манту положительная. Микобактерия туберкулеза ни из одного источника ни одним методом обнаружена не была, однако полифокальная биопсия позволила подтвердить диагноз патоморфологически. После успешного курса стандартной полихимиотерапии пациент был выписан из клиники [69].

Еще одно наблюдение генерализованного туберкулеза описано Y. Lan et al. [70]. 91-летний пациент в течение 3 мес. отмечал кашель со скудной мокротой желтого цвета, повышение температуры тела до 37,9 °С. Одновременно с респираторными симптомами появилось увеличение

левой половины мошонки. При пальпации левое яичко с придатком уплотнены, болезненны. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов дыхания выявила двусторонний инфильтративный туберкулез легких, в мокроте была найдена *M. tuberculosis*. Пациенту выполнили орхэктомию. Гистологически был обнаружен туберкулез, из операционного материала выделены ДНК возбудителя. Необычайно важен результат генетического исследования патогена: оказалось, что туберкулез в легких и туберкулез в яичке и придатке вызывали разные генотипы *M. tuberculosis*, в обоих локусах возбудитель сохранял полный спектр чувствительности к противотуберкулезным препаратам [70], т. е. фактически это наблюдение не является случаем генерализации одного штамма патогена.

J.W. Seo et al. привели наблюдение 25-летнего пациента с клиникой хронического орхита, его состояние было расценено как высоко подозрительное на рак, в связи с чем была выполнена расширенная орхэктомия. Гистологически были обнаружены клетки Пирогова-Лангханса с казеозом, при окрашивании ткани по Ziehl-Neelsen обнаружили кислотоустойчивые бактерии. В послеоперационном периоде у пациента возник кашель, в мокроте была выявлена *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью [71]. К сожалению, сравнительное генотипирование авторы не проводили.

Сложности в дифференциальной диагностике отметил K.B. Badmos [72]. У 44-летнего мужчины в течение 4 мес. прогрессивно увеличивалось левое яичко. Каких-либо других жалоб, в т. ч. на боль в мошонке, больной не предъявлял. Была выполнена орхэктомия, патоморфологически были обнаружены типичные признаки туберкулезного воспаления в яичке и его придатке.

Аналогичное наблюдение приводят S. Abraham et al. [73]. 36-летний мигрант из Эквадора в течение 2 лет отмечал увеличение и болезненность левой половины мошонки, потерю веса. К врачу больной обратился лишь тогда, когда сформировался свищ с гнойным отделяемым. В анализах мочи и крови отклонений от нормы не найдено, но QuantiFERON-TB Gold тест был положительный. Рентгенограммы легких патологии не выявили. По результатам комплексной лучевой диагностики врачи склонялись к туберкулезу, отвергнув рак яичка. Была выполнена пункционная биопсия, в полученном материале обнаружили *M. tuberculosis*. Пациента, несмотря на свищ, вели консервативно и выписали через 3 мес. Возможно, такое ограниченное лечение объясняется тем, что у мигрантов в США полис не покрывает все необходимую медицинскую помощь.

E. Nuwagira et al. приводят следующий пример: 40-летний механик из Уганды (без вредных привычек, повышенного питания) был вакцинирован БЦЖ в детстве, женат моногамным браком, контакт с туберкулезной инфекцией не имел, тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. Больной обратился к врачу с жалобами на повышенную потливость ночью, слабость, общее недомогание, субфебрилитет. Больным считал себя в течение месяца. Также отмечал безболезненное увеличение в размере левой половины мошонки. Вероятно, исходя из локального эпидемического неблагополучия, состояние пациента расценили как про-

явление малярии, и провели специфическое лечение, которое было безуспешно. Тогда пациент был направлен в многопрофильную клинику, где УЗИ мошонки выявило экзогенную неоднородность яичка с подозрением на формирование абсцесса. В материале, полученном при пункционной биопсии, была обнаружена *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Пациенту назначили полихимиотерапию и выполнили орхэктомию. Альтернативных очагов туберкулеза найдено не было [74].

В исследовании A.R. Plourde et al. описали пример 55-летнего темнокожего мужчины, который родился и вырос в США, был исключительно благополучным по всем параметрам. За 3 года до обращения к урологу пациент отмечал слабость, потливость, общее недомогание. Обзорные рентгенограммы органов грудной клетки патологии не выявили, однако внутрикожный туберкулиновый тест был положительный, вследствие чего установили диагноз «латентная туберкулезная инфекция» и рекомендовали прием противотуберкулезных препаратов. Поскольку симптомы самопроизвольно купировались, пациент решил воздержаться от лечения. Позже появилась боль в мошонке и сформировалось плотное образование, по выражению пациента, «как будто стало 3 яичка в мошонке». Через 7 мес. после появления этих жалоб больной обратился к урологу. Пальпаторно отмечался увеличенный плотный крупнобугристый правый придаток. Была выполнена биопсия, получено патоморфологическое подтверждение туберкулеза. Поскольку у пациента обнаружили повышенный уровень простатоспецифического антигена (4,8 нг/мл), ему выполнили биопсию простаты, где также было выявлено специфическое туберкулезное воспаление [75].

В Индии заболеваемость туберкулезом превышает эпидемический порог, поэтому настороженность в отношении этого заболевания высока. Когда к M.H. Rajabi et al. [17] обратился 37-летний пациент с жалобой на увеличение левого яичка, а при УЗИ были обнаружены экзогенная неоднородность структуры и резкое усиление кровоснабжения, в первую очередь, предположили туберкулез и назначили стандартную 4-компонентную полихимиотерапию. Через 2 мес. отмечалось существенное улучшение, пациент был излечен консервативно [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез мочеполовой системы не теряет своей актуальности. За годы пандемии новой коронавирусной инфекции число вновь выявленных случаев туберкулеза всех локализаций снизилось, но произошло утяжеление их структуры и возросла смертность.

Туберкулез яичка и его придатка часто осложняется бесплодием и формированием свищей. Это заболевание не имеет патогномичных симптомов. Дифференциальная диагностика проводится между туберкулезным эпидидимо-орхитом, опухолью яичка, перекрутом яичка, бактериальным эпидидимоорхитом. УЗИ имеет большую диагностическую ценность при туберкулезе скротальных органов. Ультразвуковую картину при туберкулезе яичка и его

придатка подразделяют на 4 типа: диффузное увеличение, неоднородная гипоехогенность; диффузное увеличение, однородная гипоехогенность; узловое увеличение, неоднородная гипоехогенность; милиарная диссеминация.

В мировой литературе не встречается пример туберкулеза скротальных органов, когда заболевание было бы диагностировано при первичном обращении пациента к врачу. В результате несвоевременной диагностики или низкой настороженности в отношении туберкулеза до 70%

пациентов подвергаются ненужному хирургическому вмешательству, хотя туберкулезный орхоэпидидимит может быть излечен медикаментозно.

Анализ ряда клинических наблюдений подчеркивает сложность своевременной диагностики туберкулеза яичка и его придатка.

Поступила / Received 01.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / Accepted 21.06.2022

Список литературы / References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
2. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внегочной локализации в Западной Сибири. *Туберкулез и болезни легких*. 2003;80(4):13–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26461954>.
Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrapulmonary localization in Western Siberia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2003;80(4):13–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26461954>.
3. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстрагочных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;10(86):27–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16261974>.
Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemic situation of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;10(86):27–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16261974>.
4. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстрагочных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2005;82(6):23–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26461956>.
Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2005;82(6):23–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26461956>.
5. Степанов П.И. Актуальные вопросы патогенеза туберкулеза половых органов у мужчин. *Урология*. 2014;(2):36–39. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/13399>.
Stepanov P.I. Actual issues of pathogenesis of genital tuberculosis in men. *Urologia*. 2014;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956670/>.
6. Jayarajah U., Gunawardene M., Willaraarachchi M., Chandrasiri S., Udayakumaran P., Sosaï C., Abeygunasekera A. Clinical characteristics and outcome of genitourinary tuberculosis in Sri Lanka: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1279. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06990-z>.
Кульчавеня Е.В. Внегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum*. 2021;23(7):585–589. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnele-gochnyy-tuberkulez-vo-vremya-pandemii-covid-19-osobennosti-vyyavleniya-i-techeniya/viewer>.
7. Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. *Consilium Medicum*. 2021;23(7):585–589. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnele-gochnyy-tuberkulez-vo-vremya-pandemii-covid-19-osobennosti-vyyavleniya-i-techeniya/viewer>.
8. García I.G., Mampaso E.G., Revilla J.B., Molina M.R., Crespo A.S., Buitrago L.A. et al. Tuberculous orchepididymitis during 1978–2003 period: review of 34 cases and role of 16S rRNA amplification. *Urology*. 2010;76(4):776–781. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.033>.
Suankwan U., Larbcharoenub N., Viseshsindh W., Wiratkapun C., Chalermksanyakorn P.A. Clinicopathologic study of tuberculous epididymo-orchitis in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43(4):951–958. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23077818>.
9. Chirindel A., Martinez F., Gagliardi J.A., Armm M.F. Testicular tuberculosis without epididymitis simulating neoplasm. *Radiol Case Rep*. 2015;3(3):133. <https://doi.org/10.2484/rcr.v3i3.133>.
10. Drudi F.M., Laghi A., Iannicelli E., Nardo R.D., Occhiato R., Poggi R., Marchese F. Tubercular epididymitis and orchitis: US patterns. *Eur Radiol*. 1997;7(7):1076–1078. <https://doi.org/10.1007/s003300050257>.
11. Shenoy V.P., Viswanath S., D'Souza A., Bairy I., Thomas J. Isolated tuberculous epididymo-orchitis: an unusual presentation of tuberculosis. *J Infect Develop Countries*. 2012;6(1):92–94. <https://doi.org/10.3855/jidc.2145>.
12. Gurubacharya R.L., Gurubacharya S.M. A 14-year-old boy with isolated tuberculous orchitis. *J Nepal Paediatr Soc*. 2009;29:30–32. <https://doi.org/10.3126/jnps.v29i1.1598>.
13. Das A., Batabyal S., Bhattacharjee S., Sengupta A. A rare case of isolated testicular tuberculosis and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(2):468–470. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.192334>.
14. Viveiros F., Tente D., Espiridião P., Carvalho A., Duarte R. Testicular tuberculosis: case report. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(6):1193–1197. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30201-4](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30201-4).
15. Regmi S.K., Singh U.B., Sharma J.B., Kumar R. Relevance of semen polymerase chain reaction positive for tuberculosis in asymptomatic men undergoing infertility evaluation. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):165–169. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.165148>.
16. Rajabi M.H., Gharaei H.A., Arabahmadi A., Yarmohammadi M. Isolated tuberculosis of testis: A case report. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(1):111–114. <https://doi.org/10.22088/cjim.12.1.111>.
17. Chandran S., Rahman A., Norris J.M., Tiberi S., Kunst H. Diagnostic pitfalls of urogenital tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2021;26(7):753–759. <https://doi.org/10.1111/tmi.13583>.
18. Кульчавеня Е.В., Филимонов П.Н., Швецова О.П. *Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внегочных локализаций*. Новосибирск: Тираж-Сибирь; 2007. 78 с.
Kulchavenya E.V., Filimonov P.N., Shvetsova O.P. *Atlas of tuberculosis of the genitourinary system and other extrapulmonary localizations*. Novosibirsk: Tirazh-Sibir; 2007. 78 p. (In Russ.)
19. Mehta P.K., Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. *Future Microbiol*. 2020;15:159–162. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0323>.
20. Altez-Fernandez C., Ortiz V., Mirzazadeh M., Zegarra L., Seas C., Ugarte-Gil C. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests (NAATs) in urine for genitourinary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):390. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2476-8>.
21. Kamra E., Mehta P.K. Current updates in diagnosis of male urogenital tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(10):1175–1190. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1902305>.
22. Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В., Алексеева Т.В. Эпидемическая ситуация по урогенитальному туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке. *Урология*. 2016;(6):65–70. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/34108>.
Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Alekseeva T.V. The epidemiological situation of urogenital tuberculosis in Siberia and the Far East. *Urologia*. 2016;(6):65–70. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/34108>.
23. Li S., Chen B., Fang X., Wan M., Cao D. et al. A better understanding of testicular and/or epididymal tuberculosis based on clinical, ultrasonic, computed tomography, and magnetic resonance imaging features at a high-volume institute in the modern era. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(6):2465–2476. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1005>.
24. Madeb R., Marshall J., Nativ O., Erturk E. Epididymal tuberculosis: case report and review of the literature. *Urology*. 2005;65(4):798. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.029>.
25. García I.G., Mampaso E.G., Revilla J.B., Molina M.R., Crespo A.S., Buitrago L.A. et al. Tuberculous orchepididymitis during 1978–2003 period: review of 34 cases and role of 16S rRNA amplification. *Urology*. 2010;76(4):776–781. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.033>.
26. Hosamirudisari H., Mohammadizadeh F. Unilateral tuberculous epididymo-orchitis with scrotal fistula: a case report. *Iran J Pathol*. 2015;10(2):165–168. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351479/>.
27. Yadav S., Singh P., Hemal A., Kumar R. Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):222–233. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.12.04>.
28. Al-Hashimi K.A., Said U.N. Unilateral testicular tuberculosis: an extra-pulmonary manifestation. *Cureus*. 2021;13(10):e18896. <https://doi.org/10.7759/cureus.18896>.

29. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep*. 2008;9(4): 305–315. <https://doi.org/10.1007/s11934-008-0053-9>.
30. Wolf Jr J.S., McAninch J.W. Tuberculous epididymo-orchitis: diagnosis by fine needle aspiration. *J Urol*. 1991;145(4):836–838. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38469-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38469-0).
31. Sah S.P., Bhadani P.P., Regmi R., Tewari A., Raj G.A. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. *Acta Cytol*. 2006;50(3):243–249. <https://doi.org/10.1159/000325949>.
32. Tessler F.N., Tublin M.E., Rifkin M.D. US case of the day. Tuberculous epididymo-orchitis. *Radiographics*. 1998;18(1):251–253. <https://doi.org/10.1148/radiographics.18.1.9460131>.
33. Jaffar A., Mehta J.B., Godfrey J.H. Tuberculous epididymo-orchitis and granulomatous prostatitis mimicking neoplasia. *J Tenn Med Assoc*. 1990;83(12):605–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126830/>.
34. Kim S.H., Pollack H.M., Cho K.S., Pollack M.S., Han M.C. Tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis: sonographic findings. *J Urol*. 1993;150(1):81–84. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35404-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35404-6).
35. Chung J.J., Kim M.J., Lee T., Yoo H.S., Lee J.T. Sonographic findings in tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound*. 1997;25(7):390–394. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0096\(199709\)25:7<390::AID-JCU7>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0096(199709)25:7<390::AID-JCU7>3.0.CO;2-5).
36. Orakwe J.C., Okafor P.I.S. Genitourinary tuberculosis in Nigeria: A review of thirty-one cases. *Niger J Clin Pract*. 2005;8(2):69–73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16477856/>.
37. Tzvetkov D., Tzvetkova P. Tuberculosis of male genital system – myth or reality in 21st century. *Arch Androl*. 2006;52(5):375–381. <https://doi.org/10.1080/01485010600667076>.
38. Muttarak M., Peh W.C., Lojanapiwat B., Chaiwun B. Tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis: sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1459–1466. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.6.1761459/>.
39. Turkvatan A., Kelahmet E., Yazgan C., Olcer T. Sonographic findings in tuberculous epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound*. 2004;32(6):302–305. <https://doi.org/10.1002/jcu.20035>.
40. Jung Y.Y., Kim J.K., Cho K.-S. Genitourinary tuberculosis: comprehensive cross-sectional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):143–150. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840143>.
41. Weisenberg S.A., Yan Q.R. Tuberculous epididymitis complicated by a cutaneous fistula. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017221346. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221346>.
42. Salmeron I., Ramirez-Escobar M.A., Puertas F., Marcos R., Garcia-Marcos F., Sanchez R. Granulomatous epididymo-orchitis: sonographic features and clinical outcome in brucellosis, tuberculosis and idiopathic granulomatous epididymo-orchitis. *J Urol*. 1998;159(6):1954–1957. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63206-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63206-3).
43. Borthwick W.M. The pathogenesis of tuberculous epididymitis. *Edinb Med J*. 1946;53(2):55–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21019057/>.
44. Lee I.-K., Yang W.-C., Liu J.-W. Scrotal tuberculosis in adult patients: a 10-year clinical experience. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(4):714–748. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978076/>.
45. Sethi S., Dhaliwal L., Dey P., Kaur H., Yadav R., Sethi S. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in infertile women. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(3):322–327. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.188323>.
46. Kim J.K., Bang W.J., Oh C.Y., Yoo C., Cho J.S. Feasibility of the interferon-γ release assay for the diagnosis of genitourinary tuberculosis in an endemic area. *Korean J Urol*. 2013;54(2):123–126. <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.2.123>.
47. Muttarak M., Peh W.C.G. Case 91: tuberculous epididymo-orchitis. *Radiology*. 2006;238(2):748–751. <https://doi.org/10.1148/radiol.2382031851>.
48. Pavlica P., Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. *Eur Radiol*. 2001;11(2):220–228. <https://doi.org/10.1007/s003300000604>.
49. Cheng L., Albers P., Berney D.M., Feldman D.R., Dagaard G., Gilligan T., Looijenga L.H.J. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):29. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0>.
50. Yang D.M., Chang M.S., Oh Y.H., Yoon M.H., Kim H.S., Chung J.W. Chronic tuberculous epididymitis: color Doppler US findings with histopathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2000;25(5):559–562. <https://doi.org/10.1007/s002610000092>.
51. Petersen L., Mommsen S., Pallisgaard G. Male genitourinary tuberculosis: report of 12 cases and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(3):425–428. <https://doi.org/10.3109/00365599309180460>.
52. Nepal P., Ojili V., Songmen S., Kaur N., Olsavsky T., Nagar A. "The Great Masquerader": sonographic pictorial review of testicular tuberculosis and its mimics. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:27. <https://doi.org/10.25259/JCIS-14-2019>.
53. Tsili A.C., Tsampoulas C., Giannakopoulos X., Stefanou D., Alamanos Y., Sofikitis N., Efremidis S.C. MRI in the histologic characterization of testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):W331–337. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2267>.
54. Gupta N., Rajwanshi A., Srinivasan R., Nijhawani R. Fine needle aspiration of epididymal nodules in Chandigarh, north India: an audit of 228 cases. *Cytopathology*. 2006;17(4):195–198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2006.00290.x>.
55. Handa U., Kundu R., Raghubanshi G., Bhalla V. Granulomatous epididymo-orchitis: diagnosis by fine-needle aspiration. *Trop Doct*. 2018;48(1):17–20. <https://doi.org/10.1177/0049475517711017>.
56. Sharma A., Nagalli S., Varughese A.T., Ayvazian A.M. A review of the diagnostic use of fine-needle aspiration cytology for tuberculosis epididymo-orchitis: to do or not to do. *Cureus*. 2020;12(1):e6532. <https://doi.org/10.7759/cureus.6532>.
57. Garbaly R.S., Gupta P., Kumar S., Anshu. Diagnosis of isolated tuberculous orchitis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(10):698–700. <https://doi.org/10.1002/dc.20538>.
58. Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко О.В. *Заболевания половых органов у мужчин*. Л.: Медицина; 1985. 294 с.
59. Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко О.Л. *Diseases of the genital organs in men*. Leningrad: Meditsina; 1985. 294 p. (In Russ.)
59. Ткачук В.Н., Ягафарова Р.К., Аль-Шукри С.К. *Туберкулез мочеполовой системы*. СПб.: СпецЛит; 2004. 319 с. Режим доступа: <https://specLit.ru/image/catalog/5-299-00279-3/5-299-00279-3.pdf>.
60. Tkachuk V.N., Yagafarova R.K., Al-Shukri S.Kh. *Tuberculosis of the genitourinary system*. St Petersburg: SpetsLit; 2004. 319 p. (In Russ.) Available at: <https://specLit.ru/image/catalog/5-299-00279-3/5-299-00279-3.pdf>.
60. Viswaroop B.S., Kekre N., Gopalakrishnan G. Isolated tuberculous epididymitis: a review of forty cases. *J Postgrad Med*. 2005;51(2):109–111. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006701/>.
61. Chan E.D., Iseman M.D. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ*. 2002;325(7375):1282–1286. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1282>.
62. Kumar R., Hemal A.K. Bilateral epididymal masses with infertility. *ANZ J Surg*. 2004;74(5):391. <https://doi.org/10.1111/j.1445-1433.2004.03003.x>.
63. Ponnayyan N.K., Ganapath A.S., Ganapathy V. Spectrum of tuberculosis in urology: Case series and review of the literature. *Urol Ann*. 2020;12(2):107–111. https://doi.org/10.4103/JAUA.121_19.
64. Dell'Atti L. Unusual isolated tuberculous epididymitis. Case report. *G Chir*. 2014;35(5–6):134–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979105/>.
65. Ravikanth R., Kamalasekar K., Patel N. Extensive primary male genital tuberculosis. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(3):258–261. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_3_19.
66. Borges W.M., Bechara G.R., de Miranda M.M.L., de Figueiredo G.B., Venturini B.A., Laghi C.R. Epididymis tuberculosis: Case report and brief review of the literature. *Urol Case Rep*. 2019;26:100969. <https://doi.org/10.1016/j.eur.2019.100969>.
67. Sadeghi A., Chaikin D., Calhoun S. Testicular tuberculosis: An uncommon complication after treatment of urothelial carcinoma. *Radiol Case Rep*. 2020;15(11):2285–2293. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.07030>.
68. Chamberlin K., Orfanos S., Mukherjee A., Moy E., Koganti M., Khan W. A case of disseminated tuberculosis mimicking metastatic cancer. *Respir Med Case Rep*. 2018;25:239–241. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.10.001>.
69. Lan Y., Chen L., Zhang H. Pulmonary and testicular tuberculosis in one patient caused by Mycobacterium tuberculosis with different genotypes. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(3):261–264. <https://doi.org/10.3855/jidc.11063>.
70. Seo J.W., Park C.J., Kim T.K., Mok J.H., Kim M.H., Lee K. et al. Testicular tuberculosis in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother*. 2013;19(4):767–769. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0508-2>.
71. Badmos K.B. Tuberculous epididymo-orchitis mimicking a testicular tumour: a case report. *Afr Health Sci*. 2012;12(3):395–397. <https://doi.org/10.4314/ahs.v12i3.26>.
72. Abraham S., Anariba D.E.I., Dua K., Mir M., Ankireddypalli A. A case of testicular tuberculosis mimicking malignancy in a healthy young man. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(3–4):110–113. <https://doi.org/10.1177/2049936116655261>.
73. Nuwagira E., Yekosani M., Abraham B., Atwine R., Caleb T., Baluku J.B. Drug-resistant tuberculosis presenting as a testicular mass: a case report. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:145–149. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S300216>.
74. Plourde A.R., Hall C.R., McElvania E. The brief case: a real pain in the testicle—a case of extrapulmonary mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2022;60(3):e0060221. <https://doi.org/10.1128/jcm.00602-21>.

Информация об авторе:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urotub@yandex.ru

Information about the author:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; urotub@yandex.ru

Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Е.В. Ших¹, Н.Н. Шиндряева², Е. В. Реброва^{1✉}, katrina1987@rambler.ru, Н.И. Лapidус¹, О.В. Жукова¹, И.В. Стук¹, И.Г. Королева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12

Резюме

Введение. За последние годы накоплены данные относительно возможных ассоциаций между нарушениями когнитивных функций и фибрилляцией предсердий. Результаты ретроспективных и проспективных исследований подтверждают, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП может снизить риск когнитивных нарушений и деменции.

Цель. Изучить индивидуальные особенности пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий, влияющие на выбор антикоагулянтной терапии, с целью последующей ее оптимизации.

Материалы и методы. В исследование были включены 159 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в возрасте старше 60 лет. Было сформировано 4 группы больных. Наибольшее количество пациентов получали ривароксабан и варфарин (36,4 и 34,6% соответственно), 26 (16,3%) больных находились на терапии дабигатраном, 20 (12,6%) – апиксабаном. Риск тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHA2DS2-VASc. Для оценки риска кровотечений использовали шкалу HAS-BLED. Фармакогенетическое исследование (носительство полиморфных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1) было проведено 138 пациентам. Когнитивные нарушения оценивались по Mini-Cog-тесту и батарее лобных тестов.

Результаты. Прием пероральных антикоагулянтов снижает риск развития инсульта и деменции у пациентов; наличие когнитивных нарушений, в свою очередь, значительно снижает приверженность больному терапии и уменьшает ее эффективность. Приверженность пациентов терапии была значимо ниже на 10–20% у больных, имеющих когнитивные нарушения, согласно тесту Mini-Cog и батарее лобных тестов. В случае отсутствия выраженных когнитивных нарушений (более высокая приверженность лечению), доступности и готовности контролировать МНО варфарин остается препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью.

Выводы. Выявлен ряд проблем с практикой применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Простота в применении новых пероральных антикоагулянтов, отсутствие необходимости подбирать дозы и контролировать терапию являются важным фактором при выборе препарата.

Ключевые слова: варфарин, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, приверженность лечению

Для цитирования: Ших Е.В., Шиндряева Н.Н., Реброва Е.В., Лapidус Н.И., Жукова О.В., Стук И.В., Королева И.Г. Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2022;16(14):228–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation

Evgenia V. Shikh¹, Natalia N. Shindryaeva², Ekaterina V. Rebrova^{1✉}, katrina1987@rambler.ru, Natalya I. Lapidus¹, Olga V. Zhukova¹, Irina V. Stuk¹, Irina G. Koroleva¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² City Polyclinic No. 2; 12, Fruktova St., Moscow, 117556, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, data have been accumulated regarding possible associations between cognitive impairment and atrial fibrillation. The results of retrospective and prospective studies confirm that anticoagulant therapy in patients with AF can reduce the risk of cognitive impairment and dementia.

Objective. To study the individual characteristics of elderly and senile patients with atrial fibrillation, influencing the choice of anticoagulant therapy, with a view to its subsequent optimization.

Materials and methods. The study included 159 patients with atrial fibrillation of non-valvular genesis aged over 60 years. 4 groups of patients were formed. The largest number of patients received rivaroxaban and warfarin (36.4% and 34.6%, respectively). 26 (16.3%) patients were treated with dabigatran, 20 (12.6%) patients with apixaban. The risk of thromboembolic complications was assessed on the CHA2DS2-VASc scale. The HAS-BLED scale was used to assess the risk of bleeding. A pharmacoge-

netic study (carriage of polymorphic alleles of the CYP2C9 and VKORC1 genes) was conducted in 138 patients. Cognitive impairment was assessed by a Mini-Cog test and a battery of frontal tests.

Results. Taking oral anticoagulants reduces the risk of stroke and dementia in patients; the presence of cognitive impairment, in turn, significantly reduces the patient's adherence to therapy and reduces the effectiveness of therapy. Patients' adherence to therapy was significantly lower by 10–20% in patients with cognitive impairment according to the Mini-Cog test and a battery of frontal tests. In the absence of pronounced cognitive impairment (higher adherence to treatment) and availability and willingness to control INR, warfarin remains the drug of choice in patients with renal insufficiency.

Conclusions. A number of problems with the use of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation have been identified. The ease of use of new oral anticoagulants, the absence of the need to select doses and monitor therapy is an important factor when choosing a drug.

Keywords: warfarin, anticoagulants, atrial fibrillation, cognitive impairment, treatment adherence

For citation: Shikh E.V., Shindryaeva N.N., Rebrova E.V., Lapidus N.I., Zhukova O.V., Stuk I.V., Koroleva I.G. A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение средней продолжительности жизни является одной из причин роста распространенности нарушений ритма сердца. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, с которым приходится сталкиваться врачу в повседневной амбулаторно-поликлинической практике. Основной причиной смерти и инвалидизации у данной категории больных являются серьезные осложнения – ишемический инсульт и системные эмболии [1].

За последние годы накоплены данные относительно возможных ассоциаций между нарушениями когнитивных функций (КН) и ФП [2]. Результаты ретроспективных и проспективных исследований [3, 4] подтверждают, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП может снижать риск когнитивных нарушений и деменции.

Целью исследования явилось изучение индивидуальных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий, влияющих на выбор антикоагулянтной терапии, с целью последующей ее оптимизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 159 пациентов (59 мужчин и 100 женщин) с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза в возрасте старше 60 лет (от 60 до 96 лет), находившихся под амбулаторным наблюдением врача-терапевта в ГП №2 ДЗМ г. Москвы и получавших непрерывную терапию пероральными антикоагулянтами на протяжении срока не менее 1 года до включения в исследование.

Критериями исключения из исследования являлись возраст менее 60 лет, наличие клапанного порока сердца/протезированных клапанов, перенесенный в течение последних 12 мес. острый коронарный синдром и отказ пациента от участия в исследовании.

144 (90,6%) больных страдали артериальной гипертензией (АГ), 70 (44%) – стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), из них 26 (16,4%) больных перенесли в ана-

мнезе инфаркт миокарда (ИМ). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 30 (18,9%) пациентов, течение основных заболеваний у 28 (17,6%) больных осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV ФК.

В зависимости от принимаемых пациентами антикоагулянтов было сформировано 4 группы больных (табл. 1). Наибольшее количество пациентов получали ривароксабан и варфарин (36,4 и 34,6% соответственно), 26 (16,3%) больных находились на терапии дабигатраном, 20 (12,6%) – апиксабаном. Средняя анамнестическая длительность ФП составила $5,9 \pm 7,0$ года, длительность непрерывного приема антикоагулянтов – $3,8 \pm 4,9$ года, при этом значения этих показателей были достоверно выше в группе пациентов, получающих варфарин ($9,8 \pm 7,8$ года ($p < 0,001$) и $8,5 \pm 6,8$ ($p < 0,001$) года соответственно).

Риск инсульта и других тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHA2DS2-VASc. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc в целом составил $4,5 \pm 1,4$. У 7 (4,4%) пациентов сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 1 балл, максимальная сумма (8 баллов) наблюдалась у 3 (1,9%) пациентов. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc в целом по группе больных был сопоставим с данным показателем в группе пациентов, получающих апиксабан, однако эта разница была недостоверной ($p = 0,193$). Четыре пациента, получающие новые антикоагулянты из группы прямых ингибиторов Ха-фактора свертывания, в анамнезе указали большое кровотечение на фоне приема варфарина, что послужило причиной отмены и в последующем замены на новый антикоагулянт, не требующий контроля МНО.

Для оценки риска кровотечений использовали шкалу HAS-BLED. Оценка эффективности (варфарин) и безопасности проводимой терапии на момент включения больных в исследование проводилась путем анализа в динамике основных параметров коагулограммы, включая МНО, функции почек (расчет клиренса креатинина по формуле CKD-EPI) и печени. Фармакогенетическое исследование (носительство полиморфных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1) было проведено 138 (86,8%) пациентам. Когнитивные нарушения оценивались по Mini-Cog-тесту и батарее лобных тестов.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты

● **Table 1.** Characteristics of elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Категория	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	p
Возраст (лет)	70,3 ± 7,1	69,7 ± 7,2	69,2 ± 6,7	69,3 ± 9,1	69,7 ± 7,2	0,578 (критерий Краскела – Уоллиса)
Мужчины	28 (50,9%)	13 (50%)	10 (17,2%)	8 (40%)	59 (37%)	
Женщины	27 (40,1%)	13 (50%)	48 (82,8%)	12 (60%)	100 (63%)	
Анамнестическая длительность ФП (лет)	9,8 ± 7,8	7 ± 7,8	2,9 ± 3,0	2,5 ± 2,2	5,9 ± 7,0	<0,001
Анамнестическая длительность непрерывного приема антикоагулянта (лет)	8,5 ± 6,8	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,8	3,8 ± 4,9	<0,001
Артериальная гипертензия	54 (98,2%)	23 (88,5%)	49 (84,5%)	18 (90%)	144 (90,6%)	
Сахарный диабет 2-го типа	14 (25,5%)	10 (38,5%)	19 (32,7%)	7 (35%)	30 (18,9%)	
Курение	8 (14,5%)	3 (11,5%)	3 (5,2%)	4 (20%)	18 (11,3%)	
ХСН ФК II–IV	12 (21,8%)	2 (7,7%)	10 (17,2%)	4 (20%)	28 (17,6%)	
ОНМК в анамнезе	15 (27,3%)	9 (34,6%)	12 (20,7%)	1 (5%)	37 (23,3%)	
ИБС	28 (50,9%)	16 (61,5%)	21 (36,2%)	5 (25%)	70 (44%)	
ИМ в анамнезе	18 (32,7%)	2 (7,7%)	6 (10,3%)	0	26 (16,4%)	
Большое кровотечение в анамнезе	0	0	2 (1,7%)	2 (10%)	3 (1,9%)	
Онкология	2 (3,6%)	0	1 (1,7%)	0	3 (1,9%)	
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc	4,4 ± 1,6	4,9 ± 1,5	4,6 ± 1,7	3,9 ± 1,6	4,5 ± 1,4	0,193

Приверженность пациентов терапии анализировали в течение одного месяца по соотношению количества принятых таблеток (определялось число оставшихся таблеток в упаковке) к должному (в зависимости от назначенной схемы терапии). У пациентов, принимающих варфарин, проводили количественный и качественный анализ исследований МНО в течение 12 мес. до включения в исследование.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки безопасности проводимой антикоагулянтной терапии показали, что максимальное значение креатинина плазмы крови наблюдалось у пациентов с сахарным диабетом, получающих варфарин, и составило 153 мкмоль/л. Тем не менее, учитывая возраст пациентов (пожилой и старческий) и пол (большинство – женщины), при подсчете клиренса креатинина по формуле СКД-EPI у 98 (61,6%) пациентов была выявлена почечная недостаточность (клиренс креатинина < 60 мл/мин/1,73м²), при этом наибольшая доля пациентов с почечной недостаточностью наблюдалась в группе пациентов, принима-

ющих ривароксабан (67,2%), в то время как в группе варфарина отмечался выше удельный вес пациентов с более тяжелым нарушением функции почек (21,8% пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин/1,73м² (табл. 2).

Анализ данных фармакогенетического исследования показал, что у 57 пациентов (41,3%) выявлено носительство «медленных» аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, у 12 (8,7%) пациентов выявлена пониженная экспрессия VKORC1 (генотип A/A). Сочетание носительства «медленных» аллелей CYP2C9 и пониженной экспрессии VKORC1 наблюдалось у 9 пациентов (6,5%), из них 4 пациента на момент исследования получали варфарин, у 3 больных в анамнезе (2 пациента в группе апиксабана и 1 – в группе ривароксабана) отмечено большое кровотечение на фоне приема варфарина. Наибольшая доля пациентов – носителей «медленных» аллелей наблюдалась в группе апиксабана (табл. 3).

Оценка когнитивных функций с помощью теста Mini-Cog и батареи лобных тестов показала, что по сумме баллов по шкале Mini-Cog (запоминание слов – 0–3 балла, рисование часов – 0–2 балла) выраженное нарушение КН (деменции) можно было предположить у 17 (10,7%) пациентов (менее 3 баллов). У 9 (5,7%) пациентов по батарее лобных тестов отмечалась высокая вероятность деменции (сумма баллов менее 12) (табл. 4).

● **Таблица 2.** Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, почечной и печеночной функции у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты

● **Table 2.** Assessing bleeding risk with the HAS-BLED score, renal and hepatic function in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Показатель	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	P
Креатинин, мкмоль/л	104,1 ± 20,3	102,2 ± 20,2	99,0 ± 12,9	101,6 ± 21,3	101,6 ± 16,0	0,768
Клиренс креатинина по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ³	57,3 ± 16,4	57,5 ± 13,3	55,7 ± 15,9	58,0 ± 17,2	56,7 ± 13,0	0,874
Кол-во пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин/1,73 м ³	20 (36,4%)	15 (57,7%)	35 (60,3%)	4 (20%)	74 (46,5%)	
Кол-во пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин/1,73 м ³	12 (21,8%)	1 (3,8%)	4 (6,9%)	7 (35%)	24 (15,1%)	
Повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы > 3 раз от верхней границы нормы	3 (5,4%)	0	0	0	3 (1,9%)	
Средний балл HAS-BLED	2,5 ± 0,9	2,0 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7	2,1 ± 0,6	<0,001
Кол-во пациентов с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3	23 (41,8%)	7 (27,0%)	9 (15,5%)	1 (5,0%)	40 (25,2%)	

● **Таблица 3.** Фармакогенетическое исследование пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты

● **Table 3.** Pharmacogenetic examination of elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Количество пациентов, носителей аллелей	Варфарин (n = 49)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 51)	Апиксабан (n = 15)	Все (n = 138)
CYP2C9 1/1	30 (61,2%)	16 (61,5%)	30 (58,8%)	5 (33,3%)	81 (50,9%)
CYP2C9 1/2	12 (24,5%)	9 (34,6%)	12 (23,5%)	2 (13,3%)	35 (22,0%)
CYP2C9 1/3	7 (14,3%)		8 (15,7%)	7 (47,7%)	22 (13,8%)
CYP2C9 2/2			1 (2,0%)	1 (6,7%)	2 (1,3%)
VKORC1 A/A	6 (12,2%)		3 (5,9%)	3 (20%)	12 (7,5%)
VKORC1 A/B	23 (46,9%)	20 (76,9%)	26 (51,0%)	6 (40%)	75 (47,2%)
VKORC1 B/B	20 (40,8%)	6 (23,1%)	22 (43,1%)	6 (40%)	54 (34,0%)

● **Таблица 4.** Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты

● **Table 4.** Prevalence of cognitive impairment in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants

Критерий оценки	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Все (n = 159)	P
Балл по шкале Mini-Cog	3,82 ± 0,96	3,81 ± 0,98	4,10 ± 0,89	4,05 ± 1,15	3,95 ± 0,72	0,252
Количество пациентов с суммой баллов по шкале Mini-Cog < 3 баллов	6 (10,9%)	3 (11,5%)	4 (7,8%)	4 (26,7%)	17 (10,7%)	
Балл по шкале батареи лобных тестов	14,9 ± 1,9	15,4 ± 2,7	15,3 ± 2,2	15,5 ± 2,4	15,2 ± 1,8	0,235
Количество пациентов с суммой баллов по шкале батареи лобных тестов < 12 баллов	1 (2,0%)	2 (7,7%)	5 (9,8%)	1 (6,7%)	9 (5,7%)	

Только у трех пациентов группы варфарина (5,4%) регулярно с частотой 1 раз в месяц проводилось определение МНО с коррекцией дозы варфарина в течение 12 мес. до включения в исследование. У большинства пациентов (42; 76,4%) МНО в течение года определялось от 4 до 10 раз в год, у 5 (9,1%) пациентов – от 1 до 3 раз в год и у 1 пациента (1,8%) в течение года по данным анализа медицинской документации и опроса не проводилось определение МНО. Среднее значение МНО

до начала приема антикоагулянтов составило 1,9 ± 0,6; целевое значение МНО (2,0–3,0) на момент включения в исследование было достигнуто у 19 пациентов (34,5%).

После включения в исследование и коррекции дозы препарата при необходимости пациенты всех групп начали принимать антикоагулянт из новой упаковки/упаковок с контролем оставшегося числа таблеток через месяц (28–31 день) от начала исследования. Приверженность больного к лечению определяли по формуле: число табле-

● **Таблица 5.** Приверженность терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получающих пероральные антикоагулянты в течение 1 мес.

● **Table 5.** Adherence to treatment in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulants for 1 month.

Приверженность больному лечению	Варфарин (n = 55)	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 58)	Апиксабан (n = 20)	Сумма (n = 159)	p
Все пациенты, % от должного кол-ва таблеток	90,3 ± 9,6	88,7 ± 8,7	94,7 ± 6,8	82,6 ± 14,6	90,7 ± 7,2	0,017 (тест Краскела – Уоллиса)
Mini-Cog ≥ 3 баллов, % от должного кол-ва таблеток	92,4 ± 6,1	90,6 ± 7,4	95,6 ± 5,9	88,2 ± 7,2	92,8 ± 6,8	<0,001 (тест Манна – Уитни)
Mini-Cog ≥ 3 баллов, % от должного кол-ва таблеток	73,9 ± 15,6	74,7 ± 1,4	82,6 ± 7,8	60,4 ± 16,3	72,7 ± 14,1	
Батарея лобных тестов < 12 баллов, % от должного кол-ва таблеток	90,2 ± 9,7	90,0 ± 7,7	95,4 ± 5,9	84,0 ± 13,6	91,3 ± 9,6	0,017 (тест Манна – Уитни)
Батарея лобных тестов < 12 баллов, % от должного кол-ва таблеток	95,2 (1 пациент)	73,2 ± 2,5	86,7 ± 9,2	56,7 (1 пациент)	81,3 ± 13,3	
Средняя доза препарата, мг/сут	4,1 ± 1,5	218,5 ± 39,4	16,4 ± 2,3	6,5 ± 2,4		

ток в упаковке/упаковках на месяц терапии – число оставшихся таблеток в упаковке/количество таблеток для приема в сутки в зависимости от назначенной схемы X количество дней приема.

Только у 12 пациентов (7,5%) приверженность терапии составила 100% (4 пациента (7,2%), принимавших варфарин, и 8 пациентов (13,8%), принимавших ривароксабан). У 9 пациентов, принимавших антикоагулянты один раз в сутки, был выявлен избыточный прием препаратов (приверженность 101–103%), что говорило о возможных повторных приемах препарата в течение дня. При анализе приверженности больному лечению были выявлены достоверные различия между группами препаратов (ниже в группах дабигатрана и апиксабана). Более низкая приверженность лечению отмечена у пациентов с деменцией по шкалам Mini-Cog и батарее лобных тестов по сравнению с пациентами без деменции (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма у взрослых, и ее частота и охват увеличиваются с возрастом. Риск развития когнитивных нарушений и деменции также увеличивается с возрастом, и как ФП, так и когнитивные нарушения имеют общие факторы риска. Метаанализ опубликованных исследований [5] свидетельствует о том, что терапия оральными антикоагулянтами может снизить риск когнитивных нарушений у пациентов с ФП.

Ряд наблюдательных исследований подтверждает, что пациенты с фибрилляцией предсердий подвергаются повышенному риску развития деменции [6, 7].

Однако не только сосудистая деменция, которая может усиливаться при ФП, но и болезнь Альцгеймера и другие типы деменции также чаще встречаются при ФП [8–10].

Это может быть связано с тем, что ФП и деменция имеют много общих факторов риска развития, таких как возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет

и сердечно-сосудистые заболевания. И хотя развитие деменции имеет мультифокальную природу, сердечно-сосудистый компонент является единственным, который легче поддается лечению и профилактике [11].

Недавние наблюдательные исследования показали, что риск развития деменции у пациентов с ФП, использующих ОАК, значительно ниже, чем у пациентов с ФП, не принимающих ОАК [12, 13].

В шведское ретроспективное исследование L. Fiberg et al. [14] с 2006 по 2014 г. были включены 444 106 пациентов с установленным диагнозом «фибрилляция предсердий» и отсутствием предшествующего диагноза деменции. Пациенты, получавшие антикоагулянтное лечение, вошли в группу с более низким риском развития деменции (29%), чем пациенты без антикоагулянтного лечения (отношение рисков (ОР) 0,71, 95% доверительные интервалы (95% ДИ) 0,68–0,74), и 48% с более низким риском, проанализированным на фоне лечения (ОР 0,52, 95% ДИ 0,50–0,55). Сравнение новых пероральных антикоагулянтов и варфарина не выявило различий (ОР 0,97, 95% ДИ 0,67–1,40) по результатам исследования.

M. Søgaard M. et al. [15] в 2019 г. в своем когортном исследовании сравнили частоту развития деменции в группах пациентов, принимающих НОАК (60%) и варфарин (40%). В исследование были включены 33 617 пациентов с установленным диагнозом «фибрилляция предсердий». Средний срок наблюдения составил 3,4 года, в результате чего клинически значимой разницы в развитии деменции между пациентами, получающими НОАК или варфарин, выявлено не было.

В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) приняли участие 18 201 пациент с диагнозом «фибрилляция предсердий», у 16 491 из которых был собран анамнез об эпизодах падений (753 пациента с падениями, 15 738 – без падений). Пациенты получали в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан или вар-

фарин. Пациенты с падениями в анамнезе были старше, чаще женщинами, у них была деменция, депрессия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, переломы и более высокий балл по шкале CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ФП эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином была достоверно выше независимо от наличия эпизодов падений в анамнезе [16].

По результатам нашего исследования среди пациентов пожилого и старческого возраста с постоянной ФП лидировали женщины (100 человек). Средняя длительность ФП ($9,8 \pm 7,8$) и непрерывного приема антикоагулянта ($8,5 \pm 6,8$) наблюдалась в группе варфарина значительно чаще, что, по-видимому, связано со снижением популярности варфарина в последние годы и предпочтениями врачей назначать новые препараты, не требующие контроля МНО.

Безопасность назначенной терапии оценивалась по шкале риска кровотечений HAS-BLED, ряд критериев которой, таких как возраст, наличие инсульта в анамнезе, артериальная гипертония, включены в шкалу оценки фибрилляции CHA2DS2-VASc. 40 пациентов (25,2%) имели сумму баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 , из которых 23 пациента (41,8%) принимали варфарин, 7 (27,0%) – дабигатран, 9 (15,5%) – ривароксабан, 1 (5,0%) – апиксабан.

У значительного количества пациентов регистрировалась почечная недостаточность, клиренс креатинина 45–59 мл/мин/1,73 м² определялся у 74 пациентов, из которых у 20 пациентов (36,4%) – в группе варфарина, у 15 пациентов (57,7%) – в группе дабигатрана, у 35 (60,3%) – в группе ривароксабана, у 4 (20%) – в группе апиксабана. Клиренс креатинина 30–44 мл/мин/1,73 м² определялся у 24 пациентов (15,1%), из которых у 12 пациентов (21,8%) – в группе варфарина, у 1 пациента (3,8%) – в группе дабигатрана, у 4 (6,9%) – в группе ривароксабана, у 7 (35%) – в группе апиксабана. Пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² в нашем исследовании зарегистрировано не было. Все пациенты относились к пожилым, имели сопутствующие заболевания – сахарный диабет и/или артериальную гипертензию. Несмотря на возрастающую роль НОАК в лечении ФП, существуют категории пациентов, для которых остается предпочтительней прием варфарина. К ним относятся пациенты с выраженной почечной недостаточностью. Еще одним преимуществом варфарина по сравнению с НОАК является наличие известного антидота и стандартизированного показателя эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии – МНО.

По результатам фармакогенетического исследования в г. Москве у 57 пациентов (41,3%) было выявлено носительство «медленных» аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и у 12 (8,7%) пациентов была выявлена пониженная экспрессия *VKORC1* (генотип A/A), а сочетание носительства «медленных» аллелей *CYP2C9* и пониженной экспрессии

VKORC1 наблюдалось у 9 пациентов (6,5%), что может вызывать трудности при эмпирическом подборе дозы варфарина, которые необходимо учитывать. Так, по результатам систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований 2018 г. [17], сравнивающих генотип-ориентированные и традиционные стратегии дозирования варфарина, авторы пришли к выводу, что назначение варфарина, учитывая генотип пациента, снижает риск развития кровотечений.

По нашим данным, развитие деменции можно было предположить у 17 (10,7%) пациентов (менее 3 баллов по шкале Mini-Cog). У 9 (5,7%) пациентов по батаре лобных тестов отмечалась высокая вероятность деменции (сумма баллов менее 12). Одной из ожидаемых проблем терапии у пациентов с развитием деменции является ее низкая приверженность, особенно у лиц, принимающих варфарин, что повышает риск неэффективности терапии (при нерегулярном приеме пациенты забывают принять таблетку) или ведет к развитию нежелательных лекарственных реакций, что не менее опасно в данной когорте пациентов (пациенты забывают, что приняли таблетку, и повторяют прием). У таких больных приверженность терапии ожидаемо будет выше при однократном приеме 1 таблетки в сутки (ривароксабан), чем при двукратном. Пациенты группы варфарина принимали однократно, но здесь необходимо учитывать его «сложный прием» (от ½ до 3 таблеток в сутки в нашем исследовании). Были пациенты, которые должны были принимать не целое количество таблеток, а, например, 1 таблетку + ¾ таблетки, что связано с подбором дозы по МНО.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования выявили ряд проблем с практикой применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Простота в применении новых пероральных антикоагулянтов, отсутствие необходимости подбирать дозы и контролировать терапию являются важным фактором при выборе препарата. Однако следует учитывать высокую распространенность нарушения выделительной функции почек у пациентов пожилого и старческого возраста, даже при кажущемся относительно нормальном уровне креатинина, а также доступность препарата для пациентов, большинство из которых являются пенсионерами. В случае отсутствия выраженных когнитивных нарушений (более высокая приверженность лечению), доступности и готовности контролировать МНО варфарин остается препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью.

Поступила / Received 06.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2022

Принята в печать / Accepted 30.06.2022

Список литературы / References

1. Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J., Schnabel R.B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res.* 2020;127(1):4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Головина О.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профи-

- лактике. *Кардиология*. 2018;(9):76–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10173>.
- Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Golovina O.V. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;(9):76–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10173>.
3. Diener H.C., Hart R.G., Koudstaal P.J., Lane D.A., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):612–619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>.
 4. Chintia V., Askandar S., Nanda A., Sharma A., Abader P., Kabra R., Khouzam R.N. Atrial Fibrillation and Deterioration in Cognitive Function. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(11):100386. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.07.001>.
 5. Madhavan M., Graff-Radford J., Piccini J.P., Gersh B.J. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):744–756. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0075-z>.
 6. Santangeli P., Biase L.D., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761–1768. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.026>.
 7. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S., Canonic M., Bobak M., Elbaz A. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38(34):2612–2618. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208>.
 8. Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., May H.T., Bair T.L., Osborn J.S. et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433–437. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>.
 9. Ott A., Breteler M.M., Bruyne M.C., van Harskamp F., Grobbee D.E., Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28(2):316–321. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.2.316>.
 10. Dublin S., Anderson M.L., Haneuse S.J., Heckbert S.R., Crane P.K., Breitner J.C. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1369–1375. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x>.
 11. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.755>.
 12. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;7;39(6):453–460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>.
 13. Ding M., Fratiglioni L., Johnell K., Santoni G., Fastbom J., Ljungman P. et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732–e1740. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006456>.
 14. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(6):453–460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>.
 15. Søgaard M., Skjøth F., Jensen M., Kjeldgaard J.N., Lip G.Y.H., Larsen T.B., Nielsen P.B. Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients and Risk of Dementia: A Nationwide Propensity-Weighted Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011358. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011358>.
 16. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., Alexander J.H., Atar D., Hylek E.M. et al. Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131(3):269–275.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.036>.
 17. Liao Z., Feng S., Ling P., Zhang G. Meta-analysis of randomized controlled trials reveals an improved clinical outcome of using genotype plus clinical algorithm for warfarin dosing. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):228–234. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1099-9>.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Шиндряева Наталья Николаевна, д.м.н., главный врач, Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; mont76@mail.ru

Реброва Екатерина Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>; katrina1987@rambler.ru

Липидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Жукова Ольга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; dr_zhukova@mail.ru

Стук Ирина Валерьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; stuk_i_v@staff.sechenov.ru

Королева Ирина Геннадьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Natalia N. Shindryaeva, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Polyclinic No. 2; 12, Fruktovalaya St., Moscow, 117556, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>; mont76@mail.ru

Ekaterina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>; katrina1987@rambler.ru

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Olga V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; dr_zhukova@mail.ru

Irina V. Stuk, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; stuk_i_v@staff.sechenov.ru

Irina G. Koroleva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Показатели пролиферации и антиапоптоза в небных миндалинах при хроническом тонзиллите

А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев✉, ermolaev2009@yandex.ru, З.В. Мурзаханова, Н.Р. Махмудова, А.А. Келеметов, С.С. Курашов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Иммунная функция небных миндалин связана с постоянной пролиферацией лимфоцитов, поэтому показатели пролиферации, апоптоза и антиапоптотической активности в небных миндалинах являются достаточно информативными для оценки их функционального состояния и вклада в адаптивный иммунитет. Хронический воспалительный процесс в небных миндалинах влияет на их функциональное состояние. Понимание иммунокомпетентности небных миндалин на разных стадиях течения хронического тонзиллита позволяет применить оптимальную тактику лечения данного заболевания, в т. ч. вовремя провести тонзиллэктомию.

Цель. На основании данных результатов собственных исследований и литературных источников провести оценку роли небных миндалин в адаптивном иммунитете путем оценки их пролиферативной и антиапоптотической активности.

Материалы и методы. В исследование было включено 158 пациентов с различными формами хронического тонзиллита и 8 пациентов без признаков хронического тонзиллита, которые были разделены на 4 исследуемые группы в соответствии с клинической классификацией хронического тонзиллита по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну. Полученные от пациентов образцы ткани небных миндалин исследовали иммуногистохимическим методом с использованием маркеров пролиферации Ki67 и антиапоптоза Bcl2.

Результаты. При проведении иммуногистохимического исследования с маркерами пролиферации и антиапоптоза выявлено повышение пролиферативной и антиапоптотической активности клеток лимфоидной ткани при хроническом тонзиллите простой формы и существенном снижении этих показателей при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы 1-й и 2-й степени.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнения тонзиллэктомии при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы 2-й степени, а также при неэффективности консервативной терапии тонзиллита токсико-аллергической формы 1-й степени.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, пролиферация, антиапоптоз, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Келеметов А.А., Курашов С.С. Показатели пролиферации и антиапоптоза в небных миндалинах при хроническом тонзиллите. *Медицинский совет.* 2022;16(14):235–240. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-235-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of proliferation and antiapoptosis in palatine tonsils in chronic tonsillitis

Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev✉, ermolaev2009@yandex.ru, Zulfiya V. Murzakhanova, Nailiya R. Makhmudova, Arslan A. Kelemetov, Sergey S. Kurashov

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The immune function of the palatine tonsils is associated with a constant proliferation of lymphocytes, therefore, the indicators of proliferation, apoptosis and anti-apoptotic activity in the palatine tonsils are quite informative for assessing their functional state and contribution to adaptive immunity. Chronic inflammation in the palatine tonsils affects their functional state. Understanding the immunocompetence of the palatine tonsils at different stages of the course of chronic tonsillitis allows the optimal tactics of treating this disease, including timely tonsillectomy.

Objective. Based on the results of research and literature sources, to find a comparative characteristic of the contribution of palatine tonsils to adequate immunity, ways to assess their proliferative and anti-apoptotic activity.

Materials and methods. The study included 158 patients with various forms of chronic tonsillitis and 8 patients without signs of chronic tonsillitis, who were divided into 4 study groups, in accordance with the clinical classification of chronic tonsillitis according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun. The tissue samples of the palatine tonsils obtained from patients were examined immunohistochemically in an automatic mode using markers of Ki67 proliferation and Bcl2 antiapoptosis.

Results. When conducting an immunohistochemical study with markers of proliferation and anti-apoptosis, an increase in the proliferative and anti-apoptotic activity of lymphoid tissue cells in chronic tonsillitis of a simple form was revealed, and a significant decrease in these indicators in chronic tonsillitis of toxic-allergic forms of I and II stage.

Conclusions. Data were obtained on the planned tonsillectomy in chronic tonsillitis of the toxic-allergic form of II degree, as well as in case of ineffectiveness of conservative therapy of tonsillitis of toxic-allergic form of I degree.

Keywords: chronic tonsillitis, proliferation, antapoptosis, morphological study, immunostochemical study

For citation: Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G., Murzakhanova V.Z., Makhmudova R.N., Kelemetov A.A., Kurashov S.S. Indicators of proliferation and antiapoptosis in palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):235–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-235-240>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Небные миндалины (НМ) у взрослого человека являются самыми крупными структурами в составе лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова – Вильдегера. Располагаясь на стыке дыхательных и пищеварительных путей, они контактируют с огромным количеством микроорганизмов, в связи с чем играют одну из ведущих ролей в защите верхних и нижних дыхательных путей от патогенов и вносят существенный вклад в формирование адаптивного иммунитета [1–6].

Поскольку иммунная функция НМ связана с постоянной пролиферацией лимфоцитов, а лимфоидная ткань является тканью с высокообновляющимися клеточными популяциями, то показатели пролиферации, апоптоза и антиапоптотической активности в НМ являются достаточно информативными для оценки их функционального состояния и вклада в адаптивный иммунитет [7–10].

Возникающий и длительно текущий воспалительный процесс в НМ влияет на их функциональное состояние [11–13]. Учитывая высокую распространенность хронического тонзиллита (ХТ) среди населения детского и взрослого возраста, возможность развития местных и общих осложнений, вопрос о иммунокомпетентности НМ на разных стадиях течения ХТ является крайне актуальным, т. к., опираясь на эти данные, можно выбрать оптимальную тактику лечения данного заболевания, в т. ч. вовремя провести тонзиллэктомию [14–21].

В литературе имеются данные об изменении показателей пролиферации, апоптоза и антиапоптоза в ткани небных миндалин при ХТ. Повышение пролиферативной активности лимфоцитов НМ отмечается как в здоровых небных миндалинах, так и в миндалинах с хроническим воспалительным процессом, являясь важным ответом на микробную агрессию. При этом в миндалинах с хроническим воспалением уровень пролиферативной активности ниже, а антиапоптотической активности выше, чем в здоровых миндалинах [22–24]. Отмечается определенная роль апоптоза в формировании гипертрофии НМ [25, 26].

Важно отметить, что в имеющихся работах по данной тематике в качестве контрольной группы используется материал НМ с гипертрофическим тонзиллитом (в основном полученный при проведении тонзиллотомии у детей), а исследования, отражающие изменения показателей пролиферации, апоптоза и антиапоптоза при различных формах ХТ, практически отсутствуют [24, 27–31].

Цель исследования – изучить процессы пролиферации и антиапоптоза в НМ при разных формах ХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 158 пациентов с различными формами хронического тонзиллита и 8 пациентов без признаков хронического тонзиллита, которые были разделены на 4 исследуемые группы.

Первую группу составили пациенты без признаков хронического воспаления небных миндалин (3 мужчин, 5 женщин, средний возраст $41,9 \pm 10,6$ года).

Остальные пациенты с клинически диагностированным ХТ были разделены на три клинические группы (вторая, третья, четвертая) на основе классификации ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну [32].

Вторую группу составили пациенты с хроническим тонзиллитом простой формы (ХТ простая форма): 4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $39,5 \pm 7,7$ года.

В третью группу вошли больные с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы 1-й степени (ХТ ТАФ 1) (25 мужчин и 39 женщин, средний возраст $34,9 \pm 9,4$ года). **Четвертая группа** была сформирована из пациентов с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы 2-й степени (ХТ ТАФ 2) (37 мужчин и 46 женщин, средний возраст $32,8 \pm 12,6$ года).

В исследование не включали пациентов с гипертрофией небных миндалин и значительно отягощенной соматической патологией.

Материал для морфологического исследования был получен в ходе выполнения тонзиллэктомии или тонзиллотомии при лечении хронического тонзиллита, ринхопалатинита, папиллом или кист НМ.

Полученные в ходе выполнения хирургических вмешательств образцы ткани НМ помещали в раствор 10%-ного забуференного формалина (pH 7,2) в условиях операционной. По достижению оптимальной степени фиксации ткани проводили дегидратацию образцов в растворах спиртов восходящей концентрации, затем просветление в ксилоле и заливку в парафине. Далее изготавливали парафиновые блоки, затем срезы на микротоме толщиной 3–4 мкм, которые помещали на стекла, покрытые адгезивным составом. После этого проводили депарафинирование срезов и их окраску.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark XT Ventana (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием антител, маркеров пролиферации и антиапоптоза клеток – Ki67, Bcl2 (табл. 1), оценивали расположение клеток, экспрессирующих данные маркеры, в структуре ткани НМ, а также проводили их количествен-

● **Таблица 1.** Характеристика антител, используемых для проведения иммуногистохимического исследования
 ● **Table 1.** Characteristics of antibodies used for immunohistochemical study

Название антитела	Характеристика антитела
Bcl2 (clone 124)	Протеин мембраны митохондрий, защищающий клетки от апоптоза
Ki67 (clone 30-9)	Негистонный нуклеопротеин, выявляемый во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0

ную оценку. Количественный анализ был осуществлен посредством подсчета Bcl2-позитивных и Ki67-позитивных клеток в 5 лимфоидных фолликулах в 15–20 репрезентативных полях зрения с апертурой объектива 0,65 и диаметром поля зрения 0,5. Также оценивался уровень экспрессии Ki67 путем определения пролиферирующей (Ki67-положительной) фракции клеток в процентах в герминативных центрах фолликулов и паракортикальной зоне.

Визуализацию проводили при помощи светового микроскопа Carl Zeiss Lab. AL (Carl Zeiss, Германия), совмещенного с видеокамерой AxioCam Erc5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программного обеспечения Zen Lite, использовали программу для морфометрии Image Pro Plus Software.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуногистохимическое исследование с использованием соответствующих маркеров пролиферации и антиапоптоза показало, что во всех исследованных группах

● **Рисунок 1.** Ткань небной миндалины без признаков хронического воспаления. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200

● **Figure 1.** Tissue of the palatine tonsil without signs of chronic inflammation. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



▽ Герминативный центр ↘ Паракортикальная зона

распределение клеток, экспрессирующих маркеры пролиферации и антиапоптоза, было одинаково. Ki67-позитивные клетки (маркер пролиферации) равномерно распределены в центре фолликулов – большинство клеток были обнаружены в темной зоне герминативного центра. В меньшей степени они присутствовали в светлой зоне и зоне мантии. Низкая пролиферативная активность была обнаружена в паракортикальной Т-зависимой зоне миндалин (рис. 1–4). Клетки, экспрессирующие маркер антиапоптоза Bcl2, визуализировались в мантийной зоне лимфоидных фолликулов. В герминативных центрах экспрессия Bcl2 полностью отсутствовала (рис. 5–8).

Учитывая полученные данные, для выявления отличий в исследуемых группах была проведена оценка активно делящихся клеток в каждой исследуемой группе в структурных элементах лимфоидных фолликулов. Было обнаружено, что при ХТ простой формы происходит повышение пролиферативной активности клеток, при ХТ ТАФ 1 и ХТ ТАФ 2 она снижается (табл. 2).

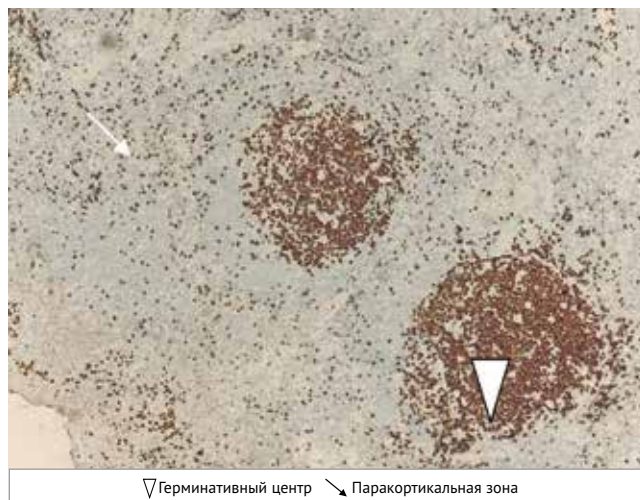
Следует отметить, что во всех микропрепаратах присутствовал положительный внутренний контроль в виде положительной ядерной экспрессии в клетках базального слоя пласта многослойного плоского эпителия.

Оценка экспрессии маркера антиапоптоза клеток Bcl2 показала, что при всех формах тонзиллита, а также в норме, клетки, экспрессирующие данный маркер, были обнаружены в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов, что является проявлением защиты лимфоцитов, прошедших клональный отбор, от апоптоза. В герминативных центрах Bcl2-позитивные клетки полностью отсутствовали.

Выполненная квантификация Ki67- и Bcl2-позитивных клеток в 5 фолликулах показала увеличение клеток, экспрессирующих данные маркеры при простой форме ХТ, и их уменьшение при ХТ ТАФ 1 и ХТ ТАФ 2 (табл. 3).

● **Рисунок 2.** Небная миндалина, хронический тонзиллит, простая форма. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200

● **Figure 2.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis simple form. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



▽ Герминативный центр ↘ Паракортикальная зона

● **Таблица 2.** Распределение Ki67-положительных клеток в исследуемых группах
● **Table 2.** Distribution of Ki67-positive cells in the studied groups

Группа	Герминативные центры	Мантийная зона	Паракортикальная зона
1-я группа	98 ± 3,2%	5 ± 2,1%	10 ± 2,4%
2-я группа	99 ± 4,7%	10 ± 3,6%	15 ± 3,9%
3-я группа	97 ± 4,3%	4 ± 4,2%	8 ± 3,3%
4-я группа	95 ± 6,4%	3 ± 2,6%	5 ± 3,2%

● **Таблица 3.** Количество положительных клеток в 5 лимфоидных фолликулах
● **Table 3.** Number of positive cells in 5 lymphoid follicles

Группа	Герминативные центры Ki67	Мантийная зона Ki67	Герминативные центры Bcl2	Мантийная зона Bcl2
1-я группа	14000 ± 380	1300 ± 360	0	9000 ± 270
2-я группа	16000 ± 570	1500 ± 420	0	10000 ± 650
3-я группа	12000 ± 490	1200 ± 440	0	8000 ± 310
4-я группа	10000 ± 630	1000 ± 380	0	6500 ± 310

● **Рисунок 3.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 1. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200
● **Figure 3.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 1. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



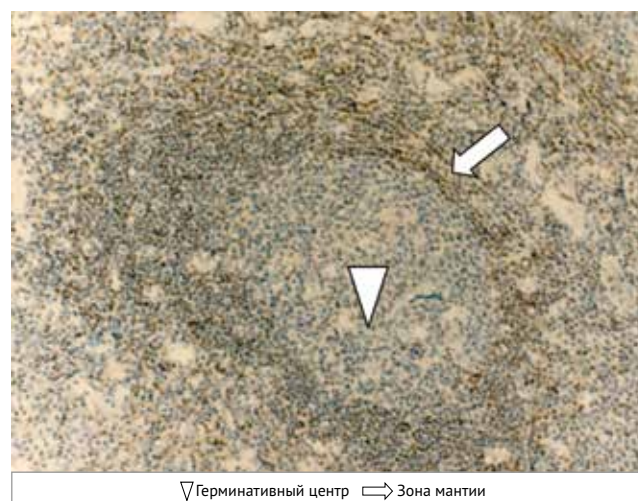
● **Рисунок 4.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 2. Иммуногистохимическая окраска Ki67, увеличение x200
● **Figure 4.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAP 2. Immunohistochemical staining with antibodies for Ki-67, x200



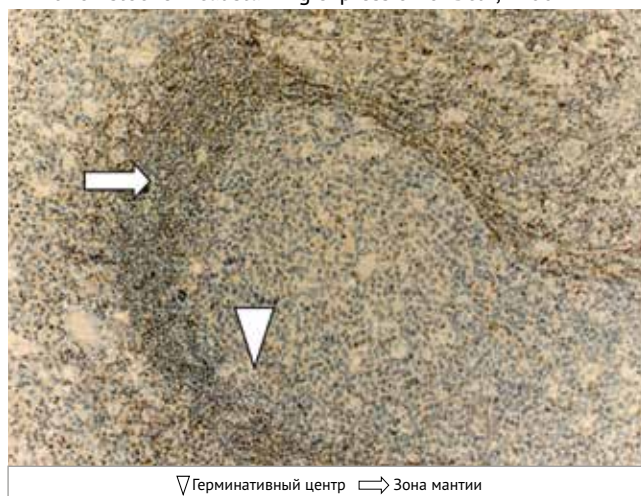
● **Рисунок 5.** Ткань небной миндалины без признаков хронического воспаления. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
● **Figure 5.** Palatine tonsil tissue without signs of chronic inflammation. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



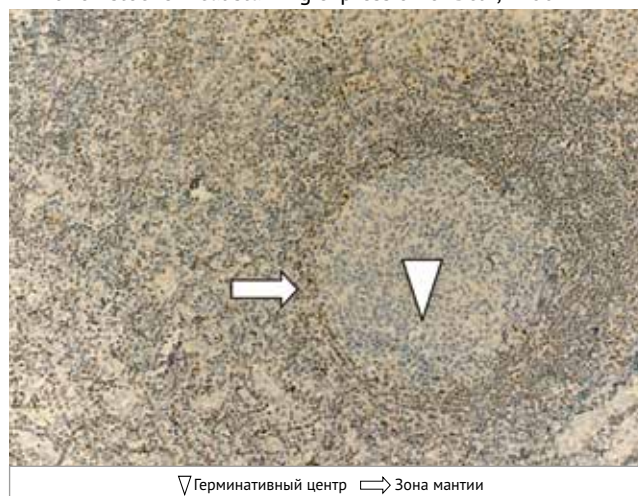
● **Рисунок 6.** Небная миндалина, хронический тонзиллит, простая форма. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
● **Figure 6.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis simple form. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



● **Рисунок 7.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 1. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
 ● **Figure 7.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 1. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



● **Рисунок 8.** Небная миндалина, хронический тонзиллит ТАФ 2. Иммуногистохимическая окраска Bcl2, увеличение x400
 ● **Figure 8.** Palatine tonsil, chronic tonsillitis TAF 2. Immunohistochemical staining expression of Bcl2, x400



ВЫВОДЫ

При ХТ нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и антиапоптозом лимфоцитов в ткани НМ. Это приводит к ослаблению их защитной функции и нивелирует активность в поддержании адаптивного иммунитета. При простой форме ХТ отмечается повышение пролиферативной и антиапоптотической активности клеток лимфоидной ткани. Однако при ХТ ТАФ 1 обнаруживается снижение данных показате-

лей, которое при ХТ ТАФ 2 становится максимальным, что является проявлением структурно-функциональных изменений в НМ. Эти данные свидетельствуют о снижении защитной функции лимфоидной ткани, что определяет необходимость выполнения тонзиллэктомии при ХТ ТАФ 2, а также при неэффективности консервативной терапии ХТ ТАФ 1.

Поступила / Received 28.05.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2022
 Принята в печать / Accepted 21.06.2022

Список литературы / References

- Карпова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В., Авальян Я.С., Куликова И.Ю., Меркушева Е.Д., Хасанова Е.М. Гипертрофия небных миндалин – возможные подходы в лечении. *Вестник оториноларингологии*. 2020;(3):57–63. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>.
 Karpova E.P., Gankovskaya L.V., Vozgoment O.B., Avalyan Ya.S., Kulikova I.Yu., Merkusheva E.D., Khasanova E.M. Hypertrophy of palatine tonsils – possible treatment approaches. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;(3):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>.
- Рязанская А.Г., Быкова В.П., Юнусов А.С. Вторичные фолликулы лимфоэпителиальных органов глотки как структурная основа гуморального звена адаптивного иммунитета в условиях иммуноотропной терапии. *Российская ринология*. 2020;(3):137–144. <https://doi.org/10.17116/rosrino20208031137>.
 Ryazanskaya A.G., Bykova V.P., Yunusov A.S. Secondary follicles of the lympho-epithelial organs of the pharynx as the structural basis of the humoral component of adaptive immunity in immunotropic therapy. *Russian Rhinology*. 2020;(3):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20208031137>.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019;(6):11–16. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406111>.
 Pal'chun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;(6):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406111>.
- Пальчун В.Т., Господарь М.А., Колокольникова Е.Г., Пальцын А.А., Полякова Т.С., Червонская Н.В., Константинова Н.Б. Морфологическое радиоавтографическое исследование небных миндалин при хроническом тонзиллите и у здорового человека. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(2):4–7. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/2/>.
 Pal'chun V.T., Gospodar M.A., Kolokolchikova E.G., Paltsyn A.A., Polyakova T.S., Chervonskaya N.V., Konstantinova N.B. Morphological radioautographic study of the palatine tonsils in chronic tonsillitis and in a healthy person. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2006;(2):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/2/>.
- Park H.S., Francis K.P., Yu J., Cleary P.P. Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus. *J Immunol*. 2003;171(5):2532–2537. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2532>.
- Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(2):30–33. <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
 Pal'chun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. The specific pathogenetic features of the development of chronic tonsillar pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(2):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(16):150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
 Pal'chun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
- Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x>.
- Wang J., Isaacson P.G., Spencer J. Immunohistochemical analysis of T cell proliferation in normal tonsil and B cell lymphoma. *J Clin Pathol*. 1995;48(9):873–875. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.9.873>.
- Geißler K., Markwart R., Requardt R.P., Weigel C., Schubert K., Scherag A. et al. Functional characterization of T-cells from palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0183214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183214>.
- Преображенский Б.С., Попова Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним общие заболевания. М.; 1970. 384 с.
 Preobrazhensky B.S., Popova G.N. Angina, chronic tonsillitis and associated general diseases. Moscow; 1970. 384 p. (In Russ.)
- Melio F., Berge L. Upper respiratory tract infections. In: Marx J., Walls R., Hockberger R. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. Elsevier; 2010; pp. 913–926.
- Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(5):367–373. <https://doi.org/10.1007/s004290100210>.
- Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. М.; 2016. 1024 с.

- Pal'chun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology: a national guide*. Moscow; 2016. 1024 p. (In Russ.)
15. Arifov S.S., Khasanov S.A. Aspects of Diagnostics and Treatment of Chronic Tonsillitis in Elderly and Senior Patients. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(1):6862–6874. Available at: <https://www.annalsofscrb.ro/index.php/journal/article/view/855>.
 16. Dagnelie C.F., Touw-Otten F.W., Kuyvenhoven M.M., Rozenberg-Arska M., de Melker R.A. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in Dutch general practice. *Fam Pract*. 1993;10(4):371–377. <https://doi.org/10.1093/fampra/10.4.371>.
 17. Douglas C.M., Lang K., Whitmer W.M., Wilson J.A., Mackenzie K. The effect of tonsillectomy on the morbidity from recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1206–1210. <https://doi.org/10.1111/coa.12850>.
 18. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1114–1149. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.11.1114>.
 19. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–e564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>.
 20. Timbo S.K., Keita M.A., Togola F.K., Traoré T., Traoré L., Ag M.A. Aspects épidémiologiques de l'angine à Bamko. *Mali Med*. 2006;21(4):1–3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19437836>.
 21. Foki E., Seemann R., Stelter K., Lill C. The effect of tonsillectomy on chronic recurrent tonsillitis in children. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(9):992–996. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1322712>.
 22. Koch R.J., Brodsky L. Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils. *The Laryngoscope*. 1993;103(9):1020–1026. <https://doi.org/10.1288/00005537-199309000-00013>.
 23. Farhan H.S., Farhan A.S. Study of Some Histopathological and Immunological Analysis in Patients with Chronic Tonsillitis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(3):2553–2558. Available at: <https://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/15690>.
 24. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):277–284. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824215>.
 25. Önal M., Yılmaz T., Bilgiç E., Müftüoğlu S.F., Kuşçu O., Günaydin R.Ö. Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):191–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.005>.
 26. Kuki K., Hotomi M., Yamanaka N. A study of apoptosis in the human palatine tonsil. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;523:68–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082813>.
 27. Sağiroğlu A., Acer N., Okuducu H., Ertekin T., Erkan M., Durmaz E. et al. Palatine tonsil volume estimation using different methods after tonsillectomy. *Anat Sci Int*. 2017;92(4):500–508. <https://doi.org/10.1007/s12565-016-0350-1>.
 28. Hafeez A., Khan M.Y., Minhas L.A. A comparative histological study of the surface epithelium and high endothelial venules in the subepithelial compartments of human nasopharyngeal and palatine tonsils. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(6):333–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19486568>.
 29. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Velickov A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol Histopathol*. 2018;33(3):261–268. <https://doi.org/10.14670/HH-11-919>.
 30. Sokmensuer L.K., Muftuoglu S., Asan E. Immunohistochemical analysis of CD71, CD98 and CD99 activation antigens in human palatine and nasopharyngeal tonsils. *Saudi Med J*. 2005;26(3):385–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806204>.
 31. Iudina T.A., Nasyrova R.A. Morphological and immunohistochemical studies of palatine tonsillar hypertrophy in children. *Arkh Patol*. 2010;72(6):21–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21400774>.
 32. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(3):8–11. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ij/2013/3/030042-46682013322sphrase_id=134224.
Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(3):8–11. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ij/2013/3/030042-46682013322sphrase_id=134224.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Ермолаев Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>

Махмудова Наиля Рамильевна, к.б.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Келеметов Арслан Алимурадович, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; Dr.Kele-metov@mail.ru

Курашов Сергей Сергеевич, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6806-1334>; sergey.krshv@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>; gusvbr@mail.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>

Nailya R. Makhmudova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Arslan A. Kelemetov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; Dr.Kele-metov@mail.ru

Sergey S. Kurashov, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6806-1334>; sergey.krshv@gmail.com

Гемангиома височной кости: клинический случай

В.А. Сайдулаев^{1,2}, sultan070487@mail.ru, Х.М. Диаб¹, Н.А. Дайхес¹, Т.И. Гаращенко¹, А.С. Юнусов¹, О.А. Пашчина¹, П.У. Умаров¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Сосудистые новообразования часто локализуются в области головы и шеи. Внутрикостные гемангиомы встречаются в основном в позвонках и в костях черепа, однако они редко бывают в височной кости. Чаще интратемпоральные гемангиомы локализуются во внутреннем слуховом проходе или в области коленчатого узла и узла Скарпа из-за обильного кровоснабжения этих участков. В других участках височной кости гемангиома встречается крайне редко. Симптоматика зависит от локализации и размеров новообразования. Основные клинические проявления заболевания: нейропатия лицевого нерва, гемифациальный спазм, кохлеовестибулярные расстройства. Данные компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) неспецифичны. Ангиографию рекомендуется проводить в предоперационном периоде для выявления анатомических особенностей сосудов (аберрантная внутренняя сонная артерия, высокое стояние луковицы внутренней яремной вены), источников кровоснабжения новообразования и возможности эмболизации питающих новообразование сосудов, что значительно снижает риск кровотечения и повреждения важных анатомических структур в височной кости. Дифференциальная диагностика проводится со многими заболеваниями, поражающими височную кость: холестеатома, параганглиома, невринома преддверно-улиткового и лицевого нервов, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рабдомиосаркома и т.д. Окончательный диагноз может быть установлен только по результатам патоморфологического исследования операционного материала. Хирургическое лечение является методом выбора и позволяет полностью удалить новообразование. В статье приводится клинический случай интратемпоральной гемангиомы у пациента с длительным анамнезом тугоухости.

Ключевые слова: височная кость, интратемпоральная гемангиома, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, среднее ухо

Для цитирования: Сайдулаев В.А., Дайхес Н.А., Гаращенко Т.И., Юнусов А.С., Пашчина О.А., Умаров П.У. Гемангиома височной кости: клинический случай. *Медицинский совет*. 2022;16(14):241–245. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-241-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemangioma of temporal bone: clinical case

Vakharsolta A. Saydulaev^{1,2}, sultan070487@mail.ru, Khassan M. Diab¹, Nikolai A. Daikhes¹, Tatiana I. Garashchenko¹, Adnan S. Yunusov¹, Olga A. Pashchinina¹, Parviz U. Umarov¹

¹ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Vascular tumors often localized in the region of head and neck. Intraosseous hemangiomas localized mainly in the vertebrae and in the skull bones, but they are rarely found in the temporal bone. More often, intratemporal hemangiomas are localized in the internal auditory canal or in the area of the geniculate ganglion and Scarpa's ganglion, due to the abundant blood supply of these areas. In other areas of the temporal bone, hemangioma is extremely rare. The symptoms depend on the localization and size of the tumor. The main clinical manifestations of the disease: facial nerve palsy, hemifacial spasm, cochleovestibular symptoms. The data of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are non-specific. Angiography is recommended to identify the anatomical features of the vessels like aberrant internal carotid artery, high jugular bulb, the blood supply of the tumor and the possibility of embolization, which significantly reduces the risk of bleeding and damage to important anatomical structures of the temporal bone during surgery. Differential diagnosis is carried out with many diseases of the temporal bone: cholesteatoma, glomus tumor, schwannoma of the VII and VIII cranial nerves, Langerhans cell histiocytosis, rhabdomyosarcoma, etc. Surgical treatment is the method of choice and allows to completely resect the tumor. The article presents a clinical case of intratemporal hemangioma in a patient with a long term symptom of hearing loss.

Keywords: temporal bone, intratemporal hemangioma, computed tomography, magnetic resonance tomography, middle ear

For citation: Saydulaev V.A., Diab Kh.M., Daikhes N.A., Garashchenko T.I., Yunusov A.S., Pashchinina O.A., Umarov P.U. Hemangioma of temporal bone: clinical case. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(14):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-241-245>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гемангиомы – редкие доброкачественные сосудистые новообразования с частой локализацией в коже и подкожных тканях [1]. Гемангиомы могут локализоваться в кости. Внутрикостные гемангиомы чаще локализуются в области позвоночного столба и черепа. Височная кость является редкой локализацией гемангиомы [2]. Чаще интратемпоральная гемангиома локализуется в области коленчатого узла и внутреннего слухового прохода. Симптоматика зависит от локализации и размера новообразования [3]. Гемангиома может быть причиной нейропатии лицевого нерва, гемифациальных спазмов, кохлеовестибулярных расстройств. Диагностика интратемпоральной гемангиомы затруднительна в связи со схожестью клинической картины, данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) со многими заболеваниями, поражающими височную кость (холестеатома, параганглиома, невринома лицевого нерва, шваннома преддверно-улиткового нерва, гистиоцитоз из клеток Лангерганса височной кости, рабдомиосаркома и т. д.) [4]. В статье представлен клинический случай редкого новообразования височной кости – интратемпоральной гемангиомы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С. 65 лет поступила в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России» 16.10.2020 г. с жалобой на заложенность в левом ухе. Из анамнеза болезни известно, что заложенность в левом ухе впервые появилась в 2013 г., в связи с чем больная обратилась к оториноларингологу по месту жительства и периодически проходила осмотры. В сентябре 2020 г. была выполнена КТ височных костей и МРТ головного мозга, по данным которых заподозрено новообразование среднего уха. Из сопутствующих заболеваний у пациентки гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца 1-й ст., риск 2. Хронический аутоиммунный тиреоидит.

При осмотре нет признаков пареза мимической мускулатуры. Со стороны лор-органов без особенностей.

Отоскопическая картина справа и слева соответствует норме. Показатели вестибулометрии также без патологических изменений. По данным акуметрии и тональной пороговой аудиометрии имеется норма слуха с двух сторон.

По данным КТ височных костей имеется патологический мягкотканый компонент, заполняющий частично эпитимпанум и клетки сосцевидного отростка. Остальная часть среднего уха без патологических изменений. По данным КТ деструктивных изменений кости не отмечается (рис. 1).

По данным МРТ головного мозга определяется патологический субстрат в эпитимпануме и клетках сосцевидного отростка с изо- или гипоинтенсивным сигналом в T1-взвешенном изображении (ВИ) и гиперинтенсивным сигналом в T2-ВИ. По данным МРТ головного мозга новообразование активно накапливало контраст, тогда как патологически измененная слизистая оболочка воздухоносных клеток сосцевидного отростка не накапливала его. В связи с этим можно было определить примерные границы новообразования (рис. 2, 3).

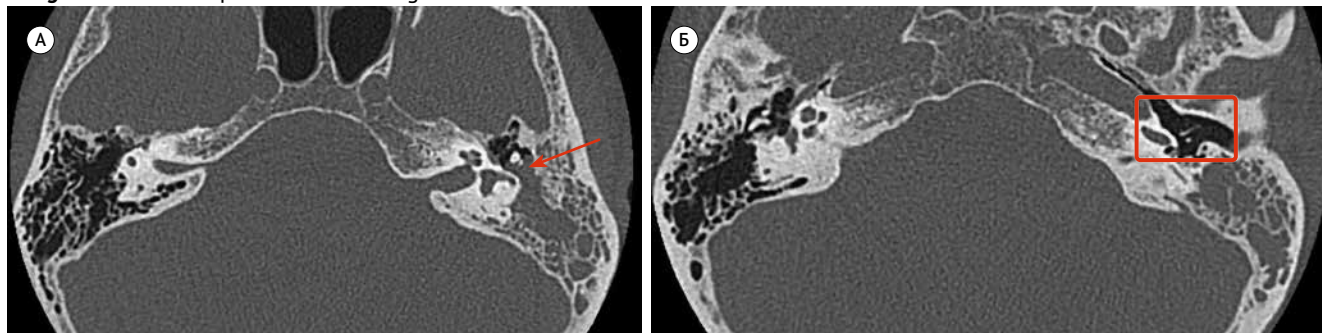
В предоперационном периоде выполнена ангиография с эмболизацией питающих новообразование сосудов.

В условиях эндотрахеального наркоза выполнено оперативное вмешательство на левом среднем ухе. Разрез выполнен в заушной области по естественной складке. Выполнена антромастоидотомия, tegmen antri и tegmen mastoidei истончены, визуализирован дефект общей площадью около 1 см² в tegmen antri. Клетки сосцевидного отростка заполнены отечной слизистой оболочкой, экссудатом. Антрум заполнен контактно кровоточащим новообразованием, исходящим из дефекта средней черепной ямки, эпитимпанум заполнен патологической тканью.

Имеющаяся полость расширена, образование выделено полностью, удалено и отправлено на патоморфологическое обследование. Под ирригацией выполнена коагуляция кровоточащих сосудов твердой мозговой оболочки средней черепной ямки в области дефекта. Далее выполнена реконструкция анатомических структур: пластика дефекта средней черепной ямки аутохрящевыми трансплантатами в виде пластинок. Звукопроводящая система интактна, подвижна.

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография височных костей, аксиальная проекция

● **Figure 1.** Axial temporal bone CT image

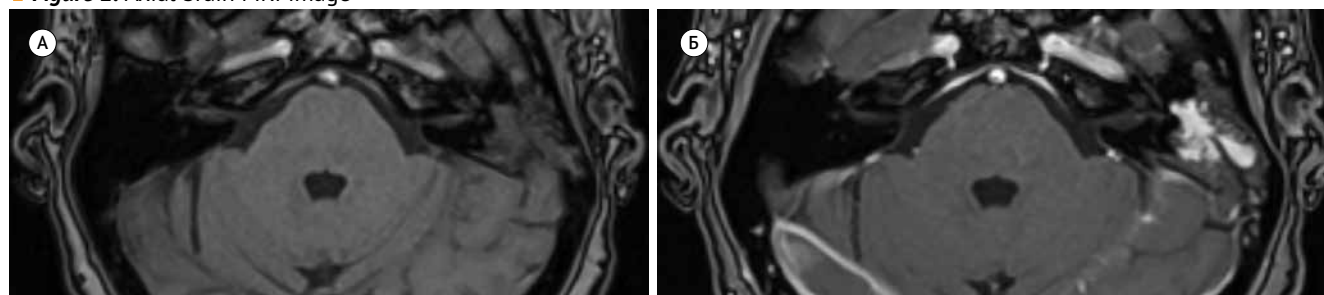


А – патологический мягкотканый компонент, заполняющий эпитимпанум и клетки сосцевидного отростка левой височной кости.

Б – барабанная перепонка и тимпанальное устье слуховой трубы интактны

● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга, аксиальная проекция

● **Figure 2.** Axial brain MRI image

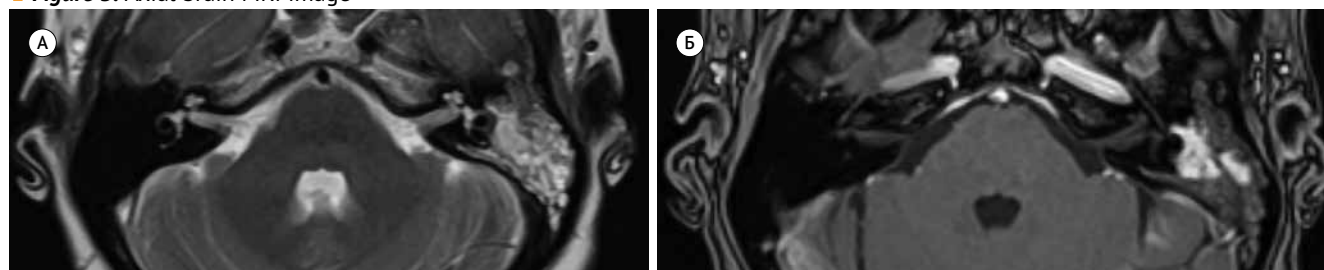


А – T1-ВИ без контрастирования.

Б – T1-ВИ с контрастированием. Гиперинтенсивный сигнал от новообразования и отсутствие контрастирования патологически измененной слизистой оболочки воздухоносных клеток сосцевидного отростка вокруг него.

● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга, аксиальная проекция

● **Figure 3.** Axial brain MRI image



А – T2-ВИ без контрастирования.

Б – T2-ВИ с контрастированием. Гиперинтенсивный сигнал от новообразования и отсутствие контрастирования патологически измененной слизистой оболочки воздухоносных клеток сосцевидного отростка вокруг него.

По данным патоморфологического исследования операционного материала выставлен диагноз «кавернозная гемангиома».

Предоперационная эмболизация питающих новообразование сосудов позволила значительно снизить кровоточивость во время операции, кровопотерю, риск повреждения важных анатомических структур височной кости.

ОБСУЖДЕНИЕ

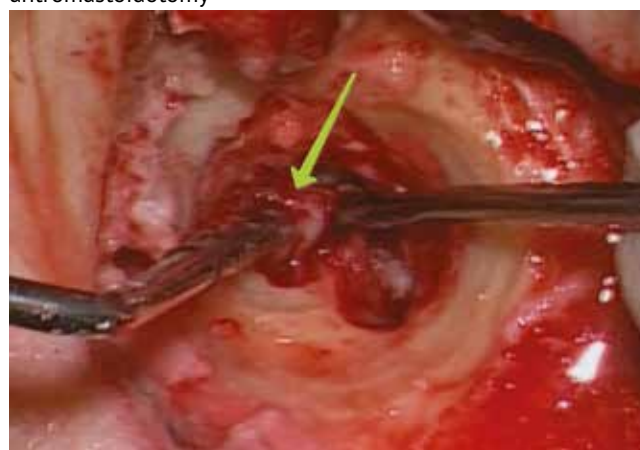
Гемангиома – это доброкачественное сосудистое новообразование. Считается, что интратемпоральная гемангиома бывает редко и составляет всего 0,21–1,3% всех доброкачественных новообразований, встречающихся в области головы [1, 2]. Однако анализ причин нейропатии лицевого нерва, по мнению некоторых авторов, указывает на тот факт, что гемангиома также часто встречается как невринома лицевого нерва [4, 5]. Гемангиомы височной кости могут быть случайно обнаружены во время планового осмотра или при обращении пациента с отолгическими жалобами.

В зависимости от симптомов гемангиоме изначально можно принять за другие новообразования (сосудистые аномалии, холестеатому, параганглиому и т. д.) [6].

Клинически новообразование часто проявляется нейропатией лицевого нерва. Основная локализация гемангиом – область коленчатого узла, внутренний слуховой проход [7]. Объясняется это наличием большого количества анастомозов между сосудами в этих областях [7, 8].

● **Рисунок 4.** Интраоперационная картина. Состояние после антротомии

● **Figure 4.** Intraoperative view. Status post antromastoidotomy



Гемангиома височной кости может протекать бессимптомно или вызывать различные симптомы. Частыми симптомами являются кондуктивная тугоухость, пульсирующий шум в ухе, оталгия, реже – рецидивирующий или хронический средний отит, геморрагическое отделяемое [9, 10]. Нейропатия лицевого нерва, вызванная гемангиомой, прогрессирует медленно [6]. При подозрении на новообразование височной кости выполняются КТ и МРТ, при подозрении на сосудистое образование – ангиография с возможной эмболизацией питающих сосу-

дов. На КТ в некоторых случаях можно наблюдать деструкцию кости вокруг новообразования или участки деминерализации кости в области контакта новообразования с окружающей костью. Иногда часть новообразования подвергается оссификации, что на КТ отображается как участок высокой плотности [6, 11].

По данным МРТ на T1-ВИ новообразование имеет гипо- или изоинтенсивный сигнал, на T2-ВИ показывает гиперинтенсивный сигнал. При контрастировании новообразование активно накапливает его, как и при других сосудистых опухолях [12].

Так как схожую картину по данным КТ, МРТ и клиническим данным показывают и другие новообразования, V.S. Dayal et al. предложили классификацию схожих поражений (т. н. гломусоподобные новообразования):

1. Сосудистые поражения (аберрантная внутренняя сонная артерия или «открытая» внутренняя сонная артерия, высокое стояние луковицы внутренней яремной вены, артериовенозные мальформации).
2. Опухолевые процессы (менингиома, гемангиома, рабдомиосаркома, лейкоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, карцинома, меланома и пиогенная гранулема).
3. Воспалительные заболевания (холестериновая гранулема, полип в наружном слуховом проходе) [13]. Из-за сложности дифференциальной диагностики необходимо полагаться в комплексе на анамнез болезни, данные объективного осмотра, КТ- и МРТ-данные и биопсию (в отдельных случаях), чтобы выставить правильный диагноз. Ангиография позволяет выявить анатомические особенности (аберрантная внутренняя сонная артерия, высокое стояние луковицы внутрен-

ней яремной вены), сосудистые новообразования, источники его кровоснабжения и эмболизировать питающие новообразование сосуды для снижения риска кровотечения и повреждения важных анатомических структур в височной кости [7].

Окончательный диагноз должен быть выставлен после патоморфологического исследования операционного материала [9].

Хирургическое лечение является основным методом лечения, которое позволяет радикально удалить гемангиому. Выбор хирургического доступа и объема операции зависит от локализации новообразования, уровня слуха, вариантной анатомии и других факторов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интракраниальные гемангиомы относятся к редким новообразованиям. Клинические данные пациента чаще скудные и неинформативны. Данные отоскопии, акуметрии и тональной пороговой аудиометрии в некоторых случаях без патологических отклонений. Только по данным КТ и МРТ с контрастированием можно предположить новообразование височной кости. По данным ангиографии можно предположить сосудистое новообразование.

Таким образом, окончательный диагноз выставляется по данным патоморфологического исследования операционного материала. Необходимо отметить, что в случаях с гемангиомой только хирургическое вмешательство позволяет радикально удалить новообразование.

Поступила / Received 18.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.07.2022
Принята в печать / Accepted 07.07.2022

Список литературы / References

1. Morace R., Marongiu A., Vangelista T., Galasso V., Colonnese C., Giangaspero F. et al. Intracranial capillary hemangioma: a description of four cases. *World Neurosurg.* 2012;78(1–2):191:E15–21. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.09.017>.
2. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Пашинина О.А., Михалевиц А.Е., Сайдулаев В.А., Терехина Л.И. Редкие доброкачественные опухоли латерального основания черепа с поражением височной кости: клинический опыт хирургического лечения 15 пациентов. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2021;4(3):370–404. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.016>.
3. Антонив Т.В. Капиллярная гемангиома ЛОР-органов (клиника, диагностика, лечение). *Вестник оториноларингологии.* 2012;1(1):11–13. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-4668201214>.
4. Friedman O., Neff B.A., Willcox T.O., Kenyon L.C., Sataloff R.T. Temporal bone hemangiomas involving the facial nerve. *Otol Neurotol.* 2002;23(5):760–766. <https://doi.org/10.1097/00129492-200209000-00025>.
5. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Пашинина О.А., Михалевиц А.Е., Сайдулаев В.А., Терехина Л.И. Редкие злокачественные опухоли латерального основания черепа с поражением височной кости: клинический опыт хирургического лечения 6 пациентов. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2021;4(4):405–430. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.017>.
6. Daikhes N.A., Diab Kh.M., Pashinina O.A., Mihalevich A.E., Saydulaev V.A., Terehina L.I. Rare tumors of the lateral skull base with damage to the temporal bone: clinical experience of surgical treatment of 6 patients. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2021;11(4):405–430. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.017>.
7. Reis B.L., Carvalho G.T., Sousa A.A., Freitas W.B., Brandão R.A. Primary hemangioma of the skull. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3A):569–571. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2008000400029>.
8. Fierek O., Laskawi R., Kunze E. Large intraosseous hemangioma of the temporal bone in a child. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(5):394–398. <https://doi.org/10.1177/000348940411300510>.
9. Tokyol C., Yilmaz M.D. Middle ear hemangioma: a case report. *Am J Otolaryngol.* 2003;24(6):405–407. [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(03\)00086-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(03)00086-3).
10. Kojima H., Yaguchi Y., Moriyama H. Middle ear hemangioma: a case report. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35(2):255–259. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.04.010>.
11. Hecht D.A., Jackson C.G., Grundfast K.M. Management of middle ear hemangiomas. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(5):362–366. <https://doi.org/10.1053/ajot.2001.26498>.
12. Mirza B., Shi W.Y., Phadke R., Holton J.L., Turner C., Plant G.T. et al. Strawberries on the brain—intracranial capillary hemangioma: two case reports and systematic literature review in children and adults. *World Neurosurg.* 2013;80(6):900e13–21. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.12.013>.
13. Yang G., Li C., Chen X., Liu Y., Han D., Gao X. et al. Large capillary hemangioma of the temporal bone with a dural tail sign. A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(1):183–186. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2143>.
14. Dayal V.S., Lafond G., Van Nostrand A.W., Holgate R.C. Lesions simulating glomus tumors of the middle ear. *J Otolaryngol.* 1983;12(3):175–179. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6308280>.

Информация об авторах:

Сайдулаев Вахарсолта Алиевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0003-0644-0528>; sultan070487@mail.ru

Диаб Хассан Мохамед Али, д.м.н., профессор, заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>; hasandiab@mail.ru

Дайхес Николай Аркадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный оториноларинголог России, директор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>; otolar@fmbamail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>; 9040100@mail.ru

Юнусов Аднан Султанович, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела детской ЛОР патологии, заместитель директора по детству, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>; doctoradnan@mail.ru

Пашина Ольга Александровна, к.м.н., руководитель научно-клинического отдела патологии уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>; OlgaP83@mail.ru

Умаров Парвиз Уктамович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии уха и основания черепа, главный врач, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5483-0139>; otolar@fmbamail.ru

Information about the authors

Vakharsolta A. Saydulaev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Ear and Skull Base Pathology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Teaching Assistant, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0644-0528>; sultan070487@mail.ru

Khassan M. Diab, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>; hasandiab@mail.ru

Nikolai A. Daikhes, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External ENT specialist of Russia, Director, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>; otolar@fmbamail.ru

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academic Secretary, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>; 9040100@mail.ru

Adnan S. Yunusov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Research Clinical Department of Pediatric ENT Pathology, Deputy Childhood Director, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>; doctoradnan@mail.ru

Olga A. Pashchinina, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Ear and Skull Base Pathology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>; OlgaP83@mail.ru

Parviz U. Umarov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Ear and Skull Base Pathology, Chief Medical Officer, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5483-0139>; otolar@fmbamail.ru